

钯/乙酸亚铜共同促进的嘧啶硫醚的脱硫碳碳偶联反应

刘伯渠^a 燕中飞^b 权正军^{*,b}^(a) 甘肃民族师范学院化学与生命科学系 合作 747000)^(b) 西北师范大学化学化工学院 兰州 730070)

摘要 报道了一种钯催化、乙酸亚铜盐促进的嘧啶硫醚/喹啉硫醚与炔烃或芳基硼酸的脱硫碳碳偶联反应, 合成了一系列 2-炔基嘧啶和 2-芳基嘧啶/喹啉衍生物, 产率良好(64%~87%)。所用的乙酸亚铜盐廉价、稳定, 反应产率高, 底物适用范围较广。

关键词 嘧啶硫醚; 嘧啶衍生物; Liebeskind-Srogl 反应; 炔烃; 芳基硼酸

Palladium/Copper(I) Acetate-Promoted Desulfurative Coupling of Pyrimidine Thioether with Alkynes or Arylboronic Acids

Liu, Boqu^a Yan, Zhongfei^b Quan, Zhengjun^{*,b}^(a) Department of Chemistry and Life Science, Gansu Normal University for Nationalities, Hezuo 747000)^(b) College of Chemistry and Chemical Engineering, Northwest Normal University, Lanzhou 730070)

Abstract An efficient method for carbon-carbon bond formation via desulfurative coupling of pyrimidine thioethers/4-phenylquinoline thioethers with alkynes or arylboronic acids is described. The reaction was promoted by a cheap and stable copper salt [copper(I) acetate] and catalyzed by palladium with good yields and wide substrate scope.

Keywords pyrimidine thioether; pyrimidine derivative; Liebeskind-Srogl reaction; alkyne; arylboronic acid

硫醚及其衍生物广泛存在于自然界, 此类化合物除了具有良好的生物和药物活性外, 还是优良的合成原料, 其来源广泛, 廉价易得。例如, 硫醚在过渡金属催化体系中能够通过 C—S 键的断裂来构筑新的 C—C 键等化学键^[1], 因而被看作是金属催化 C—C 偶联反应中卤代烃的有效替代物之一。2000 年, Liebeskind 和 Srogl^[2]首次报道了钯和羧酸亚铜盐共同促进的硫代羧酸酯与苯基硼酸的脱硫碳碳偶联反应。反应中代表性的羧酸亚铜盐是噻吩-2-甲酸亚铜盐(CuTC)。该反应的特点是钯催化剂和 CuTC 缺一不可, 且使用过量(2~2.5 倍)的羧酸亚铜盐, 产物为酮类化合物。如今, 类似的脱硫偶联反应被称为 Liebeskind-Srogl 反应。自从报道后该反应受到了人们的广泛关注, 得到了快速发展, 常用的含硫化合物有硫代羧酸酯、硫醚和杂环硫代酰胺等, 常见的碳亲核试剂如格氏试剂、炔烃、有机锌试剂、有机镁试剂及有机锡试剂等也都适用于此反应^[3]。

然而, 该反应仍存在值得改进之处, 例如 CuTC 的用量大, 其制备过程复杂, 空气中不稳定、易氧化, 含硫底物结构多样化较困难等。针对上述问题, 人们进行了大量探索研究, 取得了一定的进展。例如 2007 年, Liebeskind 课题组^[4]报道了催化量 Cu(I)存在下硫醚与硼酸的脱硫偶联反应, 然而该方法的不足之处是需要底物中提前引入酰胺活化基团^[5]。2013 年, 施章杰和 Willis 两个课题组^[6]分别同时报道了钯催化下邻位羰基诱导的芳基甲硫醚与有机硼试剂的脱硫 C—C 偶联反应, 虽然没有使用羧酸亚铜类促进剂, 但二者都使用化学计量的 Ag 试剂来促进反应。直到近几年, Osuka 等^[7]先后报道了 Pd-NHC 催化未活化芳基甲硫醚与有机锌试剂、炔基镁试剂等的脱硫偶联反应, 避免了铜盐的使用。

近几年, 我们先后发展了钯催化、CuTC 促进的二嘧啶基二硫醚与炔、硼酸或格式试剂的选择性 C—C 偶联反应, 以及钯催化硫醚与炔烃的 C—C 偶联反应, 合

* Corresponding author. E-mail: quanzz@nwnu.edu.cn

Received March 17, 2018; revised May 10, 2018; published online July 16, 2018.

Project supported by the Scientific and Technological Innovation Engineering Program of Northwest Normal University (No. NWNNU-LKQN-15-1).

西北师范大学科研创新基金(No. NWNNU-LKQN-15-1)资助项目。

成了一系列 2-炔基/芳基取代的嘧啶衍生物^[8](Scheme 1). 在较早的工作中, 我们还通过钯/镍催化对甲苯磺酸嘧啶酯/磷酸嘧啶酯与有机硼酸或炔烃的偶联反应合成了嘧啶衍生物^[9]. 2-炔基/芳基取代的嘧啶衍生物具有广谱生物活性和药理活性, 例如具有抗真菌和抗菌等活性^[10]. 此类物质也可以通过钯催化 2-卤代嘧啶与炔或硼酸的碳碳偶联反应^[11]或其他脱硫偶联反应^[12]来制备(Scheme 1).

总体而言, Liebeskind-Srogl 脱硫偶联反应仍然是实现含硫化合物脱硫偶联的最有效方法之一. 因此, 最近我们尝试了 2-乙硫基嘧啶与端炔/芳基硼酸的 Liebeskind-Srogl 反应, 为 2-炔基/芳基嘧啶衍生物的合成提供可选择的有效途径. 本文报道其中的一种方法: Pd 催化、醋酸亚铜盐促进的 2-乙硫基嘧啶与端炔/芳基硼酸的脱硫 C—C 偶联反应(Scheme 1). 合成了一系列 2-炔基/芳基取代的嘧啶衍生物, 所用醋酸亚铜盐廉价易得, 也较 CuTC 稳定, 为此类化合物的合成提供一种可借鉴的新方法.

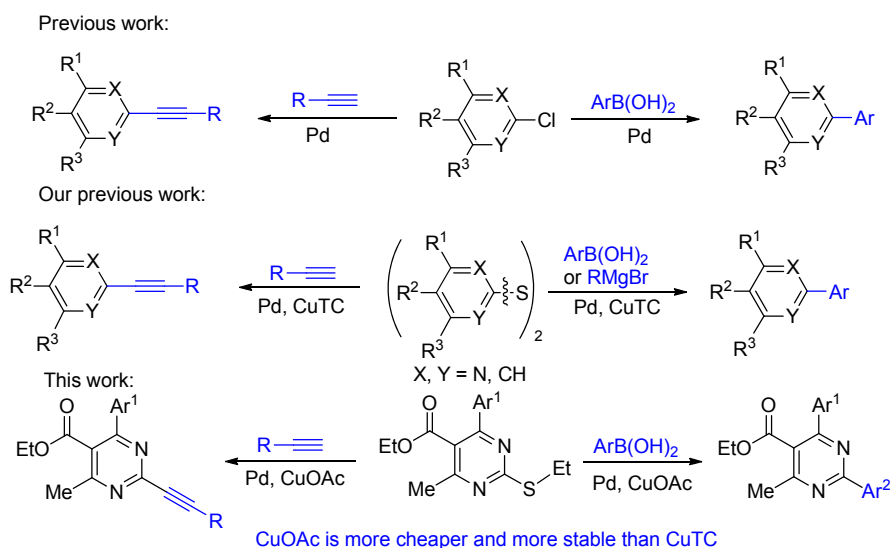
1 结果与讨论

以乙基嘧啶基硫醚(**1a**)和苯乙炔(**2a**)的偶联反应为模板, 对反应条件进行了初步筛选(表 1). 首先, 测试了醋酸钯催化剂、铜盐助催化剂对反应的影响(Entries 1~6). 结果发现在一价无机铜盐 CuI, CuBr, CuCl, Cu₂O 和二价铜盐 Cu(OAc)₂ 的体系中都没有检测到产物 **3a** 的生成, 大量原料被检测到(Entries 1~5); 然而, 在乙酸亚铜盐存在下, 我们以 72% 的分离产率得到了脱硫偶联产物 **3a** (Entry 6). 其他羧酸亚铜盐也显示了较高的催化活

性, 如 CuTC (Entry 7)和苯甲酸亚铜(Entry 8)也能以较好的产率得到 **3a**(分别是 75%和 62%). 虽然, CuTC 的产率略优于乙酸亚铜的, 但考虑到乙酸廉价无毒的优点, 本实验决定采用乙酸亚铜盐作为促进剂. 随后, 优化了反应溶剂和金属催化剂. 发现所选溶剂中, 二氧六环效果最佳(Entries 9, 10); 对不同钯催化剂的选择实验表明, 醋酸钯的效果最好(Entries 12~14). 最后, 实验表明延长反应时间或缩短反应时间都不能提高反应产率(Entries 15, 16). 正如预期一样, 在没有金属催化剂或铜盐参与时, 反应效果很差, 几乎检测不到或只以低产率得到 **3a** (Entries 17, 18).

基于优化后的反应条件, 我们对反应底物进行了拓展(Scheme 2). 无论芳香族末端炔烃(对应产物 **3a**、**3b**)或是脂肪族末端炔烃(对应产物 **3c**、**3d**) 都适用于此脱硫偶联反应, 都能以较高产率得到 2-炔基嘧啶衍生物. 嘧啶苯环上的取代基效应并不显著, 例如苯环上含有吸电子的 F、Cl 取代基(**3e**, **3f**)和给电子的 Me、MeO 基(**3g**, **3h**)时, 均以较高产率得到了对应目标产物.

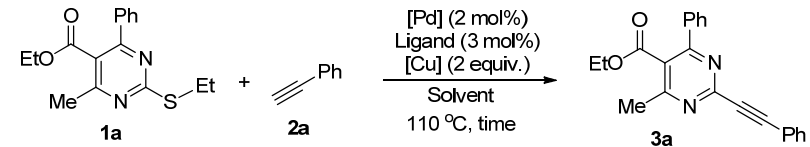
随后, 我们进一步拓展了嘧啶硫醚 **1** 和芳基硼酸 **4** 的脱硫偶联 Suzuki 反应(Eq. 1). 对于取代的 2-乙基嘧啶基硫醚衍生物和芳基硼酸, 取代基的电子效应的影响较微弱, 吸电子和推电子取代的底物都能很好地转化为相应的碳碳偶联产物——2-芳基嘧啶类化合物 **5**, 但芳基硼酸苯环上取代基的空间位阻对产物产率有较大的影响, 例如邻位取代苯硼酸的反应活性明显低于无取代苯硼酸, 其产物收率较低(**5d**, 60%). 此外, 2-噻吩基硼酸的活性也较低, 目标分子 **5l** 的产率为 66%.



图式 1 2-炔基/芳基取代的嘧啶衍生物的合成
Scheme 1 Synthesis of 2-alkyl/aryl pyrimidine derivatives

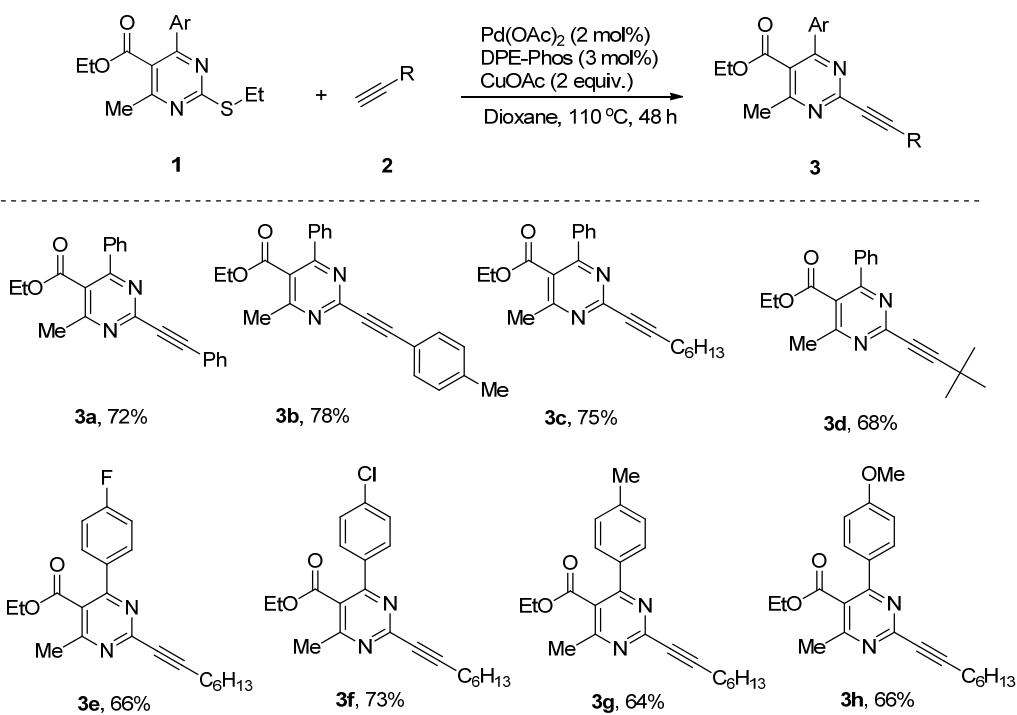
表 1 嘧啶硫醚与炔烃的脱硫偶联反应的条件优化^a

Table 1 Screening of reaction conditions for the desulfurative coupling of pyrimidine thioether with alkyne



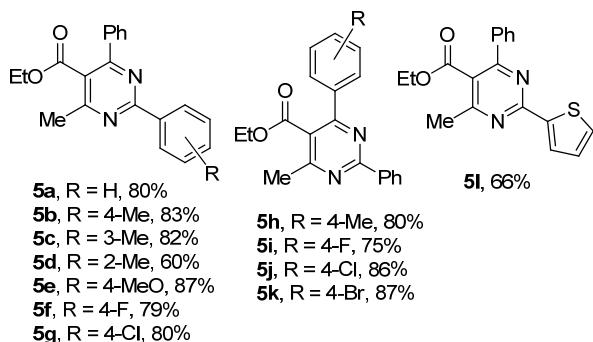
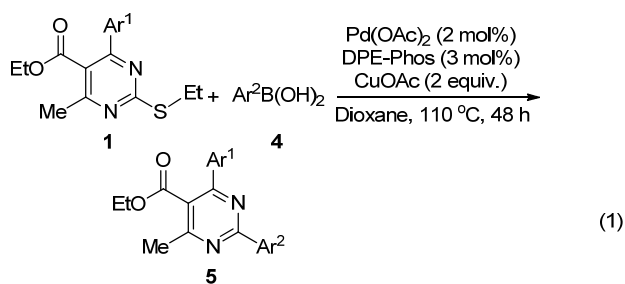
Entry	[Pd]	Ligand	[Cu]	Solvent	Time/h	Yield ^b / % of 3a
1	Pd(OAc) ₂	DPE-Phos	CuI	Dioxane	48	Trace
2	Pd(OAc) ₂	DPE-Phos	CuBr	Dioxane	48	n.d.
3	Pd(OAc) ₂	DPE-Phos	CuCl	Dioxane	48	n.d.
4	Pd(OAc) ₂	DPE-Phos	Cu ₂ O	Dioxane	48	n.d.
5	Pd(OAc) ₂	DPE-Phos	Cu(OAc) ₂	Dioxane	48	n.d. ^c
6	Pd(OAc) ₂	DPE-Phos	CuOAc	Dioxane	48	72
7	Pd(OAc) ₂	DPE-Phos	CuTC	Dioxane	48	75
8	Pd(OAc) ₂	DPE-Phos	PhCOOCu	Dioxane	48	62
9	Pd(OAc) ₂	DPE-Phos	CuOAc	Toluene	48	63
10	Pd(OAc) ₂	DPE-Phos	CuOAc	Xylene	48	64
11	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	CuOAc	Dioxane	48	52
12	Pd(acac) ₂	DPE-Phos	CuOAc	Dioxane	48	36
13	Pd ₂ (dba) ₃	DPE-Phos	CuOAc	Dioxane	48	39
14	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	PPh ₃	CuOAc	Dioxane	48	44
15	Pd(OAc) ₂	DPE-Phos	CuOAc	Dioxane	12	37
16	Pd(OAc) ₂	DPE-Phos	CuOAc	Dioxane	24	58
17	—	—	CuOAc	Dioxane	48	24
18	Pd(OAc) ₂	—	—	Dioxane	48	n.d.

^a Conditions: $n(\mathbf{1a}) : n(\mathbf{2a}) : n[\text{Cu(I)}] = 1 : 1.5 : 2$. 0.10 mmol of **1a** was used in 1 mL of solvent. ^b Isolated yield by column chromatography. ^c n.d. = No reaction was detected by TLC and ¹H NMR.

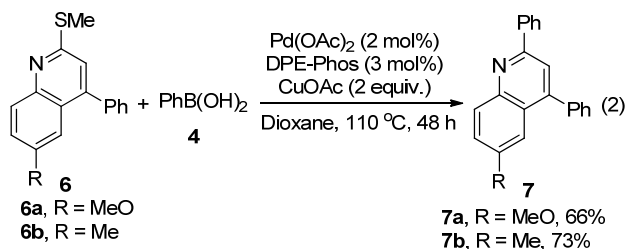


图式 2 嘧啶硫醚与炔的脱硫偶联反应的适用范围

Scheme 2 Scope of the desulfurative coupling of pyrimidine thioether with alkyne



最后,多取代喹啉类化合物具有广谱的药物活性,是良好的功能材料^[13]。我们测试了上述脱硫偶联反应在多取代喹啉衍生物中的合成应用。结果表明所测试的两种代表性 4-苯基喹啉甲硫醚(**6a**, **6b**)与苯硼酸能够发生预期的脱硫偶联反应,以良好产率得到了目标产物 **7a** 和 **7b** (Eq. 2)^[14]。



2 结论

发展了一种钯催化、乙酸亚铜盐促进下,通过 2-乙基噻唑基硫醚与炔烃或芳基硼酸的脱硫交叉碳碳偶联反应合成 2-炔基或 2-芳基功能化噻唑的方法。该方法所用乙酸亚铜盐与 CuTC 相比,具有廉价、稳定、易操作等优点,所用钯催化剂的量只有 2 mol%,低于之前文献报道的用量^[8,11],同时使用硫醚类底物用于碳碳键的构建,有效避免了制备卤代烃时 POCl₃ 的使用和卤代废物的产生,为此类化合物的合成提供了一条有效的合成途径。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

所使用的溶剂均做无水处理。其他试剂未做进一步

纯化或处理。柱层析使用 200~300 目硅胶。薄层色谱(TLC)使用 GF254 硅胶铺板。¹H NMR 以及 ¹³C NMR 实验使用 Varian Mercury plus-400 核磁共振谱仪,并以 CDCl₃ 为溶剂,以四甲基硅烷(TMS)为内标。熔点测定使用北京泰克公司的 XT-4 型显微熔点测定仪。2-乙基噻唑基硫醚(**1**)^[8b]和喹啉硫醚(**6**)^[15]分别参考我们之前的方法制备。

3.2 钯和亚铜盐促进的硫醚(**1**)与末端炔烃的脱硫偶联反应的典型实验

向经过氩气置换的 10 mL Schlenk 反应管中加入 **1a** (0.10 mmol, 30 mg), Pd(OAc)₂ (0.002 mmol, 0.3 mg), CuOAc (0.20 mmol, 25 mg)和 DPE-Phos (0.003 mmol, 1.8 mg)的混合物,再次通入氩气置换空气,而后使用注射器将 **2a** (0.15 mmol, 15 mg)和二氧六环(1 mL)注入 Schlenk 管。升温至 110 °C,搅拌反应 48 h,反应结束后,反应混合物冷却至室温,加入 5 mL 饱和氯化铵溶液淬灭反应,最后加入 1 mL 氢氧化钠(5%)溶液中和反应体系中产生的乙酸。乙酸乙酯萃取(20 mL×3),合并有机相,减压蒸馏除去溶剂,柱色谱分离产物[洗脱剂: V(石油醚): V(乙酸乙酯)=30:1],得到白色晶体 **3a** (24 mg, 72%)。

6-甲基-4-苯基-2-(苯基乙炔基)噻唑-5-甲酸乙酯(**3a**): 白色固体。m.p. 161~163 °C (lit.^[8a] 161~162 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.70~7.66 (m, 4H), 7.48~7.39 (m, 3H), 7.38~7.27 (m, 3H), 4.22~4.17 (q, J=8.0 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.06 (t, J=8.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 167.53, 165.59, 164.08, 152.38, 137.19, 132.85, 132.54, 130.40, 130.01, 129.91, 129.52, 128.75, 126.53, 128.38, 128.17, 124.19, 121.25, 88.53, 88.09, 61.98, 22.47, 13.48。

6-甲基-4-苯基-2-(对甲苯基乙炔基)噻唑-5-甲酸乙酯(**3b**): 黄色油状物^[8a]。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.65~7.56 (m, 2H), 7.51 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.45~7.33 (m, 3H), 7.10 (d, J=7.9 Hz, 2H), 4.12 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 0.99 (t, J=7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 167.57, 165.54, 164.05, 152.47, 140.17, 137.20, 132.65, 130.16, 129.13, 128.54, 128.29, 124.00, 118.09, 89.07, 87.66, 61.96, 22.61, 21.63, 13.58。

6-甲基-4-苯基-2-(1-辛炔基)噻唑-5-甲酸乙酯(**3c**): 黄色油状物^[8a]。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.63~7.49 (m, 2H), 7.47~7.28 (m, 3H), 4.10 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.40 (t, J=7.3 Hz, 2H), 1.65~1.53 (m, 2H), 1.43~1.33 (m, 2H), 1.28~1.19 (m, 4H), 0.97 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.81 (t, J=6.7 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz,

CDCl_3) δ : 167.58, 165.39, 163.91, 152.27, 137.18, 130.06, 128.44, 128.25, 123.95, 91.65, 79.93, 61.87, 31.25, 28.70, 27.89, 22.52, 22.43, 19.41, 13.99, 13.53.

6-甲基-4-苯基-2-(3,3-二甲基-1-丁炔基)嘧啶-5-甲酸乙酯(**3d**): 白色固体; m.p. 98~99 °C (lit.^[8a] 99~101 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.57~7.36 (m, 2H), 7.46~7.25 (m, 3H), 4.10 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.30 (s, 9H), 0.97 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.61, 165.29, 163.90, 152.51, 137.33, 129.99, 128.43, 128.29, 123.94, 98.45, 78.87, 61.82, 30.38, 27.90, 22.52, 13.54.

6-甲基-6-(对氟苯基)-2-(1-辛炔基)嘧啶-5-甲酸乙酯(**3e**): 黄色油状物^[8a]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.64~7.51 (m, 2H), 7.04 (dd, $J=11.9, 5.3$ Hz, 2H), 3.71~3.55 (m, 3H), 2.39 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 1.67~1.50 (m, 2H), 1.41~1.32 (m, 2H), 1.23 (t, $J=6.9$ Hz, 9H), 0.80 (d, $J=1.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 173.16, 168.23, 165.03, 162.54, 162.20, 152.74, 133.33, 130.29, 130.21, 122.79, 115.67, 115.66, 115.44, 90.99, 80.23, 52.56, 33.35, 31.14, 28.60, 27.83, 22.33, 21.45, 19.37, 13.86.

6-甲基-4-(对氯苯基)-2-(1-辛炔基)嘧啶甲酸乙酯(**3f**): 黄色油状物^[8a]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.58~7.45 (m, 2H), 7.42~7.31 (m, 2H), 4.11~4.17 (m, 2H), 2.54 (d, $J=1.2$ Hz, 3H), 2.40 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 1.65~1.54 (m, 2H), 1.43~1.34 (m, 2H), 1.28~1.19 (m, 4H), 1.07~1.03 (m, 3H), 0.85~0.76 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.43, 165.64, 162.59, 152.33, 136.52, 135.59, 129.73, 128.75, 123.84, 92.04, 79.86, 62.07, 31.27, 29.65, 28.72, 27.90, 22.56, 22.45, 19.44, 14.01, 13.67.

6-甲基-4-(对甲苯基)-2-(1-辛炔基)嘧啶甲酸乙酯(**3g**): 黄色油状物^[8a]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.48 (dd, $J=8.2, 2.0$ Hz, 2H), 7.18~7.14 (m, 2H), 4.13 (dd, $J=7.2, 2.9$ Hz, 2H), 2.52 (d, $J=2.5$ Hz, 3H), 2.42~2.37 (m, 2H), 2.31 (d, $J=2.6$ Hz, 3H), 1.64~1.54 (m, 2H), 1.38 (dd, $J=13.1, 6.4$ Hz, 2H), 1.28~1.16 (m, 4H), 1.05~1.01 (m, 3H), 0.82~0.79 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.83, 165.15, 163.72, 152.25, 140.42, 134.27, 129.17, 128.28, 123.80, 91.41, 80.03, 61.86, 31.27, 28.71, 27.92, 22.50, 22.45, 21.35, 19.43, 14.00, 13.64.

6-甲基-4-(对甲氧苯基)-2-(1-辛炔基)嘧啶甲酸乙酯(**3h**): 无色油状物^[8a]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.56 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 4.15 (q, $J=$

7.2 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.39 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.65~1.52 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 1.28~1.16 (m, 4H), 1.06 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.80 (t, $J=6.7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.90, 164.95, 162.91, 161.24, 152.07, 129.92, 129.32, 123.32, 113.79, 91.09, 79.95, 61.75, 55.18, 31.15, 28.59, 27.81, 22.33, 19.29, 13.88, 13.62.

3.3 化合物 5 的合成

化合物 **5** 的合成方法与化合物 **3** 类似, 柱层析所用洗脱剂为石油醚/乙酸乙酯($V:V=90:1$).

6-甲基-2,4-二苯基嘧啶-5-甲酸乙酯(**5a**): 白色固体. m.p. 65~66 °C (lit.^[8a] 66~67 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.62~8.59 (dd, $J=2.8$ Hz, 6.4 Hz, 2H), 7.81~7.79 (m, 2H), 7.54~7.52 (m, 6H), 4.28~4.22 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.14~1.10 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 168.5, 165.4, 163.7, 163.7, 138.2, 137.1, 131.1, 130.0, 128.7, 128.6, 128.5, 128.5, 123.4, 61.8, 22.9, 13.7.

6-甲基-4-苯基-2-对甲苯基嘧啶-5-甲酸乙酯(**5b**): 白色固体. m.p. 61~62 °C (lit.^[8a] 61~63 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.49~8.47 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.79~7.77 (m, 2H), 7.54~7.46 (m, 3H), 7.33~7.31 (d, $J=8.1$ Hz, 3H), 4.26~4.21 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.12~1.10 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 168.5, 165.3, 163.7, 163.6, 141.5, 138.3, 134.4, 130.0, 129.3, 128.7, 128.5, 128.5, 123.1, 61.8, 22.7, 21.6, 13.7.

6-甲基-4-苯基-2-间甲苯基嘧啶-5-甲酸乙酯(**5c**): 白色固体. m.p. 70~71 °C (lit.^[8a] 69~71 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.27~8.29 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.69~7.67 (dd, $J=6.5$ Hz, 3.1 Hz, 2H), 7.42~7.39 (m, 3H), 7.33~7.29 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.25~7.23 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.16~4.11 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.02~0.99 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 168.4, 165.3, 163.8, 163.3, 138.2, 138.1, 137.0, 131.8, 129.9, 129.1, 128.5, 128.4, 125.8, 123.3, 61.7, 22.9, 21.5, 13.6.

6-甲基-4-苯基-2-邻甲苯基嘧啶-5-甲酸乙酯(**5d**): 白色固体. m.p. 75~76 °C (lit.^[8a] 77~78 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.87~7.79 (m, 1H), 7.73~7.57 (m, 2H), 7.46~7.33 (m, 3H), 7.32~7.19 (m, 3H), 4.16 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.03 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 168.36, 166.75, 165.00, 163.12, 137.93, 137.62, 137.45, 131.31, 130.55, 129.97, 129.65, 128.48, 128.39, 125.93, 122.77, 61.86,

22.78, 21.32, 13.66.

6-甲基-4-苯基-2-对甲氧苯基嘧啶-5-甲酸乙酯(**5e**): 白色固体. m.p. 58~60 °C (lit.^[8a] 57~59 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.49~8.39 (m, 2H), 7.72~7.60 (m, 2H), 7.46~7.32 (m, 3H), 6.95~6.85 (m, 2H), 4.11 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 0.99 (t, *J*=7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 168.54, 165.23, 163.53, 163.40, 162.13, 141.51, 138.41, 134.4, 130.34, 129.82, 128.39, 122.57, 113.79, 61.63, 55.33, 22.84, 13.63.

6-甲基-4-苯基-2-对氯苯基嘧啶-5-甲酸乙酯(**5f**): 白色固体. m.p. 95~97 °C (lit.^[8a] 94~96 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.54~8.42 (m, 2H), 7.75~7.57 (m, 2H), 7.49~7.28 (m, 3H), 7.07 (t, *J*=8.7 Hz, 2H), 4.12 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.00 (t, *J*=7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 168.32, 166.13, 165.42, 163.59, 162.68, 138.12, 133.32, 130.82, 130.73, 129.98, 128.45, 128.35, 123.24, 115.52, 115.31, 61.75, 22.80, 13.62.

6-甲基-4-苯基-2-对氯苯基嘧啶-5-甲酸乙酯(**5g**): 白色固体. m.p. 84~86 °C (lit.^[8a] 84~86 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.51~8.36 (m, 2H), 7.80~7.56 (m, 2H), 7.52~7.29 (m, 5H), 4.13 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.01 (t, *J*=7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 168.25, 165.48, 163.63, 162.64, 138.04, 137.29, 135.59, 130.00, 129.96, 128.70, 128.44, 128.41, 123.52, 61.80, 22.80, 13.64.

6-甲基-2-苯基-4-对甲氧苯基嘧啶-5-甲酸乙酯(**5h**): 白色固体. m.p. 66~67 °C (lit.^[8a] 66~67 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.60~8.38 (m, 2H), 7.60 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.46~7.35 (m, 3H), 7.23~7.17 (m, 2H), 4.16 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.06 (t, *J*=7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 168.63, 165.14, 163.59, 163.34, 140.23, 137.23, 135.30, 130.91, 129.17, 128.58, 128.44, 128.41, 123.14, 61.72, 22.81, 21.38, 13.73.

6-甲基-2-苯基-4-对氯苯基嘧啶-5-甲酸乙酯(**5i**): 白色固体. m.p. 85~87 °C (lit.^[8a] 85~86 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.46 (dd, *J*=6.8, 3.0 Hz, 2H), 7.77~7.62 (m, 2H), 7.48~7.33 (m, 3H), 7.11~7.06 (m, 2H), 4.16 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.06 (t, *J*=7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 168.33, 165.46, 165.20, 163.65, 162.71, 162.28, 136.97, 134.28, 131.10, 130.58, 130.50, 128.58, 128.50, 123.16, 115.66, 115.44, 61.84, 22.82, 13.74.

6-甲基-2-苯基-4-对氯苯基嘧啶-5-甲酸乙酯(**5j**): 白色固体. m.p. 82~84 °C (lit.^[8a] 83~84 °C); ¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ: 8.52~8.41 (m, 2H), 7.69~7.59 (m, 2H), 7.47~7.34 (m, 5H), 4.16 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.07 (t, *J*=7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 168.15, 165.55, 163.66, 162.31, 136.81, 136.56, 136.36, 131.20, 129.85, 128.73, 128.63, 128.52, 123.19, 61.92, 22.79, 13.74.

6-甲基-2-苯基-4-对溴苯基嘧啶-5-甲酸乙酯(**5k**): 白色固体. m.p. 87~88 °C (lit.^[8a] 87~89 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.50 (m, 2H), 7.78 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.47~7.37 (m, 5H), 4.19 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.06 (t, *J*=7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 168.52, 165.39, 163.06, 137.14, 137.00, 131.02, 128.94, 128.87, 128.60, 128.49, 127.78, 127.18, 127.16, 123.22, 61.82, 22.88, 13.72.

6-甲基-4-苯基-2-(噻吩-2-基)-5-甲酸乙酯(**5l**): 白色固体. m.p. 87~89 °C (lit.^[8a] 89~91 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.03 (dd, *J*=3.7, 1.1 Hz, 1H), 7.71~7.56 (m, 2H), 7.51~7.28 (m, 4H), 7.07 (dd, *J*=4.9, 3.8 Hz, 1H), 4.11 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 0.99 (t, *J*=7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 168.20, 165.54, 163.67, 160.49, 142.96, 137.88, 130.54, 130.00, 129.82, 128.42, 128.29, 128.21, 122.77, 61.71, 22.70, 13.61.

6-甲氧基-2,4-二苯基喹啉(**7a**): 白色固体. m.p. 113~115 °C^[14]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.20~8.15 (m, 3H), 7.79 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.62~7.39 (m, 9H), 7.21 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 158.02, 154.87, 148.01, 145.15, 139.98, 138.97, 131.85, 129.60, 129.22, 129.04, 128.94, 128.59, 127.55, 126.88, 122.07, 119.90, 103.89, 55.68; HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₁₈NO [M+H]⁺ 312.1383, found 312.1385.

6-甲基-2,4-二苯基喹啉(**7b**): 白色固体. m.p. 126~128 °C^[14]; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 8.22~8.18 (m, 2H), 8.16 (d, *J*=8.64 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.59~7.51 (m, 8H), 7.46 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 156.00, 148.43, 147.40, 139.76, 138.65, 136.26, 131.75, 129.87, 129.55, 129.14, 128.79, 128.57, 128.28, 127.48, 125.71, 124.38, 119.40, 21.83; HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₁₈N [M+H]⁺ 296.1434, found 296.1437.

辅助材料(Supporting Information) 化合物**3**和**7**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] For selected reviews, see: (a) Beletskaya, I. P.; Ananikov, V. P. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1596.
(b) Liu, H.; Jiang, X. *Chem.-Asian J.* **2013**, *8*, 2546.
(c) Dubbaka, S. R.; Vogel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 7674.
(d) De Ornellas, S.; Storr, T. E.; Williams, T. J.; Baumann, C. G.; Fairlamb, I. J. S. *Curr. Org. Synth.* **2011**, *8*, 79.
(e) Wang, L.; He, W.; Yu, Z. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 599.
(f) Modha, S. G.; Mehta, P.; der Eycken, V. E. V. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5042.
(g) Pan, F.; Shi, Z.-J. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 280.
- [2] Liebeskind, L. S.; Srogl, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11260.
- [3] For examples of Liebeskind-Srogl reactions, see: (a) Liebeskind, L. S.; Yang, H.; Li, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 1417.
(b) Zhang, Z.; Lindale, M. G.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6403.
(c) Lengar, A.; Kappe, C. O. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 771.
(d) Prokopcová, H.; Kappe, C. O. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 448.
(e) Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4440.
(f) Maltsev, O. V.; Pöthig, A.; Hintermann, L. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1282.
(g) Prokopcová, H.; Kappe, C. O. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3674.
(h) Prokopcová, H.; Kappe, C. O. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 2276.
(i) Dong, Y.; Wang, M.; Liu, J.; Ma, W.; Liu, Q. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 73802.
- [4] Villalobos, J. M.; Srogl, J.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15734.
- [5] Creech, G. S.; Kwon, O. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2670.
- [6] (a) Hooper, J. F.; Pernik, R. D.; Young, I.; Weller, A. S.; Willis, M. C. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 1568.
(b) Pan, F.; Wang, H.; Shen, P.-X.; Zhao, J.; Shi, Z.-J. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 1573.
- [7] (a) Otsuka, S.; Fujino, D.; Murakami, K.; Yorimitsu, H.; Osuka, A. *Chem.-Eur. J.* **2014**, *20*, 13146.
(b) Baralle, A.; Yorimitsu, H.; Osuka, A. *Chem.-Eur. J.* **2016**, *22*, 10768.
- [8] (a) Quan, Z.-J.; Lv, Y.; Jing, F.-Q.; Jia, X.-D.; Huo, C.-D.; Wang, X.-C. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 325.
(b) Du, B.-X.; Quan, Z.-J.; Da, Y.-X.; Zhang, Z.; Wang, X.-C. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 1270.
(c) Yang, Q.; Quan, Z.; Du, B.; Wu, S.; Li, P.; Sun, Y.; Lei, Z.; Wang, X. *Catal. Sci. Technol.* **2015**, *5*, 4522.
- [9] (a) Quan, Z.-J.; Jing, F.-Q.; Zhang, Z.; Da, Y.-X.; Wang, X.-C. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 7175.
(b) Xing, T.; Zhang, Z.; Da, Y.-X.; Quan, Z.-J.; Wang, X.-C. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 6495.
(c) Xing, T.; Zhang, Z.; Da, Y.-X.; Quan, Z.-J.; Wang, X.-C. *Asian J. Org. Chem.* **2015**, *4*, 538.
(d) Yang, Q.; Quan, Z.-J.; Wu, S.; Du, B.; Wang, M.; Li, P.; Zhang, Y.; Wang, X. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 6124.
(e) Yang, Q.-L.; Quan, Z.-J.; Du, B.-X.; Wu, S.; Zhang, Y.-P.; Li, P.-D.; Wang, M.-M.; Lei, Z.-Q.; Wang, X.-C. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 59770.
- [10] Deres, K.; Schröder, C. H.; Paessens, A.; Goldmann, S.; Hacker, H. J.; Weber, O.; Kraemer, T.; Niewoehner, U.; Pleiss, U.; Stoltefuss, J.; Graef, E.; Koletzki, D.; Masantschek, R. N. A.; Reimann, A.; Jaeger, R.; Grob, R.; Beckermann, B.; Schlemmer, K.-H.; Haebich, D.; Ribsamen-Waigmann, H. *Science* **2003**, *299*, 893.
- [11] Gholap, A. R.; Toti, K. S.; Shirazi, F.; Deshpande, M. V.; Srinivasan, K. V. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10214.
- [12] Kim, H.; Phan, N. H. T.; Shin, H.; Lee, H.-S.; Sohn, J.-H. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 6604.
- [13] (a) Alhaider, A. A.; Abdelkader, M. A.; Lien, E. J. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1394.
(b) Labaudiniere, R.; Hendel, W.; Terlain, B.; Cavy, F.; Marquis, O.; Dereu, N. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 4306.
- [14] Zhang, X.; Xu, X.; Yu, L.; Zhao, Q. *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 281.
- [15] Wang, T.-L.; Liu, X.-J.; Huo, C.-D.; Wang, X.-C.; Quan, Z.-J. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 499.

(Zhao, C.)