水介质中 1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4(5*H*)-酮的快捷高效合成

苏子琦^a 张 奇^a 赵界强^a 赵 涛^a 刘文艺^a
王慧萍^b 徐 娟^{*,b} 李加荣^{*,a}

(^a 北京理工大学化学与化工学院 北京 102488)

(^b 国家卫生健康委科学技术研究所 北京 100081)

摘要 吡唑并嘧啶酮类化合物由于其与生物体内嘌呤的结构相似而具有多种活性, 进而被广泛研究和应用. 吡唑并嘧啶酮类化合物传统的合成方法存在一些不足, 如需要酰化、环化两步完成等. 报道了一种以水为介质、氢氧化钠作用下的 5-氨基-4-氰基吡唑和芳香醛一锅环合形成 1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4(5*H*)-酮的方法. 该方法具有原料易得、操作简单、良好的底物耐受性等优点.

关键词 一锅转化; 吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4(5*H*)-酮; 氢氧化钠; 绿色溶剂; 水

An Efficient and Rapid Synthesis of 1*H*-Pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4(5*H*)-one in Water

Su, Ziqi^a Zhang, Qi^a Zhao, Jieqiang^a Zhao, Tao^a Liu, Wenyi^a
Wang, Huiping^b Xu, Juan^{*,b} Li, Jiarong^{*,a}

(^a School of Chemistry and Chemical Engineering, Beijing Institute of Technology, Beijing 102488)

(^b National Research Institute for Family Planning, Beijing 100081)

Abstract Pyrazolopyrimidinone compounds have many biological activities and been widely used due to the similar structure of purines in organisms. However, the traditional synthetic methods suffered from several drawbacks, such as acylation and cyclization. Herein, one pot cyclization of 1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4(5*H*)-one was developed by one pot conversion of 5-amino-4-cyano-pyrazole and aromatic aldehydes in the presence of sodium hydroxide using water as media. The reaction was carried out under the conditions of easily available raw materials, simple operation, and showed good tolerance to various functional groups.

Keywords one pot conversion; pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4(5*H*)-one; sodium hydroxide; green solvent; water

吡唑并嘧啶酮类化合物是一类重要的含氮杂环化合物, 广泛存在于自然界, 一系列药物分子中也富含该骨架结构, 其中典型的化合物有明星药物西地那非^[1a-1c]和别嘌醇^[2a-2c](图 1).

1*H*-吡唑并[4,3-*d*]嘧啶-7(6*H*)-酮和 1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4(5*H*)-酮是吡唑并嘧啶酮的两种主要类型. 与 1*H*-吡唑并[4,3-*d*]嘧啶-7(6*H*)-酮相比, 1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4(5*H*)-酮的研究相对滞后. 近年来, 除了别嘌醇外, 一系列 1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4(5*H*)-酮化合物因其生物活性和药理活性而受到广泛关注^[3]. 许多含有该骨架的

图 1 典型的吡唑并嘧啶酮类化合物

Figure 1 The typical pyrazolopyrimidinone compounds
分子具有显著的药用活性, 如抗炎^[4]、抗菌^[5]、抗病毒^[6]、

* Corresponding authors. E-mail: jrli@bit.edu.cn; xujuan@nrifp.org.cn

Received April 19, 2021; revised May 10, 2021; published online June 7, 2021.

Project supported by the Chinese Academy of Medical Sciences Innovation Fund for Medical Sciences (No. 2018-I2M-1-004) and the Non-profit Central Research Institute Fund of National Research Institute for Family Planning (No. 2021GJZ05).

中国医学科学院医学与健康科技创新工程(No. 2018-I2M-1-004)和中央级公益性科研院所基本科研业务费专项(No. 2021GJZ05)资助项目.

抗微生物^[7]、抗氧化^[8]、除草剂^[9]、细胞毒性抑制剂^[10]。其他衍生物还可以作为镇痛药^[11]、抗结核药^[12]、抗癌药^[13](图 2)。

图 2 一些具有生物活性的 1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4(5*H*)-酮类化合物

Figure 2 Some bioactive 1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4(5*H*)-one compounds

传统的 1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4(5*H*)-酮的合成主要以邻氨基吡唑酰胺为原料,与酰氯^[8,14a-14b]、羰基化合物^[15]、羧酸酯^[16a-16b]进行酰化和环化等反应。此外,也可以选择邻氨基吡唑脒与羧酸直接反应^[15,17a-17b](Scheme 1)。这些反应一般要先制成吡唑酰胺,再进行环化。如何一步高效合成吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮值得探索。

图式 1 1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4(5*H*)-酮的传统合成路线
Scheme 1 Traditional synthesis of 1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4(5*H*)-ones

与传统溶剂相比,水作为有机溶剂具有许多独特的优势。首先,水是自然界含量最丰富的物质,是化学反应十分理想的绿色溶剂;其次,水的离子化对一些有机分子具有酸碱催化作用,可以促进反应的进行;再者,由于有机物在水中的溶解度不同,一些反应产物冷却到室温时会从反应液中沉淀析出而获得分离,这使得反应

的后处理变得简单方便。因此,在水相中的有机反应已经获得极大的关注和应用^[18a-18g]。前期研究表明,均相催化、微波、离子液体和 *N*-杂卡宾均适用于 PDF 转化^[19a-19b]。PDF 转化就是存在于邻氨基脒化物与羰基化合物的 Friedlander 喹啉缩合中的,经由分子内 Pinner 缩合到 Dimroth 重排,生成喹啉酮新骨架的转化。特别是在反应体系中加入水^[19b]可以促进 PDF 转化,这就促使我们关注 PDF 转化是否也可以在水介质中进行。

这里,我们将报道水介质中、氢氧化钠作用下的 5-氨基-4-氰基吡唑 1 和醛 2 经 PDF 转化高效合成 1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4(5*H*)-酮,该转化快捷、方便,后处理尤为简单。

1 结果与讨论

1.1 反应条件的优化

我们以 1-苯基-3-甲基-5-氨基-4-氰基吡唑(1a)和邻乙氧基苯甲醛(2a)在氢氧化钠水溶液中的反应为模板,探索反应的优化条件,结果见表 1。

表 1 反应条件优化^a

Table 1 Optimization of the reaction conditions

Entry	Solvent	Cat. (equiv.)	Temp./°C	Yield ^b /%
1	H ₂ O	NaOH (1.0)	Reflux	85
2	H ₂ O	NaOH (1.0)	80	70
3	H ₂ O	NaOH (1.0)	60	52
4	H ₂ O	NaOH (1.0)	20	—
5	H ₂ O	NaOH (0.5)	Reflux	63
6	H ₂ O	KOH (1.0)	Reflux	54
7	H ₂ O	—	Reflux	—
8	H ₂ O	ZnCl ₂ (1.0)	Reflux	—
9	Toluene	ZnCl ₂ (1.0)	80	—
10	DMSO	NaOH (1.0)	120	Trace
11	DMF	NaOH (1.0)	120	Trace
12	EtOH	NaOH (1.0)	Reflux	—
13	CH ₃ CN	NaOH (1.0)	Reflux	—
14	1,4-Dioxane	NaOH (1.0)	Reflux	20
15	Toluene	NaOH (1.0)	80	38

^a Reaction conditions: 1a (1 mmol), 2a (1.1 mmol, 1.1 equiv.), 8 h. ^b Isolated yield.

从表 1 可以看到,在水中、氢氧化钠作用下可以得到 85% 的 1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4(5*H*)-酮化合物 3aa(表 1, Entry 1)。随着反应温度的降低,产物的收率也会下降;温度降到室温时,反应已不能进行(表 1, Entries 1~

4). 当碱的用量减少时, 产率也会随之减少(表 1, Entry 5); 在不使用氢氧化物的情况下反应不能进行(表 1, Entry 7). 在氢氧化物中, 氢氧化钠的效果明显优于氢氧化钾(表 1, Entries 1, 6). 使用路易斯酸氯化锌时, 反应不进行(表 1, Entries 8, 9). 当溶剂为二甲基亚砜(DMSO)、*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)、乙醇、CH₃CN 时, 没有得到预期的产物(表 1, Entries 10~13). 而 1,4-二氧六环或甲苯也可用作溶剂, 但产率较低(表 1, Entries 14, 15). 因此, 该 PDF 转化的最佳条件为: 1 equiv. 氢氧化钠, 水, 等物质的量的底物回流反应(表 1, Entry 1). 高兴的是, 反应结束后, 产物可从反应液中冷却直接析出, 这极大地方便了产物的分离.

1.2 底物拓展

在最佳反应条件下, 研究了 1-苯基-3-甲基-5-氨基-4-氰基吡唑(**1a**)与不同的芳香醛 **2** 的反应情况, 具体结果见表 2. 为了研究电子和空间位阻对环化策略的影响, 使用了在苯环的邻位、间位或对位含有吸电子基团(EWG)或给电子基团(EDG)的多种芳香醛 **2a**~**2n** 作为底物. 结果表明除邻乙氧基苯甲醛(**2a**)外, 苯环上含有取代基的芳香醛比未取代的芳香醛的产率略低. 化合物 **1a** 与苯环上有给电子基的芳香醛的 PDF 转化可以顺利

进行, 除 4-丙氧基苯甲醛的产率较低外, 都可以得到高收率的目标产物. 在优化条件下, 化合物 **1a** 与含氯、溴等温和吸电子基芳香醛的反应也很好. 然而, 在与 4-硝基苯甲醛反应时, 得到的产物产率稍低. 除 **3aa** 外, 大部分苯环含取代基的产物收率都低于不含取代基的 **3ab**, 但在邻位引入乙氧基会使产率增加. 值得一提的是, 苯甲醛在该反应中也具有良好的反应性, 并以良好的产率生成相应的产物.

为了进一步扩大该方法的应用, 我们对不同取代的 5-氨基-4-氰基吡唑 **1** 进行了拓展研究, 所得结果列于表 3. 结果表明, 在优化条件下, 1-甲基-5-氨基-4-氰基吡唑可以与一系列芳香醛顺利反应, 且随着芳香醛取代基的变化, 反应产率变化不大. 总的来说, 底物为 1-甲基吡唑邻氨基脒的收率略低于 1-芳基吡唑邻氨基脒. 3-取代吡唑邻氨基脒与芳香醛的 PDF 反应也很好. 此外, 当吡唑的 *N*-苯环上有供电子取代基时, 不利于反应进行.

1.3 反应机理

为了理解水的作用并阐明反应机理, 分析了该转化可能有三条转化途径(Scheme 2): 第一条路线是将邻氨基吡唑脒(**1a**)的氰基在碱性条件下水解成酰胺 **4**, 已有文献报道^[15] **4** 可以与醛在碱作用下缩合环化得到 **3aa**.

表 2 以不同芳香醛为原料合成吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4(5*H*)-酮^{a,b}
Table 2 Synthesis of pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4(5*H*)-one from different aromatic aldehydes

^a Reaction conditions: **1a** (1 mmol), **2a** (1.1 mmol, 1.1 equiv.), 8 h. ^b Isolated yield.

表 3 吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4(5*H*)-酮的合成拓展^{a,b}Table 3 Scope of the reaction for the synthesis of pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4(5*H*)-ones ^a Reaction conditions: **1a** (1 mmol), **2a** (1.1 mmol, 1.1 equiv.), 8 h. ^b Isolated yield. 图式 2 合成吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4(5*H*)-酮的可能的反应机理Scheme 2 Possible reaction mechanisms for the synthesis of pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4(5*H*)-ones

第二条路线是在碱性条件下, 邻氨基吡啶腈的氨基攻击芳香醛的羰基, 得到关键中间体 **5**; 然后 **5** 失去一分子水生成席夫碱 **6**, **6** 在优化条件下转化得到 **3aa**. 第三条路线则是关键中间体 **5** 进行分子内环化得到不稳定的噁嗪 **7**, 噁嗪 **7** 通过 Dimroth 重排得到酰胺中间体 **9**, 然后 **9** 环化得到目标产物 **3aa**.

为了验证机理, 我们进行了一系列的对照实验. 首先以邻氨基吡啶腈(**1a**)为原料, 在碱性条件下直接水解制备了邻氨基吡啶酰胺 **4**. 在本文的最佳反应条件下, **4** 与芳香醛 **2a** 反应, 得到的吡啶并嘧啶酮 **3aa** 的收率仅为 36%, 远低于芳香醛 **2a** 与腈化物 **1a** 的 PDF 转化产率(表 1, Entry 1), 显然路线 1 是不合理的. 碱性条件下, 邻氨基吡啶腈 **1a** 与芳香醛 **2a** 先生成席夫碱 **6**, 我们也分离得到了该物质 **6**, **6** 可以在优化条件下环化得到吡啶并嘧啶酮 **3aa**, 产率只有 48%, 所以第二条路线也不合理. 这样, 只有第 3 条路线最可能. 碱性条件、水的极化作用下, 关键中间体 **5** 通过分子内 Pinner 反应, 再经 Dimroth 重排得到酰胺中间体 **9**, 随后环化以高收率生成目标产物 **3aa**.

1.4 克级放大

为了验证新方法的实用性, 在最佳反应条件下对底物进行克级放大实验, 即以 1.19 g 1-苯基-3-甲基-5-氨基-4-氰基吡啶(**1a**) (6 mmol) 和 0.99 g 邻乙氧基苯甲醛(**2a**) (6.6 mmol) 为原料, 加入 0.24 g NaOH (6 mmol)、40 mL 水, 混合液在回流条件下反应 8 h, 得到 1.70 g 6-(2-乙氧基苯基)-3-甲基-1-苯基-1,5-二氢-4H-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(**3aa**), 产率为 82%.

2 结论

本文研究了一种水相、氢氧化钠作用下一锅合成吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4(5H)-酮的新方法, 该方法具有原料易得、操作简单、产物分离简单、普适性好等优点, 是一种合成吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4(5H)-酮的高效、快捷的经济方法.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

除非另有说明, 本文所有操作均在空气中进行. 熔点测定使用 WRS-2 型微机熔点仪, 未经校正. 红外光谱使用岛津 IRAffinity-1s 红外分光光度计(KBr 压片). 核磁共振波谱使用 Bruker-Ascend 400MHz 或 700MHz 波谱仪记录, 以 TMS 为内标, DMSO-*d*₆ 为溶剂, ¹H NMR 波谱参考 DMSO (δ 2.55), ¹³C NMR 波谱参考 DMSO (δ 40.00). 高分辨率质谱(HRMS)是用 ESI 电离源和精密质谱仪(安捷伦技术公司, Q-TOF 6520, 美国)获得的. 除

非另有说明, 否则使用商业试剂时不需要进一步纯化.

3.2 实验方法

5-氨基-4-氰基吡啶是由 2-(乙氧基亚甲基)丙二腈和 2-(乙氧基乙烯)丙二腈采用 Robins R. K. 报道的标准方法合成^[20]. 芳香醛可直接使用商用试剂.

将相应的 5-氨基-4-氰基吡啶 **1** (1 mmol)、芳香醛 **2** (1.1 mmol) 和 NaOH (1 mmol) 加入到 8 mL 水中, 在回流状态下反应 8 h, 将反应液冷却至室温, 有固体析出, 过滤分离沉淀得粗产品, 用乙腈重结晶得到纯的目标产物 **3**.

6-(2-乙氧基苯基)-3-甲基-1-苯基-1,5-二氢-4H-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(**3aa**): 黄色固体, 产率 85%. m.p. 177~178 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12.01 (s, 1H), 8.09 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.81 (dd, *J*=7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.53 (t, *J*=7.9 Hz, 3H), 7.35 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.20 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.11 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 4.17 (q, *J*=6.9 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.37 (t, *J*=6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (176 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 158.48, 157.26, 156.00, 153.11, 146.33, 138.88, 133.33, 131.06, 129.60, 126.92, 121.99, 121.75, 121.05, 113.45, 104.38, 64.71, 14.91, 13.83; IR (KBr) ν: 3275, 1599 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₁₉N₄O₂ [M+H]⁺ 347.1503, found 347.1502.

1,6-二苯基-3-甲基-1,5-二氢-4H-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(**3ab**): 白色固体, 产率 80%. m.p. >300 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12.53 (s, 1H), 8.19 (d, *J*=7.0 Hz, 2H), 8.15 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.58 (dt, *J*=15.2, 7.2 Hz, 5H), 7.36 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H); ¹³C NMR (176 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 160.07, 156.92, 153.34, 146.35, 139.01, 133.01, 132.23, 129.64, 129.14, 128.61, 126.78, 121.58, 104.58, 13.88; IR (KBr) ν: 3074, 1680 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₁₅N₄O [M+H]⁺ 303.1240, found 303.1243.

6-(对甲苯基)-3-甲基-1-苯基-1,5-二氢-4H-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(**3ac**): 黄色固体, 产率 72%. m.p. >300 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12.44 (s, 1H), 8.11 (dd, *J*=17.4, 7.8 Hz, 4H), 7.58 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.38 (d, *J*=7.8 Hz, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.40 (s, 3H); ¹³C NMR (176 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 159.42, 156.46, 153.14, 146.38, 142.62, 138.92, 129.77, 129.66, 129.64, 128.54, 126.88, 121.65, 104.40, 21.50, 13.85; IR (KBr) ν: 2970, 1683 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₁₇N₄O [M+H]⁺ 317.1397; found 317.1398.

6-(间甲苯基)-3-甲基-1-苯基-1,5-二氢-4H-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(**3ad**): 黄色固体, 产率 71%. m.p. 289~290 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12.44 (s, 1H),

8.12 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.99~7.94 (m, 1H), 7.57 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 7.37 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.41 (s, 3H); ^{13}C NMR (176 MHz, DMSO- d_6) δ : 159.37, 156.65, 153.09, 146.40, 138.88, 138.49, 133.01, 132.45, 129.67, 129.12, 129.07, 126.96, 125.83, 121.75, 104.52, 21.45, 13.85; IR (KBr) ν : 3062, 1690 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^{+}$ 317.1397, found 317.1390.

6-(4-乙基苯基)-3-甲基-1-苯基-1,5-二氢-4*H*-吡啶[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(**3ae**): 黄色固体, 产率 75%. m.p. >300 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.44 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.12 (d, $J=4.1$ Hz, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.56 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.38 (dd, $J=17.4$, 7.8 Hz, 3H), 2.70 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.22 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (176 MHz, DMSO- d_6) δ : 159.43, 156.50, 153.15, 148.73, 146.38, 138.92, 129.95, 129.63, 128.67, 128.61, 126.87, 121.62, 104.41, 28.54, 15.74, 13.85; IR (KBr) ν : 2967, 1680 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^{+}$ 331.1553, found 331.1549.

6-(2-甲氧基苯基)-3-甲基-1-苯基-1,5-二氢-4*H*-吡啶[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(**3af**): 白色固体, 产率 62%. m.p. 214~215 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.08 (s, 1H), 8.12~8.04 (m, 2H), 7.76 (dd, $J=7.7$, 1.7 Hz, 1H), 7.61~7.50 (m, 3H), 7.39~7.31 (m, 1H), 7.22 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.12 (td, $J=7.5$, 1.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.56 (d, $J=1.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (176 MHz, DMSO- d_6) δ : 158.59, 157.75, 156.10, 153.10, 146.33, 138.85, 133.21, 131.02, 129.61, 126.94, 122.33, 121.78, 121.05, 112.51, 104.42, 56.37, 13.84; IR (KBr) ν : 3283, 1701 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^{+}$ 333.1346, found 333.1360.

6-(4-丙氧基苯基)-3-甲基-1-苯基-1,5-二氢-4*H*-吡啶[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(**3ag**): 白色固体, 产率 55%. m.p. >300 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.32 (s, 1H), 8.19 (td, $J=8.8$, 1.6 Hz, 4H), 7.55 (t, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.33 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.13~7.04 (m, 2H), 4.03 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.76 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.00 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (176 MHz, DMSO- d_6) δ : 161.86, 157.32, 154.06, 146.20, 139.33, 130.32, 129.57, 126.36, 123.41, 121.25, 115.35, 114.85, 104.25, 69.70, 22.42, 13.95, 10.82; IR (KBr) ν : 2968, 1682 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^{+}$ 361.1659, found 361.1665.

6-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-甲基-1-苯基-1,5-二氢-4*H*-吡啶[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(**3ah**): 白色固体, 产率 70%.

m.p. 230~231 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.48 (s, 1H), 8.19~8.11 (m, 2H), 7.59~7.52 (m, 4H), 7.35 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 3.89 (s, 6H), 3.76 (s, 3H), 2.55 (s, 3H); ^{13}C NMR (176 MHz, DMSO- d_6) δ : 159.47, 155.73, 153.28, 152.96, 146.40, 141.11, 138.88, 129.57, 127.22, 126.82, 121.47, 105.99, 104.31, 60.62, 56.48, 13.85; IR (KBr) ν : 2938, 1688 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4$ [$\text{M}+\text{H}$] $^{+}$ 393.1557, found 393.1551.

6-(4-氯苯基)-3-甲基-1-苯基-1,5-二氢-4*H*-吡啶[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(**3ai**): 白色固体, 产率 65%. m.p. >300 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.59 (s, 1H), 8.20 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 8.13 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.56 (t, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.36 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 2.56 (s, 3H); ^{13}C NMR (176 MHz, DMSO- d_6) δ : 160.07, 155.99, 153.21, 146.37, 138.95, 137.10, 131.96, 130.46, 129.66, 129.22, 126.86, 121.66, 104.63, 13.87; IR (KBr) ν : 3049, 1684 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClN}_4\text{O}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^{+}$ 337.0851, found 337.0868.

6-(4-溴苯基)-3-甲基-1-苯基-1,5-二氢-4*H*-吡啶[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(**3aj**): 白色固体, 产率 69%. m.p. >300 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.58 (s, 1H), 8.11 (s, 2H), 8.09 (s, 2H), 7.78 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.56 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.37 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 2.56 (s, 3H); ^{13}C NMR (176 MHz, DMSO- d_6) δ : 159.34, 155.68, 152.90, 146.45, 138.79, 132.22, 131.74, 130.65, 129.67, 127.05, 126.31, 121.80, 104.59, 13.83; IR (KBr) ν : 2684, 1684 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{BrN}_4\text{O}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^{+}$ 381.0346, found 381.0360.

6-(2-氯苯基)-3-甲基-1-苯基-1,5-二氢-4*H*-吡啶[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(**3ak**): 白色固体, 产率 70%. m.p. 278~279 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.71 (s, 1H), 8.03 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.75~7.68 (m, 1H), 7.67~7.56 (m, 2H), 7.55~7.47 (m, 3H), 7.34 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 2.58 (s, 3H); ^{13}C NMR (176 MHz, DMSO- d_6) δ : 158.84, 156.08, 152.58, 146.48, 138.66, 133.55, 132.47, 131.98, 131.53, 130.25, 129.65, 127.76, 127.14, 121.85, 104.86, 40.48, 40.34, 40.23, 40.11, 39.99, 39.87, 39.75, 39.63, 13.84; IR (KBr) ν : 3061, 1682 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClN}_4\text{O}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^{+}$ 337.0851, found 337.0853.

6-(3-溴苯基)-3-甲基-1-苯基-1,5-二氢-4*H*-吡啶[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(**3al**): 白色固体, 产率 60%. m.p. >300 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.60 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.16 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.55 (dt, $J=15.7$, 7.8 Hz, 3H), 7.38 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 2.56 (s, 3H); ^{13}C NMR (176

MHz, DMSO- d_6) δ : 159.26, 155.11, 152.75, 146.45, 138.73, 135.01, 134.74, 131.32, 131.17, 129.68, 127.76, 127.12, 122.36, 121.90, 104.71, 40.47, 40.33, 40.21, 40.09, 39.97, 39.85, 39.73, 39.62, 13.82; IR (KBr) ν : 3065, 1695 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{BrN}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 381.0346, found 381.0360.

6-(蔡-1-基)-3-甲基-1-苯基-1,5-二氢-4*H*-吡啶[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(**3am**): 黄色固体, 产率 81%. m.p. > 300 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.72 (s, 1H), 8.23~8.17 (m, 1H), 8.14 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J=7.9$ Hz, 3H), 7.82 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.69~7.63 (m, 1H), 7.63~7.58 (m, 2H), 7.47 (t, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.30 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 2.61 (s, 3H); ^{13}C NMR (176 MHz, DMSO- d_6) δ : 159.29, 157.78, 152.96, 146.43, 138.84, 133.58, 131.56, 131.28, 130.63, 129.58, 128.87, 128.54, 127.73, 126.97, 126.96, 125.50, 121.73, 104.91, 13.91; IR (KBr) ν : 3044, 1695 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 353.1397, found 353.1395.

6-(4-硝基苯基)-3-甲基-1-苯基-1,5-二氢-4*H*-吡啶[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(**3an**): 黄色固体, 产率 42%. m.p. > 300 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.90 (s, 1H), 8.17 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.94~7.87 (m, 2H), 7.86~7.79 (m, 1H), 7.50 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.33 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 2.58 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 159.80, 155.94, 152.78, 148.37, 146.49, 138.71, 134.05, 132.24, 132.00, 129.60, 129.32, 127.00, 124.93, 121.57, 104.87, 13.85; IR (KBr) ν : 2825, 1678, 1531, 1344 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 348.1091, found 348.1099.

6-(2-乙氧基苯基)-1-甲基-1,5-二氢-4*H*-吡啶[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(**3ba**): 黄色固体, 产率 71%. m.p. 219~220 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.88 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.81 (dd, $J=7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.63~7.45 (m, 1H), 7.20 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.10 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.16 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 1.35 (t, $J=6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 157.80, 157.18, 155.10, 152.71, 134.48, 133.18, 130.94, 122.10, 120.99, 113.47, 104.43, 64.71, 34.48, 14.92; IR (KBr) ν : 3315, 1695 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 271.1190; found 271.1188.

6-苯基-1-甲基-1,5-二氢-4*H*-吡啶[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(**3bb**): 白色固体, 产率 78%. m.p. 245~246 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.36 (s, 1H), 8.17 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.80~7.37 (m, 3H), 3.97 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 158.75, 155.59,

152.66, 134.58, 132.56, 132.24, 129.14, 128.51, 104.55, 34.44; IR (KBr) ν : 3198, 1701 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 227.0927, found 227.0916.

6-对甲苯基-1-甲基-1,5-二氢-4*H*-吡啶[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(**3bc**): 白色固体, 产率 65%. m.p. 284~286 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.27 (s, 1H), 8.14~8.07 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.40~7.34 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.40 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 158.75, 155.47, 152.72, 142.39, 134.55, 129.70, 128.42, 104.43, 34.40, 21.48; IR (KBr) ν : 3086, 1670 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 241.1048, found 241.1079.

6-(4-乙基苯基)-1-甲基-1,5-二氢-4*H*-吡啶[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(**3be**): 白色固体, 产率 70%. m.p. 224~225 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.28 (s, 1H), 8.11 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.39 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.70 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.22 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 158.76, 155.52, 152.73, 148.50, 134.55, 129.99, 128.54, 104.44, 34.40, 28.52, 15.74; IR (KBr) ν : 2962, 1670 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 255.1240; found 255.1238.

6-(4-氯苯基)-1-甲基-1,5-二氢-4*H*-吡啶[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(**3bi**): 白色固体, 产率 61%. m.p. > 300 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.42 (s, 1H), 8.18 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.63 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 3.96 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 158.67, 154.53, 152.49, 137.13, 134.60, 131.39, 130.35, 129.20, 104.61, 34.46; IR (KBr) ν : 3103, 1697 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClN}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 261.0538, found 261.0532.

6-(4-溴苯基)-1-甲基-1,5-二氢-4*H*-吡啶[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(**3bj**): 白色固体, 产率 60%. m.p. > 300 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.43 (s, 1H), 8.20~8.03 (m, 3H), 7.77 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 3.97 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 158.68, 154.68, 152.50, 134.62, 132.15, 131.78, 130.53, 126.10, 104.64, 34.48; IR (KBr) ν : 3103, 1699 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{BrN}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 305.0032, found 305.0031.

6-(2-氯苯基)-1-甲基-1,5-二氢-4*H*-吡啶[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(**3bk**): 白色固体, 产率 65%. m.p. > 300 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.53 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.67 (dd, $J=7.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J=8.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.59 (td, $J=8.0, 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.51 (td, $J=7.4, 1.5$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 158.11, 155.26, 152.28, 134.64, 133.79, 132.33, 131.95, 131.35, 130.10, 127.70, 104.90, 34.59; IR (KBr) ν : 2951, 1670 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClN}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

261.0538, found 261.0547.

6-(3-溴苯基)-1-甲基-1,5-二氢-4*H*-吡啶[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(**3bl**): 白色固体, 产率 61%. m.p. >300 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12.44 (s, 1H), 8.36 (t, *J*=1.9 Hz, 1H), 8.17 (ddd, *J*=8.0, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.81 (ddd, *J*=8.0, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 7.52 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 158.61, 154.13, 152.40, 134.86, 134.81, 134.63, 131.26, 131.11, 127.58, 122.37, 104.78, 34.53; IR (KBr) ν: 3070, 1670 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₀BrN₄O [M+H]⁺ 305.0032, found 305.0035.

6-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1-甲基-1,5-二氢-4*H*-吡啶[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(**3bm**): 白色固体, 产率 80%. m.p. >300 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12.33 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 3.76 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 158.83, 154.97, 153.32, 152.63, 140.97, 134.59, 127.45, 106.00, 104.36, 60.64, 56.61, 34.42; IR (KBr) ν: 3118, 1685 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₁₇N₄O₄ [M+H]⁺ 317.1244; found 317.1245.

6-(2-乙氧基苯基)-1,3-二甲基-1,5-二氢-4*H*-吡啶[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(**3ca**): 黄色固体, 产率 60%. m.p. 252~253 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11.71 (s, 1H), 7.80 (dd, *J*=7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.53 (ddd, *J*=8.3, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J*=8.5, 1.0 Hz, 1H), 7.09 (td, *J*=7.5, 1.0 Hz, 1H), 4.16 (q, *J*=6.9 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.35 (t, *J*=6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 158.50, 157.19, 155.08, 153.12, 144.26, 133.11, 130.88, 122.11, 120.98, 113.49, 102.35, 64.73, 33.97, 14.93, 13.64; IR (KBr) ν: 3284, 1701 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₁₇N₄O₂ [M+H]⁺ 285.1346, found 285.1337.

6-(2-乙氧基苯基)-1-苯基-1,5-二氢-4*H*-吡啶[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(**3da**): 黄色固体, 产率 76%. m.p. 206~208 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12.14 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.19~8.04 (m, 2H), 7.82 (dd, *J*=7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.56 (dt, *J*=8.4, 7.0 Hz, 3H), 7.46~7.30 (m, 1H), 7.21 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.12 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 4.18 (q, *J*=6.9 Hz, 2H), 1.37 (t, *J*=6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (176 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 157.82, 157.27, 155.99, 152.75, 138.86, 136.44, 133.37, 131.13, 129.70, 127.42, 122.14, 122.04, 121.06, 113.48, 106.29, 64.73, 14.91; IR (KBr) ν: 3273, 1680 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₁₇N₄O₂ [M+H]⁺ 333.1346, found 333.1339.

6-(2-乙氧基苯基)-1-(4-溴苯基)-1,5-二氢-4*H*-吡啶

[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(**3ea**): 黄色固体, 产率 73%. m.p. 223~224 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12.19 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.11 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.82 (dd, *J*=7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.77 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.56 (td, *J*=7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.21 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.12 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 4.18 (q, *J*=6.9 Hz, 2H), 1.36 (t, *J*=6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (176 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 157.66, 157.29, 156.18, 152.89, 138.13, 136.81, 133.48, 132.64, 131.18, 123.77, 121.86, 121.07, 119.88, 113.48, 106.47, 64.74, 14.91; IR (KBr) ν: 3294, 1713 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₁₆BrN₄O₂ [M+H]⁺ 411.0451, found 411.0466.

6-(2-乙氧基苯基)-1-(4-氯苯基)-1,5-二氢-4*H*-吡啶[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(**3fa**): 黄色固体, 产率 75%. m.p. 207~208 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12.16 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.59 (d, *J*=29.7 Hz, 3H), 7.16 (d, *J*=37.8 Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 1.36 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 157.68, 157.33, 156.18, 152.90, 137.74, 136.77, 133.49, 131.56, 131.17, 129.72, 123.49, 121.88, 121.10, 113.53, 106.44, 64.80, 40.67, 40.46, 40.25, 40.04, 39.83, 39.62, 39.42, 14.92; IR (KBr) ν: 3298, 1710 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₁₆ClN₄O₂ [M+H]⁺ 367.0956, found 367.0964.

6-(2-乙氧基苯基)-3-甲基-1-(对甲基苯基)-1,5-二氢-4*H*-吡啶[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(**3ga**): 浅红色固体, 产率 72%. m.p. 197~198 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11.98 (s, 1H), 8.01~7.88 (m, 2H), 7.77 (dd, *J*=7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.52 (ddd, *J*=8.9, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.31 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.18 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.09 (td, *J*=7.5, 0.9 Hz, 1H), 4.16 (q, *J*=6.9 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.36 (t, *J*=6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 159.17, 157.25, 156.34, 153.12, 145.96, 136.64, 136.10, 133.05, 131.06, 129.94, 122.62, 121.61, 120.99, 113.50, 104.21, 64.71, 21.01, 14.94, 13.84; IR (KBr) ν: 3288, 1697 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₂₁H₂₁N₄O₂ [M+H]⁺ 361.1659, found 361.1652.

6-(2-乙氧基苯基)-1-(4-氟苯基)-3-甲基-1,5-二氢-4*H*-吡啶[3,4-*d*]嘧啶-4-酮(**3ha**): 黄色固体, 产率 78%. m.p. 200~201 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12.03 (s, 1H), 8.15~8.05 (m, 2H), 7.80 (dd, *J*=7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.59~7.50 (m, 1H), 7.37 (t, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.19 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.10 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.17 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.36 (t, *J*=6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 158.43, 157.27, 156.09, 153.01, 146.37, 135.28, 135.25, 133.39, 131.06, 123.79, 123.71, 121.87, 121.05, 116.50, 116.28, 113.46, 104.26, 64.74,

14.90, 13.78; IR (KBr) ν : 3308, 1703 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FN}_4\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 365.1408, found 365.1389.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **3aa~3an**, **3ba~3ha** 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) Boolell, M.; Gepi-Attee, S.; Gingell, J. C.; Allen, M. J. *Br. J. Urol.* **1996**, 78, 257.
(b) Terrett, N. K.; Bell, A. S.; Brown, D.; Ellis, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 1819.
(c) Goldstein, I.; Lue, T. F.; Padma-Nathan, H.; Rosen, R. C.; Steers, W. D.; Wicker, P. A. *N. Engl. J. Med.* **1998**, 338, 1397.
- [2] (a) Yü, T. F.; Gutman, A. B. *Am. J. Med.* **1964**, 37, 885.
(b) Scott, J. T.; Hall, A. P.; Grahame, R. *J. Occup. Environ. Med.* **1966**, 2, 321.
(c) Pacher, P.; Nivorozhkin, A.; Szabo, C. *Pharmacol. Rev.* **2006**, 58, 87.
- [3] Yang, X. H.; Cao, X. B.; Jin, X. H.; Wu, M. H. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, 33, 2080 (in Chinese).
(杨绪红, 曹晓蓓, 金小红, 吴鸣虎, 有机化学, **2013**, 33, 2080.)
- [4] Yewale, S. B.; Ganorkar, S. B.; Baheti, K. G.; Shelke, R. U. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 6616.
- [5] Ali, A.; Taylor, G. E.; Ellsworth, K.; Harris, G.; Painter, R.; Silver, L. L.; Young, K. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 1824.
- [6] El-Sayed, W. A.; Ramiz, M. M. M.; Abdel-Rahman, A. H. *Z. Naturforsch. C* **2009**, 64, 323.
- [7] Khobragade, C. N.; Bodade, R. G.; Konda, S. G.; Dawane, B. S.; Manwar, A. V. *ChemInform* **2010**, 45, 1635.
- [8] El-Mekabaty, A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, 50, 1698.
- [9] Liu, H.; Wang, H. Q.; Liu, Z. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 2203.
- [10] Rahmouni, A.; Romdhane, A.; Besbes, M.; Elie, N.; Jannet, H. B. *Mediterr. J. Chem.* **2014**, 2, 679.
- [11] Kadry, H. H. *Med. Chem. Res.* **2014**, 23, 5269.
- [12] Trivedi, A. R.; Dholariya, B. H.; Vakhariya, C. P.; Dodiya, D. K.; Ram, H. K.; Kataria, V. B.; Siddiqui, A. B.; Shah, V. H. *Med. Chem. Res.* **2012**, 21, 1887.
- [13] Baviskar, A. T.; Banerjee, U. C.; Gupta, M.; Singh, R.; Kumar, S.; Gupta, M. K.; Kumar, S.; Raut, S. K.; Khullar, M.; Singh, S.; Kumar, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 21, 5782.
- [14] (a) Rashad, A. E.; Gaballa, S. T.; Hashem, A. I.; Osman, D. A. A.; Ali, M. M.; Hamed, S. F.; Abdel-Megeid, F. M. E. *Pharma Chem.* **2014**, 6, 88.
(b) Hoon, G. H.; Jin, Y.; Raveendra, J.; Chang, H. O. *Synth. Commun.* **2018**, 48, 1678.
- [15] Rahmouni, A.; Souiei, S.; Belkacem, M. A.; Romdhane, A.; Bouajila, J.; Jannet, H. B. *Bioorg. Chem.* **2016**, 66, 160.
- [16] (a) Markwalder, J. A.; Arnone, M. R.; Benfield, P. A.; Boisclair, M.; Burton, C. R.; Chang, C. H.; Cox, S. S.; Czerniak, P. M.; Dean, C. L.; Doleniak, D.; Grafstrom, R.; Harrison, B. A.; Kaltenbach, III, R. F.; Nugiel, D. A.; Rossi, K. A.; Sherk, S. R.; Sisk, L. M.; Stouten, P.; Trainor, G. L.; Warland, P.; Seitz, S. P. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 5894.
(b) Heo, Y. J.; Jeon, M. K. *Tetrahedron* **2017**, 73, 5959.
- [17] (a) Rashad, A. E.; Hegab, M. I.; Abdel-Megeid, R. E.; Fathalla, N.; Abdel-Megeid, F. M. E. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 3285.
(b) Rahmouni, A.; Romdhane, A.; Ben-said, A.; Guérineau, V.; Touboul, D.; Janne, H. B. *Arabian J. Chem.* **2014**, 44, 1974.
- [18] (a) Singh, G. S.; Bothhole, L.; Mokgweetsi, P. *Curr. Green Chem.* **2016**, 3, 318.
(b) Yue, H. L.; Bao, P. L.; Wang, L. L.; Lü, X. X.; Yang, D. S.; Wang, H.; Wei, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, 39, 463 (in Chinese).
(岳会兰, 鲍鹏丽, 王雷雷, 吕晓霞, 杨道山, 王桦, 魏伟, 有机化学, **2019**, 39, 463.)
(c) Chen, D.; Liu, J. C.; Zhang, X. Y.; Jiang, H. Z.; Li, J. H. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, 39, 3353 (in Chinese).
(陈丹, 刘剑沉, 张馨元, 蒋合众, 李加洪, 有机化学, **2019**, 39, 3353.)
(d) Lin, M.; Wu, F.; Liu, T. H.; Chen, Z. T.; Xu, X. Z.; Ke, F. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, 40, 2563 (in Chinese).
(林媚, 吴凡, 刘天惠, 陈志涛, 许秀枝, 柯方, 有机化学, **2020**, 40, 2563.)
(e) Xie, L. Y.; Peng, S.; Tan, J. X.; Sun, R. X.; Yu, X. Y.; Dai, N. N.; Tang, Z. L.; Xu, X. H.; He, W. M. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2018**, 6, 16976.
(f) Peng, S.; Song, Y. X.; He, J. Y.; Tang, S. S.; Tan, J. X.; Cao, Z.; Lin, Y. W.; He, W. M. *Chin. Chem. Lett.* **2019**, 30, 2287.
(g) Sun, K.; Lv, Q. Y.; Chen, X. L.; Qu, L. B.; Yu, B. *Green Chem.* **2021**, 23, 232.
- [19] (a) Li, J. R.; Zhang, L. J.; Shi, D. X.; Li, Q.; Wang, D.; Wang, C. X.; Zhang, Q.; Zhang, L.; Fan, Y. Q. *Synlett* **2008**, 39, 233.
(b) Yang, L. P.; Shi, D. X.; Chen, S.; Chai, H. X.; Huang, D. F.; Zhang, Q.; Li, J. R. *Green Chem.* **2012**, 14, 945.
- [20] Robins, R. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 784.

(Cheng, F.)