

温和条件下苯炔与 2-羟基嘧啶加成合成 2-芳氧基嘧啶类衍生物

王文鹏 杨春红 刘海超 王喜存* 权正军*

(西北师范大学化学化工学院 兰州 730070)

摘要 嘧啶芳基醚衍生物因具有多样的生物活性和药理学特性而受到化学家的广泛关注. 利用 2-(三甲基甲硅烷基)苯基三氟甲烷磺酸酯作为苯炔源, 与 2-羟基嘧啶发生加成反应, 以中等至良好的产率合成了一系列 2-芳氧基嘧啶类衍生物. 与传统的方法相比, 该方法具有无需过渡金属催化, 嘧啶底物易于制备, 底物官能团兼容性强和产物产率高等优点.

关键词 苯炔; 嘧啶衍生物; 亲核加成; 2-苯氧基嘧啶

Addition of Benzyne to 2-Hydroxypyrimidine to Synthesize 2-Aryloxy pyrimidine Derivatives under Mild Conditions

Wang, Wenpeng Yang, Chunhong Liu, Haichao Wang, Xicun* Quan, Zhengjun*

(College of Chemistry and Chemical Engineering, Northwest Normal University, Lanzhou 730070)

Abstract Pyrimidine aryl ether derivatives have attracted widespread attention from chemists for their diverse biological activity and pharmacological properties. In this paper, a series of pyrimidine-2-arylether derivatives were synthesized with moderate to good yield by using 2-(trimethylsilyl)phenyl trifluoromethanesulfonate as a source of benzyne to react with 2-hydroxypyrimidine. Compared with the traditional method, this method has the advantages of transition-metal-free, easy preparation of 2-aryloxy pyrimidine derivatives, wide functional group compatibility and high yield.

Keywords benzyne; pyrimidine derivatives; nucleophilic addition; 2-phenoxy pyrimidine

嘧啶类化合物因具有多样的生物活性和药理学特性而受到化学家的广泛关注^[1]. 其中, C2 位芳基官能团化的嘧啶骨架是一类重要的有机结构单元, 广泛存在于药物分子和天然产物中^[2]. 例如, 双嘧啶钠^[3]和嘧霉胺^[4]含有 2-芳氧基功能化的嘧啶类骨架是常用的除草剂, 这类除草剂除草效果好, 对环境友好, 且容易被土壤中的菌类降解. 而且, 含有芳氧基官能化的嘧啶类化合物—嘌呤咖啡胺, 已经被证明是合成骨激动剂的有效成分^[5]. 此外, 最新研究表明含有苯氧基嘧啶骨架的衍生物对血小板源生长因子受体 α (PDGFR α) 具有抑制作用, 从而诱导癌细胞的凋亡和自噬^[6]. 因此, 2-芳氧基嘧啶衍生物的合成具有重要意义. 传统上, 2-苯氧基嘧啶衍生物的合成方法主要包括碱促进 2-(拟)卤代嘧啶与苯酚的亲核取代反应^[7](Scheme 1a)和 Ullmann 类型的 C—O 交叉

偶联反应^[8](Scheme 1b). 但是, 这些反应往往需要对嘧啶底物预官能团化, 反应过程中需要高温或者金属催化剂, 而且反应条件复杂. 近年来, 无金属催化在有机合成领域具有重要的应用价值. 例如, 何卫民等^[9-10]利用可见光催化方法, 合成了一系列具有潜在生物活性的(杂)芳基(亚)砷、稠环喹啉酮类化合物. 此外, 该作者还使用电化学引发自由基策略对异喹啉-1(2H)-的硒化反应作了详细的研究^[11]. 这些方法的发展拓展了杂环类化合物的构建.

苯炔^[12]作为一类重要的活性中间体, 在有机合成中有着广泛的应用, 尤其是 Kobayashi 等^[13]发展的 2-(三甲基甲硅烷基)苯基三氟甲烷磺酸酯, 容易在氟离子诱导、温和条件下产生苯炔中间体. 在过去的二十多年里, 大量芳炔参与的反应被发现, 如加成反应、环化反

* Corresponding author. E-mail: quanzhengjun@hotmail.com.

Received June 8, 2022; revised July 12, 2022; published online July 13, 2022.

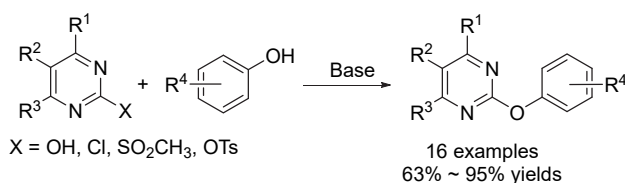
Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 22067018, 22101232) and the Natural Science Foundation of Gansu Province (Nos. 20YF3GA023, 20JR5RA210).

国家自然科学基金(Nos. 22067018, 22101232)和甘肃省自然科学基金(Nos. 20YF3GA023, 20JR5RA210)资助项目.

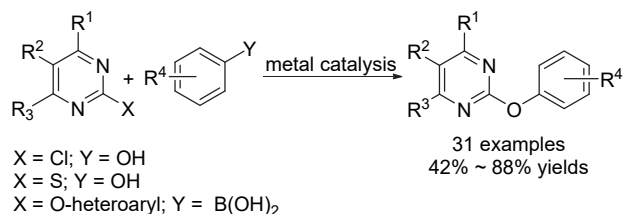
† 共同第一作者(These authors contributed equally to this work).

应^[14-15]和多组分串联反应等^[16]. 通过这些反应, 可以制备结构复杂或含有杂环结构单元的芳烃化合物^[17]. 2018年, 王磊等^[18]使用硝酸银催化芳炔与 1,2,4-噁二唑酮反应, 合成了 5-苯氧基-1,2,4-噁二唑类化合物. 最近, Ali 课题组^[19]报道了喹啉-4(3*H*)-酮、吡啶-2(1*H*)-酮与芳炔的加成反应. 受这些研究的启发和我们课题组^[20]在嘧啶衍生物工作的研究基础上, 使用 Kobayashi 苯炔前体与 2-羟基嘧啶类化合物^[21]的反应, 以良好的产率合成了一系列官能化的 2-芳氧基嘧啶类衍生物(Scheme 1c).

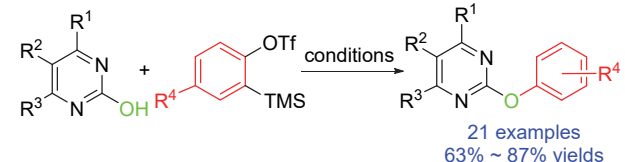
(a) Nucleophilic aromatic substitution



(b) Ullmann-type C-O cross-coupling



(c) This work



图式 1 2-芳氧基嘧啶化合物的合成方法

Scheme 1 Synthetic method of 2-phenoxy pyrimidine compounds

1 结果与讨论

1.1 反应条件优化

最初, 选择 2-羟基-4-甲基-6-苯基嘧啶-5-羧酸乙酯 (**1a**) 和 2-(三甲基硅烷基)苯基三氟甲烷磺酸酯 (**2a**) 作为底物模板, 筛选最佳反应条件, 结果如 Table 1 所示. 在以 KF/18-crown-6 为添加剂, 乙腈为溶剂, 室温条件下以 28% 的产率分离得到 2-苯氧基嘧啶 **3a** (Entry 1). 随后, 筛选了反应溶剂对反应的影响 (Entries 2~7). 实验结果表明, 在二氯甲烷 (DCM)、四氢呋喃 (THF)、乙二醇二甲醚 (DME)、1,2-二氯乙烷 (DCE)、二氧六烷 (Dioxane) 及甲苯 (Toluene) 等溶剂中都能发生反应, 其中, 甲苯作为溶剂时, 效果最好 (Entry 7). 接下来, 考察了几种常用的氟化物对反应的影响. 当以 CsF 为添加剂时, **3a** 的产率得到了较大的提高 (Entry 8, 60%). 这主要是由于

表 1 2-羟基嘧啶与苯炔的反应条件优化^a

Table 1 Optimization of reaction conditions of 2-hydroxypyrimidine with benzyne

Entry	Additive	Base	Solvent	Yield ^b /%
1	KF/18-crown-6	—	CH ₃ CN	28
2	KF/18-crown-6	—	DCM	11
3	KF/18-crown-6	—	THF	36
4	KF/18-crown-6	—	DME	23
5	KF/18-crown-6	—	DCE	14
6	KF/18-crown-6	—	Dioxane	43
7	KF/18-crown-6	—	Toluene	47
8 ^c	CsF	—	Toluene	60
9	TBAT	—	Toluene	38
10	TBAF	—	Toluene	45
11	CsF	Cs ₂ CO ₃	Toluene	81
12	CsF	K ₂ CO ₃	Toluene	72
13	CsF	^t BuOK	Toluene	69
14	CsF	Et ₃ N	Toluene	61
15 ^d	CsF	Cs ₂ CO ₃	Toluene	81
16 ^e	CsF	Cs ₂ CO ₃	Toluene	74
17 ^f	CsF	Cs ₂ CO ₃	Toluene	79
18 ^g	CsF	Cs ₂ CO ₃	Toluene	71
19 ^h	CsF	Cs ₂ CO ₃	Toluene	82

^a Reaction conditions: **1a** (0.2 mmol), **2** (0.24 mmol, 1.2 equiv.), base (0.2 mmol, 1.0 equiv.), additive (0.72 mmol, 3.6 equiv.), solvent (3.0 mL), r.t.; ^b isolated yield; ^c without 18-crown-6; ^d 12 h; ^e CsF (2.4 equiv.); ^f CsF (4.8 equiv.); ^g Cs₂CO₃ (0.5 equiv.); ^h Cs₂CO₃ (1.5 equiv.).

CsF 中的 Cs⁺能起到活化氧原子的作用, 从而促进反应的顺利进行. 四丁基铵二氟三苯基硅酸盐 (TBAT) 和 TBAF 对反应的促进作用较小 (Entries 9~10). **2a** 在 TBAT 的作用下, 能在较短的时间内完全转化, 在体系中除了生成目标产物之外, 还产生了较多的副产物. 考虑到反应中会产生酸性物种以及反应的亲核加成特征, 向反应中添加碱, 以促使反应向右进行. 实验结果表明, 当添加 Cs₂CO₃ 后产物产率显著提高, 最终以 81% 的产率得到了 **3a** (Entry 11). 当分别添加 K₂CO₃、^tBuOK 及 Et₃N 时, 都以较好的结果获得了目标产物 **3a** (Entries 12~14). 还考察了反应时间对反应的影响. 实验表明, **1a** 在 8 h 内几乎转化完全, 继续延长对反应结果没有明显的影响. 在芳炔化学中, 氟化物的量对反应结果有较大影响, 因此, 对 CsF 的用量作了筛选. 实验表明, 当 CsF 的量是苯炔前体 **2a** 的 2 倍时, **3a** 的收率有所下降 (Entry 16); 当 CsF 的量是 **2a** 的 4 倍时, 随着反应时间的延长, 溶液逐渐粘稠, 最终以 79% 的收率分离得到 **3a** (Entry 17). 最后, 对碱的用量也作了简单的考察. 当减

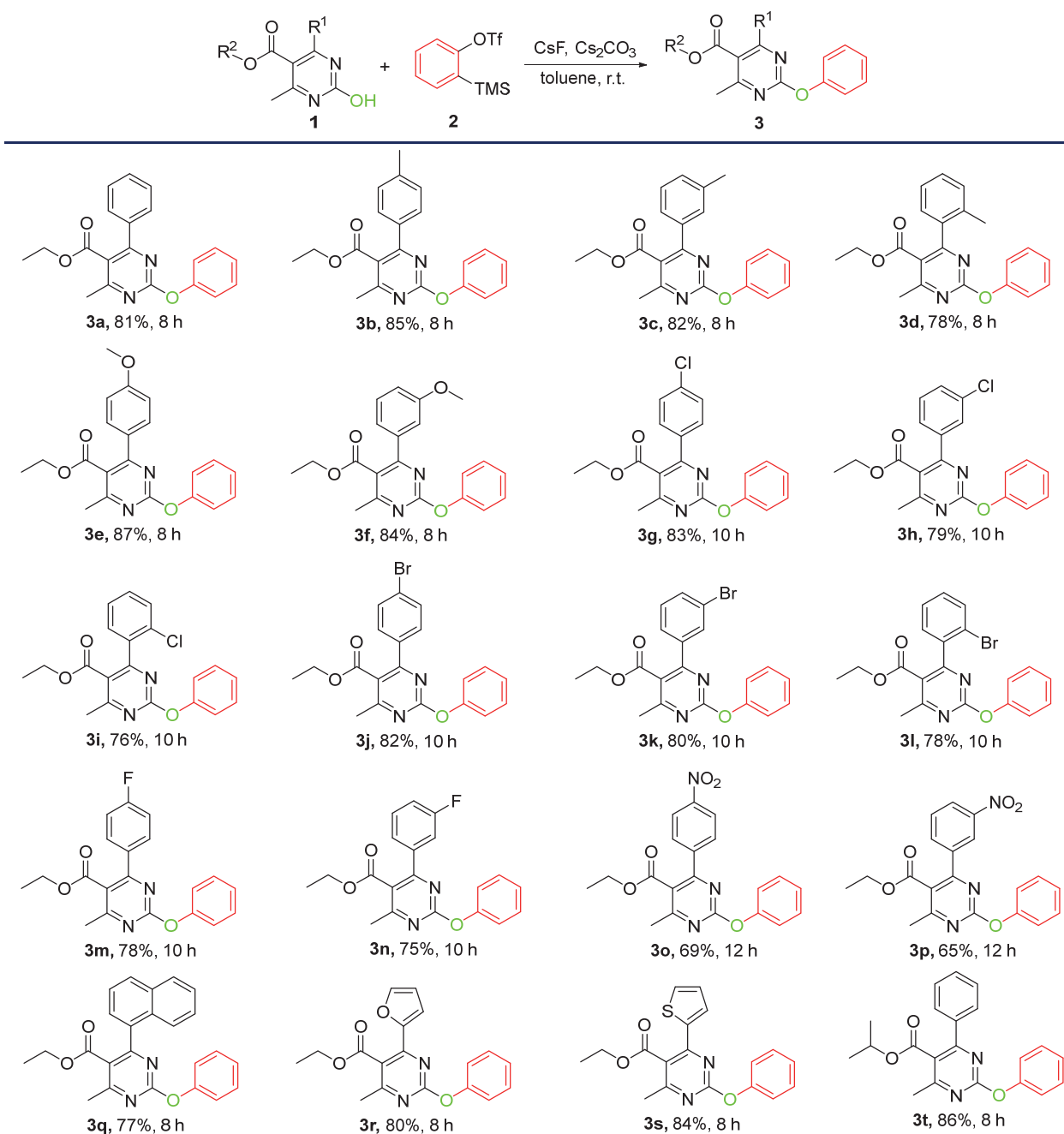
少碱的量时, **3a** 的产率明显降低, 这表明碱的量对反应有较大的影响(Entry 18). 在反应中添加 1.5 equiv. Cs_2CO_3 时, 目标产物的收率没有明显的变化, 当反应 8 h 时, 原料 **1a** 转化完全(Entry 19). 综上所述, 最终确定了最优条件: **1a** (0.2 mmol), **2a** (0.24 mmol), CsF (3.0 equiv.)作为添加剂, 甲苯(3.0 mL)作为反应溶剂, Cs_2CO_3 (1.0 equiv.)作为碱, 室温下反应 8 h.

1.2 反应底物适用性拓展.

在得到最优条件后, 对 2-羟基嘧啶底物进行了拓

展, 以考察该方法的适用范围(表 2). 当 **1** 中 R^2 为乙基, R^1 为给电子基团取代的苯基时, 均以良好的产率得到了目标产物 **3b~3f**. 其中, 邻位取代基对反应结果有一定的影响, 这可能是取代基的空间位阻导致的. 当 R^1 为吸电子基团取代的苯基时, 反应需要更长的时间才能获得良好收率的产物 **3g~3n**. 当苯环的对位或间位含有强吸电子基团如硝基时, 反应 12 h 以中等产率得到目标化合物(**3o**, 69%; **3p**, 65%). 以上实验结果表明, R^1 虽然属于远端取代基, 但是给电子基团依然比吸电子基团有

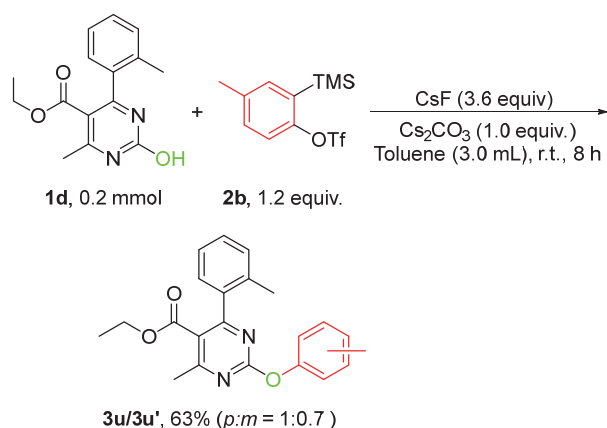
表 2 2-苯氧基嘧啶化合物的底物拓展^{a,b}
Table 2 Scope of 2-phenoxy pyrimidine compounds^{a,b}



^a Reaction conditions: **1** (0.2 mmol), **2** (0.24 mmol, 1.2 equiv.), CsF (0.72 mmol 3.6 equiv.), Cs_2CO_3 (0.2 mmol, 1.0 equiv.), toluene (3.0 mL), r.t.; ^b isolated yield.

利于反应的进行, 邻位取代基的空间位阻效应对反应有不利的影 响. 当 R^2 为乙基, R^1 为稠环时, 反应也能得到满意的结果(**3q**, 77%); 当 R^1 为呋喃或噻吩等杂环时, 反应都能以良好的产率获得相应产物(**3r**, 80%; **3s**, 84%). 当 R^1 为苯基、 R^2 为异丙基时, 以良好产率分离得到了目标化合物 **3t**. 这些结果表明, 2-羟基嘧啶的 C4 位上无论连有芳基、稠环, 还是杂环时都能与苯炔顺利发生加成反应, 得到 2-苯氧基取代嘧啶衍生物.

此外, 在最优条件下, 以 2-羟基-6-甲基-4-(邻甲苯基)嘧啶-5-羧酸乙酯(**3d**)和 4-甲基-2-(三甲基甲硅烷基)三氟甲磺酸苯酯(**2b**)为例, 简单考察了取代苯炔在该方法中的适用性(Scheme 2). 实验结果表明, 当不对称结构的 4-甲基苯炔被使用时, 体系中产生了对位和间位甲基取代的混合物 **3u** 和 **3u'**. ^1H NMR 分析检测表明混合物比为 1 : 0.7, 遗憾的是, 无法用硅胶柱层析分离该混合物, 此结果与 Kobayashi 芳炔前体参与的反应结果相一致. 另外, 该反应体系中副产物较多, 导致目标产物的收率较低.



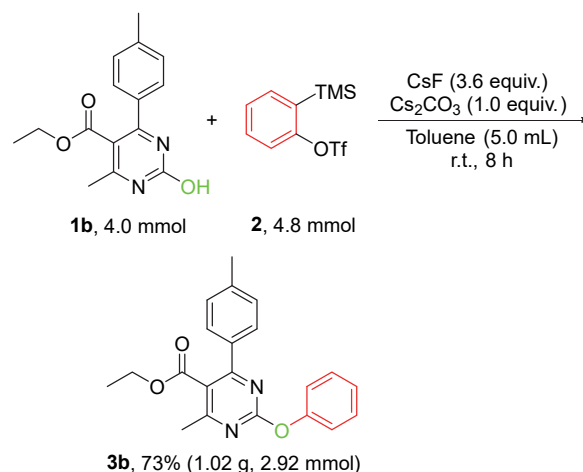
图式 2 取代苯炔与 2-羟基嘧啶的反应性

Scheme 2 Reactivity of substituted benzynes with 2-hydroxypyrimidines

为了证明该方法的适用性, 对 **1b** (4.0 mmol) 和 **2** (4.8 mmol) 进行了放大反应. 在标准反应条件下, 以 73% 的产率得到产物 **3b** (Scheme 3).

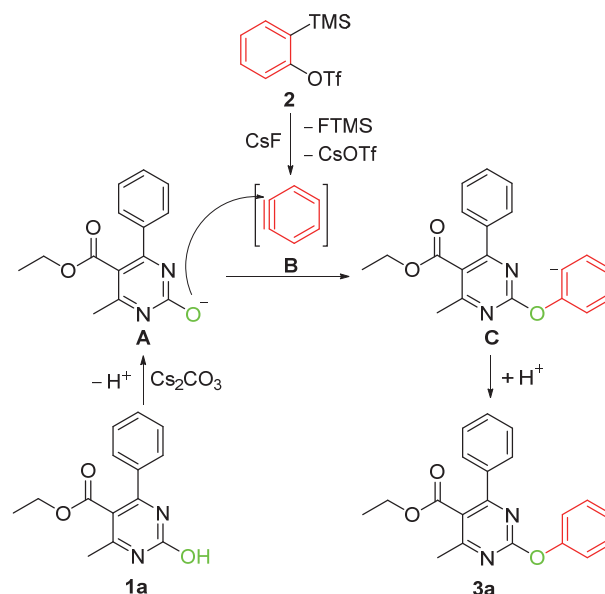
1.3 反应的可能机理

根据文献报道^[11,16]及实验结果, 该反应的可能机理如 Scheme 4 所示. 2-羟基嘧啶(**1a**)在碳酸铯作用下脱质子得到氧负离子中间体 **A**, 同时, 2-(三甲基甲硅烷基)苯基三氟甲磺酸酯(**2**)在氟化铯的诱导作用下消除一分子三甲基氟硅烷和一分子三氟甲磺酸铯, 产生苯炔中间体 **B**. 随后中间体 **A** 亲核进攻苯炔中间体 **B**, 得到芳基负离子中间体 **C**. 最后, 中间体 **C** 被质子化生成目标产物 2-苯氧基嘧啶(**3a**).



图式 3 **3b** 的克级合成反应

Scheme 3 Gram-scale synthesis of **3b**



图式 4 2-羟基嘧啶与苯炔反应的可能机理

Scheme 4 Possible mechanism for the reaction of 2-hydroxypyrimidine with benzyne

2 结论

本文通过苯炔与 2-羟基嘧啶的加成反应, 成功实现了 2-苯氧基嘧啶衍生物的制备, 以中等至良好的产率合成了 21 种 C2 位苯基功能化的嘧啶衍生物. 与传统的 2-苯氧基嘧啶衍生物合成方法^[7-8]相比, 该方法具有嘧啶类底物易于制备、无需过渡金属催化、底物官能团兼容性强和产物产率高等优点. 为 C2 位苯基官能化的嘧啶衍生物的制备提供了一条新的合成途径.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

^1H NMR 和 ^{13}C NMR 核磁共振数据分析采用 Varian

Mercury plus-400 和 Agilent 600 MHz DD2 核磁共振仪, CDCl_3 作为溶剂, 四甲基硅烷(TMS)作为内标。

实验用溶剂均为市售分析纯, 购自天津市大茂化学试剂厂, 无干燥处理。石油醚、乙酸乙酯均为工业品, 购自天津市福晨化学试剂厂, 使用前作了纯化处理。实验用氟化铯、碳酸铯和碳酸钾等药品为市售分析纯, 未进一步纯化处理。柱层析使用 200~300 目硅胶。2-(三甲基甲硅烷基)苯基三氟甲烷磺酸酯购自上海毕得医药, 纯度为 98%。2-羟基嘧啶按照文献方法合成^[18]。

3.2 实验方法

3.2.1 2-苯氧基嘧啶的合成

依次将 2-羟基嘧啶 **1** (0.2 mmol)、2-(三甲基甲硅烷基)苯基三氟甲烷磺酸酯(**2**, 0.24 mmol, 1.2 equiv.)、CsF (0.72 mmol, 3.6 equiv.)、 Cs_2CO_3 (0.2 mmol, 1.0 equiv.) 加入 25 mL Schlenk 管中, 然后加入 3 mL 甲苯。所得混合物在室温下搅拌 8~12 h。反应完成后, 向体系中加入 3 mL 饱和氯化铵溶液, 混合液用乙酸乙酯萃取三次(10 mL×3)。静置分层收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。粗产物使用石油醚/乙酸乙酯($V:V=50:1$)通过硅胶柱层析纯化, 得到浅黄色油状产物 **3**。

6-甲基-4-苯基-2-苯氧基嘧啶-5-羧酸乙酯(**3a**)^[7e]: 浅黄色油状, 54.13 mg, 产率 81%。¹H NMR (400 MHz, CHCl_3 - d) δ : 7.60~7.58 (m, 2H), 7.44~7.37 (m, 5H), 7.25~7.21 (m, 2H), 4.18 (q, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.06 (t, $J=8.0$ Hz, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CHCl_3 - d) δ : 169.1, 168.1, 166.1, 163.9, 152.1, 137.3, 130.3, 129.3, 128.4, 128.3, 125.5, 125.2, 121.6, 121.0, 118.1, 61.8, 22.7, 13.6。

6-甲基-4-(对甲基苯基)-2-苯氧基嘧啶-5-羧酸乙酯(**3b**)^[8e]: 浅黄色油状, 59.19 mg, 产率 85%。¹H NMR (400 MHz, CHCl_3 - d) δ : 7.52~7.49 (m, 2H), 7.42~7.38 (m, 2H), 7.25~7.19 (q, $J=8.0$ Hz, 5H), 4.21 (q, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.12 (t, $J=8.0$ Hz, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CHCl_3 - d) δ : 168.9, 168.3, 166.3, 163.9, 152.8, 140.7, 134.4, 129.3, 129.1, 128.4, 125.1, 121.6, 120.8, 61.8, 22.7, 21.4, 13.7。HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺: 349.15467, Found: 349.1547。

6-甲基-4-(间甲基苯基)-2-苯氧基嘧啶-5-羧酸乙酯(**3c**)^[8e]: 浅黄色油状, 57.10 mg, 产率 82%。¹H NMR (400 MHz, CHCl_3 - d) δ : 7.44~7.38 (m, 4H), 7.30~7.20 (m, 5H), 4.19 (q, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.08 (t, $J=8.0$ Hz, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CHCl_3 - d) δ : 169.0, 168.1, 166.8, 163.9, 152.8, 138.1, 137.2, 131.1, 129.3, 129.0, 128.3, 125.4, 125.1, 121.5, 121.1, 61.8, 22.7, 21.3, 13.6。

6-甲基-4-(邻甲基苯基)-2-苯氧基嘧啶-5-羧酸乙酯(**3d**)^[8e]: 浅黄色油状, 54.31 mg, 产率 78%。¹H NMR (400 MHz, CHCl_3 - d) δ : 7.40~7.35 (m, 2H), 7.27~7.25 (m, 1H), 7.22~7.10 (m, 6H), 4.00 (q, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 0.86 (t, $J=8.0$ Hz, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CHCl_3 - d) δ : 169.5, 169.0, 167.1, 163.6, 152.8, 137.3, 136.0, 130.4, 129.4, 129.1, 128.0, 125.3, 125.2, 122.3, 121.6, 61.4, 23.0, 19.7, 13.4。

6-甲基-4-(4-甲氧基苯基)-2-苯氧基嘧啶-5-羧酸乙酯(**3e**)^[8e]: 浅黄色油状, 63.36 mg, 产率 87%。¹H NMR (400 MHz, CHCl_3 - d) δ : 7.60~7.57 (m, 2H), 7.42~7.38 (m, 2H), 7.23 (t, $J=8.0$ Hz, 3H), 6.90 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.24 (q, $J=8.0$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.15 (t, $J=8.0$ Hz, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CHCl_3 - d) δ : 168.8, 165.6, 163.9, 161.5, 152.9, 130.1, 129.5, 129.3, 125.1, 121.6, 120.4, 113.9, 61.8, 55.3, 22.8, 13.9。

6-甲基-4-(3-甲氧基苯基)-2-苯氧基嘧啶-5-羧酸乙酯(**3f**)^[8e]: 浅黄色油状, 61.18 mg, 产率 84%。¹H NMR (400 MHz, CHCl_3 - d) δ : 7.43~7.39 (m, 2H), 7.29 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.25~7.21 (m, 3H), 7.17~7.14 (m, 2H), 6.98 (dd, $J=8.0, 2.6$ Hz, 1H), 4.20 (q, $J=8.0$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.10 (t, $J=8.0$ Hz, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CHCl_3 - d) δ : 169.07, 168.1, 166.2, 163.9, 159.6, 152.8, 138.5, 129.4, 129.3, 125.2, 121.6, 121.1, 120.7, 116.6, 113.3, 61.8, 55.3, 22.7, 13.7。

6-甲基-4-(4-氯苯基)-2-苯氧基嘧啶-5-甲酸乙酯(**3g**)^[7d]: 黄色油状, 61.10 mg, 产率 83%。¹H NMR (400 MHz, CHCl_3 - d) δ : 7.54 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.43~7.37 (m, 4H), 7.24 (t, $J=8.0$ Hz, 3H), 4.21 (q, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.13 (t, $J=8.0$ Hz, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CHCl_3 - d) δ : 169.4, 167.9, 165.2, 164.0, 152.7, 136.7, 135.7, 129.7, 129.4, 128.7, 125.3, 121.5, 120.9, 61.9, 22.8, 13.7。

6-甲基-4-(3-氯苯基)-2-苯氧基嘧啶-5-甲酸乙酯(**3h**)^[7d]: 黄色油状, 58.16 mg, 产率 79%。¹H NMR (400 MHz, CHCl_3 - d) δ : 7.60 (t, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.48~7.40 (m, 4H), 7.36~7.31 (m, 1H), 7.27~7.22 (m, 3H), 4.22 (q, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.12 (t, $J=8.0$ Hz, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CHCl_3 - d) δ : 169.5, 167.6, 165.1, 164.0, 152.7, 138.9, 134.5, 130.3, 129.7, 129.4, 128.5, 126.5, 125.3, 121.5, 121.0, 62.0, 22.8, 13.7。

6-甲基-4-(2-氯苯基)-2-苯氧基嘧啶-5-甲酸乙酯(**3i**)^[7d]: 黄色油状, 55.95 mg, 产率 76%。¹H NMR (400 MHz, CHCl_3 - d) δ : 7.41~7.35 (m, 3H), 7.34~7.28 (m, 3H), 7.26~7.20 (m, 3H), 4.05 (q, $J=8.0$ Hz, 2H),

2.66 (s, 3H), 0.91 (t, $J=8.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, Chloroform- d) δ : 170.6, 166.9, 166.1, 163.7, 152.7, 137.3, 132.1, 130.2, 129.9, 129.4, 129.3, 126.5, 125.2, 121.6, 121.4, 61.4, 23.6, 13.4.

6-甲基-4-(4-溴苯基)-2-苯氧基嘧啶-5-甲酸乙酯 (**3j**)^[8e]: 黄色油状, 67.57 mg, 产率 82%. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ : 7.55~7.52 (m, 2H), 7.48~7.45 (m, 2H), 7.43~7.39 (m, 2H), 7.26~7.21 (m, 3H), 4.21 (q, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.13 (t, $J=8.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, Chloroform- d) δ : 169.5, 167.8, 165.3, 164.0, 152.7, 136.1, 131.7, 129.9, 129.4, 125.3, 125.1, 121.5, 120.8, 62.0, 22.8, 13.7.

6-甲基-4-(3-溴苯基)-2-苯氧基嘧啶-5-甲酸乙酯 (**3k**)^[8e]: 黄色油状, 65.93 mg, 产率 80%. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ : 7.54 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.48~7.45 (m, 2H), 7.43~7.39 (m, 2H), 7.24~7.21 (m, 3H), 4.21 (q, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.13 (t, $J=8.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, Chloroform- d) δ : 169.5, 167.8, 165.3, 164.0, 152.7, 136.1, 131.7, 129.9, 129.4, 125.3, 125.1, 121.5, 120.8, 62.0, 22.8, 13.7.

6-甲基-4-(2-溴苯基)-2-苯氧基嘧啶-5-甲酸乙酯 (**3l**)^[8e]: 黄色油状, 64.28 mg, 产率 78%. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ : 7.61~7.58 (m, 1H), 7.41~7.37 (m, 2H), 7.35~7.31 (m, 1H), 7.26~7.19 (m, 5H), 4.04 (q, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 0.90 (t, $J=8.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, Chloroform- d) δ : 170.6, 168.1, 166.1, 163.6, 152.7, 139.2, 132.6, 130.2, 129.7, 129.3, 127.0, 125.2, 121.4, 121.3, 61.4, 23.6, 13.4.

6-甲基-4-(4-氟苯基)-2-苯氧基嘧啶-5-羧酸乙酯 (**3m**)^[8e]: 黄色油状, 53.52 mg, 产率 76%. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ : 7.62~7.58 (m, 2H), 7.41 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.25~7.22 (m, 3H), 7.11~7.06 (m, 2H), 4.21 (q, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.12 (t, $J=8.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, Chloroform- d) δ : 169.3, 168.0, 165.2, 164.9, 163.9, 163.3, 152.7, 133.4, 133.3, 130.5, 130.5, 129.4, 125.3, 121.5, 120.8, 115.6, 115.5, 61.9, 22.8, 13.7; ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform- d) δ : -112.7.

6-甲基-4-(3-氟苯基)-2-苯氧基嘧啶-5-羧酸乙酯 (**3n**)^[8e]: 黄色油状, 51.41 mg, 产率 73%. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ : 7.44~7.40 (m, 2H), 7.38~7.31 (m, 3H), 7.25~7.23 (m, 3H), 7.17~7.12 (m, 1H), 4.21 (q, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.11 (t, $J=8.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, Chloroform- d) δ : 169.5, 167.7, 165.1, 165.1, 164.0, 163.4, 161.8, 152.7, 139.4, 139.3, 130.0, 130.0, 129.4, 125.3, 124.1, 124.0, 121.5, 121.1, 117.3,

117.1, 115.6, 115.4, 61.9, 22.8, 13.6; ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform- d) δ : -112.7.

6-甲基-4-(4-硝基苯基)-2-苯氧基嘧啶-5-甲酸乙酯 (**3o**)^[8e]: 黄色胶状, 52.32 mg, 产率 69%. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ : 8.26 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.76~7.73 (m, 2H), 7.44~7.40 (m, 2H), 7.28~7.22 (m, 3H), 4.20 (q, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.11 (t, $J=8.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, Chloroform- d) δ : 170.2, 167.2, 164.3, 164.0, 152.5, 148.7, 143.3, 129.5, 129.4, 125.5, 123.6, 121.5, 121.2, 62.1, 23.0, 13.7.

6-甲基-4-(3-硝基苯基)-2-苯氧基嘧啶-5-羧酸乙酯 (**3p**)^[8e]: 黄色胶状, 49.29 mg, 产率 65%. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ : 8.48 (t, $J=4.0$ Hz, 1H), 8.32~8.29 (m, 1H), 7.95~7.92 (m, 1H), 7.60 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.46~7.41 (m, 2H), 7.29~7.23 (m, 3H), 4.26 (q, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.17 (t, $J=8.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, Chloroform- d) δ : 170.1, 167.3, 164.1, 163.8, 152.6, 148.2, 138.8, 134.3, 129.6, 129.5, 125.5, 124.9, 123.5, 121.5, 121.1, 62.2, 23.0, 13.7.

6-甲基-4-(萘-1-基)-2-苯氧基嘧啶-5-羧酸乙酯 (**3q**)^[8e]: 浅黄色油状, 59.16 mg, 产率 77%. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ : 7.91~7.85 (m, 2H), 7.76 ($J=8.0$ Hz, 1H), 7.49~7.43 (m, 4H), 7.38 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.27 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.20 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.77 (q, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 0.53 (t, $J=8.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, Chloroform- d) δ : 169.7, 168.2, 166.9, 163.8, $\square\square.4$, 133.4, 130.6, 129.7, 129.4, 128.2, 126.6, 126.6, 126.1, 125.2, 125.1, 124.8, 123.0, 121.5, 61.3, 23.2, 13.1.

6-甲基-4-(呋喃-2-基)-2-苯氧基嘧啶-5-羧酸乙酯 (**3r**)^[8e]: 黄色油状, 51.86 mg, 产率 80%. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ : 7.52~7.51 (m, 1H), 7.41 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.26~7.21 (m, 3H), 7.15 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 6.51 (m, 1H), 4.44 (q, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.37 (t, $J=8.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, Chloroform- d) δ : 168.7, 167.7, 163.9, 153.4, 152.8, 150.7, 145.4, 129.3, 125.1, 121.6, 117.6, 115.1, 112.5, 62.0, 22.3, 14.1.

6-甲基-4-(噻吩-2-基)-2-苯氧基嘧啶-5-羧酸乙酯 (**3s**)^[8e]: 黄色油状, 56.45 mg, 产率 83%. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ : 7.48~7.47 (m, 2H), 7.42 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.27~7.23 (m, 3H), 7.07~7.05 (m, 1H), 4.42 (q, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.35 (t, $J=8.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, Chloroform- d) δ : 168.5, 168.3, 163.6, 157.4, 152.7, 140.5, 131.2, 129.3, 129.3, 128.2, 125.2, 121.7, 118.4, 62.3, 22.5, 13.9.

6-甲基-4-苯基-2-苯氧基嘧啶-5-羧酸异丙酯(**3t**)^[7a]: 浅黄色油状, 56.40 mg, 产率 82%. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.61~7.59 (m, 2H), 7.44~7.37 (m, 5H), 7.26~7.21 (m, 3H), 5.08 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.09 (d, $J=8.0$ Hz, 6H); ¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ : 168.8, 167.5, 166.4, 163.9, 152.8, 137.3, 130.2, 129.3, 128.4, 128.4, 125.1, 121.5, 121.5, 69.7, 22.7, 21.3.

6-甲基-4-(邻甲苯基)-2-(对/间甲苯氧基)嘧啶-5-羧酸乙酯(**3u/3u'**): 浅黄色油状, 43.90 mg, 产率 63%. ¹H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.26 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.20 (s, 2H), 7.17~7.14 (m, 4H), 7.12~7.08 (m, 4H), 7.00 (t, $J=4.0$ Hz, 3H), 3.99 (q, $J=4.0$ Hz, 4H), 2.60 (s, 6H), 2.34 (s, 6H), 2.21 (s, 6H), 0.86 (t, $J=4.0$ Hz, 6H); ¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ : 169.5, 169.4, 169.0, 167.1, 163.7, 163.6, 152.8, 150.5, 139.5, 137.3, 137.3, 135.9, 135.9, 134.7, 130.4, 130.3, 129.8, 129.1, 129.1, 129.0, 128.0, 128.0, 126.0, 125.4, 125.3, 122.2, 122.1, 122.1, 121.2, 118.5, 61.4, 61.3, 23.0, 21.3, 20.9, 19.7, 19.7, 13.4. HRMS (ESI) calcd. for C₂₂H₂₂N₂O₃Na [M+Na]⁺: 385.1523, Found: 385.1516.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **3a~3t** 的 ¹H NMR, ¹³C NMR 和 ¹⁹F NMR 谱图. 这些材料可以免费下载从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] (a) Watanabe, M.; Koike, H.; Ishiba, T.; Okada, T.; Seo, S.; Hirai, K. *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 437.
(b) Lagoja, M. *Chem. Biodiversity* **2005**, *2*, 1.
(c) Scott, L. J.; Simpson, D. *Drugs* **2007**, *67*, 269.
(d) Singh, P. K.; Singh, H.; Silakari, O. *Biochim. Biophys. Acta, Rev. Cancer* **2016**, *1866*, 128.
(e) Burmester, G. R.; Bijlsma, J. W.; Cutolo, M.; McInnes, I. B. *Nat. Rev. Rheumatol.* **2017**, *13*, 443.
(f) Sammons, S. L.; Topping, D. L.; Blackwell, K. L. *Curr. Cancer Drug Targets* **2017**, *17*, 637.
- [2] Capdeville, R.; Buchdunger, E.; Zimmermann, J.; Matter, A. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2002**, *1*, 493.
- [3] Fischer, A. J.; Bayer, D. E.; Carriere, M. D.; Ateh, C. M.; Yim, K. *Pestic. Biochem. Physiol.* **2000**, *68*, 156.
- [4] Hirai, K.; Uchida, A.; Ohno, R. In *Herbicide Classes in Development: Mode of Action, Targets, Genetic Engineering*, Chemistry, Eds.: Boger, P.; Wakabayashi, K.; Hirai, K., Springer-Verlag, Berlin, Germany, **2002**, p. 364.
- [5] Wu, X.; Walker, J.; Zhang, J.; Ding, S.; Schultz, P. G. *Chem. Biol.* **2004**, *11*, 1229.
- [6] Wang, J.; Sun, P.; Chen, Y. J.; Yao, H. Q.; Wang, S. Z. *Sci. Rep.* **2018**, *8*, 10923.
- [7] For selected recent examples of the nucleophilic aromatic substitutions, see:
(a) Kang, F. A.; Kodah, J.; Guan, Q.; Li, X.; Murray, W. V. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1957.
(b) Wang, Y. F.; Liu, W. M.; Zhu, Y. Q.; Zou, X. M.; Hu, F. Z.; Yang, H. Z. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, *43*, 1275.
(c) Venu, T. D.; Khanum, S. A.; Firdouse, A.; Manuprasad, B. K.; Shashikanth, S.; Mohamed, R.; Vishwanth, B. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4409.
(d) Wang, X. C.; Yang, G. J.; Jia, X. D.; Zhang, Z.; Da, Y. X.; Quan, Z. J. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3267.
(e) Quan, Z. J.; Jing, F. Q.; Zhang, Z.; Da, Y. X.; Wang, X. C. *Chin. J. Chem.* **2013**, *31*, 1495.
(f) Walsh, K.; Sneddon, H. F.; Moody, C. J. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 28072.
(g) Meng, J. P.; Wang, W. W.; Chen, Y. L.; Bera, S.; Wu, J. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 267.
- [8] For selected recent examples of Ullmann-type C-O cross-coupling, see:
(a) D'Angelo, N. D.; Peterson, J. J.; Booker, S. K.; Fellows, I.; Dominguez, C.; Hungate, R.; Reider, P. J.; Kim, T. S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5045.
(b) Bardhan, S.; Wacharasindhu, S.; Wan, Z. K.; Mansour, T. S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2511.
(c) Gu, S. J.; Chen, C.; Chen, W. Z. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7203.
(d) Platon, M.; Cui, L.; Mom, S.; Richard, P.; Saeys, M.; Hierso, J. C. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3403.
(e) Phan, T. N. H.; Lee, J. H.; Shin, H.; Sohn, J. H. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 5423.
- [9] Liu, K. J.; Wang, Z.; Lu, L. H.; Chen, J. Y.; Zeng, F.; Lin, Y. W.; Cao, Z.; Yu, X. Y.; He, W. M. *Green Chem.* **2021**, *23*, 496.
- [10] Gui, Q. W.; Teng, F.; Yang, H.; Xun, C. P.; Huang, W. J.; Lu, Z. Q.; Zhu, M. X.; Ouyang, W. T.; He, W. M. *Chem. Asian J.* **2022**, *17*, e202101139.
- [11] Wu, Z. L.; Chen, J. Y.; Tian, X. Z.; Ouyang, W. T.; Zhang, Z. T.; He, W. M. *Chin. Chem. Lett.* **2022**, *33*, 1501.
- [12] Roberts, J. D.; Simmons, H. E. J.; Carlsmith, L. A.; Vaughan, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 3290.
- [13] Himeshima, Y.; Sonoda, T.; Kobayashhi, H. *Chem. Lett.* **1983**, 1211.
- [14] For selected examples:
(a) Yang, G. Q.; Shen, C. R.; Quan, M.; Zhang, W. B. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 333.
(b) Liu, Z. J.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3198.
(c) Liu, Z. J.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 99.
(d) Thangaraj, M.; Bhojgude, S. S.; Mane, M. V.; Biju, A. T. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 1665.
(e) Bhardwaj, M.; Hussain, N.; Zargar, I. A.; Dasha, A. K.; Mukherjee, D. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 4174.
(f) Haas, T. M.; Wiesler, S.; Dürr, T.; Ripp, A.; Fouka, P.; Qiu, D. Y.; Jessen, H. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202113231.
- [15] For selected examples:
(a) Xu, D. Y.; Zhao, Y. L.; Song, D. P.; Zhong, Z. L.; Feng, S. B.; Xie, X. G.; Wang, X. L.; She, X. G. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3600.
(b) Xu, J. K.; Li, S. J.; Wang, H. Y. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 1708.
(c) Shi, J.; Qiu, D.; Wang, J.; Xu, H.; Li, Y. J. *Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5670.
(e) Rao, B.; Tang, J.; Wei, Y.; Zeng, X. *Chem.-Asian. J.* **2016**, *11*, 991.
(d) Sundalam, S. K.; Nilova, A.; Seidl, T. L.; Stuart, D. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 8431.
(e) Rao, B.; Tang, J. H.; Zeng, X. M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1678.
- [16] For selected examples:
(a) Suh, S. E.; Chenoweth, D. M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4080.
(b) Bhojgude, S. S.; Baviskar, D. R.; Gonnade, R. G.; Biju, A. T. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6270.
(c) Zeng, Y. W.; Li, G. Y.; Hu, J. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 10773.
(d) Sha, F.; Huang, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 3458.
(e) Yoshida, H.; Asatsu, Y.; Mimura, Y.; Ito, Y.; Ohshita, J.; Takaki, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 9676.
- [17] For selected reviews, see:
(a) García-López, J. A.; Greaney, M. F. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 6766.

- (b) Neog, K.; Gogoi, P. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 9549.
(c) Hazarika, H.; Gogoi, P. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 8466.
(d) Shi, J. R.; Li, L. G.; Li, Y. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 3892.
- [18] Zhou, L. J.; Li, H. J.; Zhang, W. G.; Wang, L. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 4822.
- [19] Zilla, M. K.; Mahajan, S.; Khajuria, R.; Gupta, V. K.; Kapoore, K. K.; Ali, A. *RSC Adv.* **2021**, *11*, 3477.
- [20] (a) Wang, X. C.; Yang, G. J.; Quan, Z. J.; Ji, P. Y.; Liang, J. L.; Ren, R. G. *Synlett* **2010**, 1657.
(b) Quan, Z. J.; Hu, W. H.; Jia, X. D.; Zhang, Z.; Da, Y. X.; Wang, X. C. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2939.
(c) Quan, Z. J.; Jing, F. Q.; Zhang, Z.; Da, Y. X.; Wang, X. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *31*, 7175.
(d) Yan, Z. F.; Quan, Z. J.; Da, Y. X.; Zhang, Z.; Wang, X. C. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 13555.
(e) Du, B. X.; Quan, Z. J.; Da, Y. X.; Zhang, Z.; Wang, X. C. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 1270.
(f) Guo, Y.; Quan, Z. J.; Da, Y. X.; Zhang, Z.; Wang, X. C. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 45479.
(g) Liu, X. J.; Wang, W. P.; Huo, C. D.; Wang, X. C.; Quan, Z. J. *Catal. Sci. Technol.* **2017**, *7*, 565.
- [21] Yamamoto, K.; Chen, Y. G.; Buono, F. G. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4673.

(Li, L.)