

多取代 2,3-二氢-4-吡啶酮的水相合成

王 维 张哲宇 张 雪 于海丰* 罗 辉
霍东月 徐玉澎 赵晓波*
(白城师范学院化学学院 吉林白城 137000)

摘要 首次探讨了 α -烯酰基二硫缩烯酮与胺的[5C+1N]水相环合反应,成功地实现多取代 2,3-二氢-4-吡啶酮的水相合成。研究表明,在回流水中, (*E*)-2-(二乙硫基)亚甲基-3-羰基-5-芳基-*N*-芳基戊-4-烯酰胺 **1** 和有机胺 **2** 有效地发生[5C+1N]水相环合反应,以较好产率合成多取代 2,3-二氢-4-吡啶酮 **3**。

关键词 水相反应; 二硫缩烯酮; 胺; 吡啶酮

Synthesis of Polysubstituted 2,3-Dihydropyridin-4(1*H*)-one in Water

Wang, Wei Zhang, Zheyu Zhang, Xue Yu, Haifeng* Luo, Hui
Huo, Dongyue Xu, Yupeng Zhao, Xiaobo*
(College of Chemistry, Baicheng Normal University, Baicheng, Jilin 137000)

Abstract For the first time, the aqueous [5C+1N] annulation of α -alkenoyl ketene dithioacetals and amines for the synthesis of polysubstituted 2,3-dihydropyridin-4(1*H*)-ones was developed. In boiling water, [5C+1N] annulation of (*E*)-2-(bis(ethylthio)methylene)-3-oxo-*N*,5-diarylpent-4-enamides **1** and organic amines **2** smoothly occurred, and polysubstituted 2,3-dihydropyridin-4(1*H*)-ones **3** was obtained in moderate yields.

Keywords aqueous reaction; ketene dithioacetals; amines; pyridinones

以水为溶剂的水相有机合成,能显著减少化学污染物的排放,利于保护环境,目前已经成为绿色化学的重要研究内容之一^[1-7]。2,3-二氢-4-吡啶酮是稳定及具有良好亲核性和亲电性的重要有机合成中间体,能发生 1,2-和 1,4-加成、环加成、*N*-或 *O*-官能化、直接形成 C—C 键和还原反应,广泛用于各种含氮化合物和生物碱的合成^[8-9],有些具有潜在的生物活性^[10-11]。因此,2,3-二氢-4-吡啶酮的合成受到人们的广泛关注,已发展了多种合成方法^[12]。这些报道的方法主要包括六元氮环化合物的直接修饰^[13],烯胺酮与 α,β -不饱和酰氯的[3+3]环合^[14],3-苯基环丁酮与腈^[15]、3-氨基羧酸酯衍生物和乙酰乙酸酯^[16-17]、亚胺衍生物和共轭二烯烃^[18-20]的[4+2]环合,*N*-甲酰甲基取代烯酰胺和异腈^[21]、氮甲酰烯胺酮和醛^[22-23]、1,4-二戊烯-3-酮衍生物与胺^[24-25]的[5+1]环合,以及炔胺酮的分子内环合反应^[26-29]。另外, Dong 研究组利用具有双 Michael 加成受体结构的 α -烯酰基- α -

羰基二硫缩烯酮^[30-34]与有机胺的[5C+1N]环合反应,同样有效地合成 2,3-二氢-4-吡啶酮^[35]。虽然在 2,3-二氢-4-吡啶酮的合成方面取得比较好的进展,但这些方法都是在二氯甲烷、乙腈和 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)等有机溶剂中进行,大量有机溶剂的使用和排放易导致严重的环境污染,与绿色化学的理念相悖。因此,发展符合绿色化学理念的 2,3-二氢-4-吡啶酮的水相合成是非常必要的。文献研读可知,虽然已经发展多种关于含氮杂环化合物的绿色合成方法^[36-38],但迄今为止还没有关于 2,3-二氢-4-吡啶酮的水相合成研究的报道。

近些年来,在研究二硫缩烯酮的合成与应用研究中^[39-41],我们研究组也一直进行它们的水相反应研究,已经取得一定成果,成功地实现了无气味的 α -羰基二硫缩烯酮作代硫醇试剂与醛或酮的水相硫缩醛/酮化反应^[42]、二硫缩烯酮与醇的水相 Friedel-Crafts 烷基化反应^[43]、二硫缩烯酮^[44]和 β -吡啶基- β -乙硫基- α,β -不饱和

* Corresponding authors. E-mail: yuhf68105@sina.com; zhaoxiaobo@bcnu.edu.cn.

Received July 25, 2022; revised August 23, 2022; published online September 15, 2022.

Project supported by the Natural Science Foundation of Jilin Province (No. 20210101128JC) and the Foundation of Jilin Provincial Department of Education (No. JJKH20200001KJ).

吉林省自然科学基金(No. 20210101128JC)和吉林省教育厅科学技术基金(No. JJKH20200001KJ)资助项目。

羰基酮的水相水解反应^[45], 以及 β -吡啶基- β -乙硫基- α,β -不饱和羰基酮与肼或羟胺的水相环合反应^[46-48]. 最近, 作为系列工作, 研究了 α -烯酰基- α -羰基二硫缩烯酮与硝基乙烷的链式(Michael 加成/分子内环合/芳构化)的[5C+1C]水相环合反应, 成功地合成了邻羟基芳羰基化合物^[49]. 在此基础上, 又开展 α -烯酰基- α -羰基二硫缩烯酮的[5C+1N]合成 2,3-二氢-4-吡啶酮的水相环合反应研究. 研究表明, 在无酸或碱和相转移催化剂存在下, 在回流水中, (*E*)-2-(二乙硫基)亚甲基-3-羰基-5-芳基-*N*-芳基戊-4-烯酰胺与有机胺(3 equiv.)能有效地发生[5C+1N]环合反应, 以较好的产率合成多取代 2,3-二氢-4-吡啶酮(图 1).

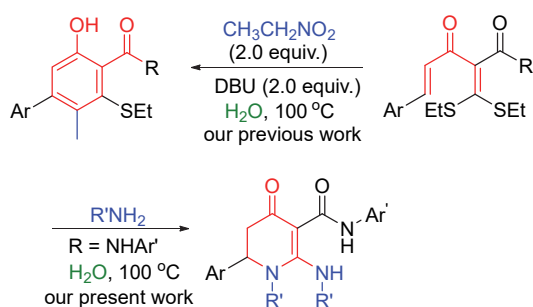


图 1 α -烯酰基- α -羰基二硫缩烯酮的[5C+1C/N]水相环合反应

Figure 1 [5C+1C/N] annulation of α -alkenoyl- α -oxo ketone dithioacetals in water

1 结果与讨论

(*E*)-2-(二乙硫基)亚甲基-3-羰基-5-芳基-*N*-芳基戊-4-烯酰胺 **1** 是稳定和容易制备的化合物, 易通过在氢氧化钠存在下, 2-(二乙硫基)亚甲基-3-羰基-*N*-芳基丁酰胺与芳醛的羟醛缩合反应制备^[49].

1.1 反应条件优化

以(*E*)-2-(二乙硫基)亚甲基-3-羰基-5-苯基-*N*-苯基戊-4-烯酰胺(**1a**)与苯甲胺(**2a**)的反应为例进行反应条件优化. 在研究中, 从反应温度、时间和反应物摩尔比三方面, 对该反应条件进行优化. 在 **1a** 与 **2a** 的摩尔比为 1 : 2, 温度低于 70 °C, 反应物 **1a** 高收率回收, 没有目标产物 **3a** 或 **3a'** 生成(表 1, Entries 1~3). 升高温度到 80 °C, 反应体系中有粘稠状物质产生, 同时有乙硫醇放出. 24 h 后, 虽然 58% 的 **1a** 被回收, 但有一种白色固体生成, 产率为 18%. 通过 NMR、HRMS 的表征和 X 单晶衍射数据分析(图 2)^[50], 确定制得的白色固体是 **3a**(表 1, Entry 4). 在 100 °C 时反应效果最好, **3a** 的产率能达到 41%(表 1, Entry 5). 为提高 **3a** 的产率, 改变 **1a** 与 **2a** 的摩尔比为 1 : 3, 在 100 °C, 14 h 后反应完成, **3a** 的产率提高到 71%(表 1, Entry 6). 进一步延长反应时间或增加 **2a**

的量, 反应效果没有明显改善(表 1, Entries 7, 8). 另外, 为制得 **3a'**, 在 100 °C 时 **1a** 与 **2a** 的摩尔比为 1 : 1 时进行反应, 同样生成 **3a**, 没有检测到有 **3a'** 生成(表 1, Entry 9), 而改变 **1a** 与 **2a** 的摩尔比为 2 : 1 时, 反应效果差, **1a** 回收率达到 75%, 同样没有观察到有 **3a'** 生成(表 1, Entry 10). 根据上述结果, 合成 **3a** 的最佳反应条件是: 100 °C, **1** 与 **2** 的摩尔比为 1 : 3, 反应 14 h(表, Entry 6).

表 1 反应条件优化^a

Table 1 Screening of reaction conditions^a

Entry	Molar ratio of 1a : 2a	<i>t</i> /°C	Time/h	Yield ^b /%
1	1 : 2	25	24	0 (96) ^c
2	1 : 2	50	24	0 (91) ^c
3	1 : 2	70	24	0 (88) ^c
4	1 : 2	80	24	18 (58) ^c
5	1 : 2	100	24	41 (29) ^c
6	1 : 3	100	14	71
7	1 : 3	100	24	69
8	1 : 4	100	12	70
9	1 : 1	100	24	20 (41) ^{c,d}
10	2 : 1	100	24	6 (75) ^{c,e}

^a Reaction conditions: **1a** (0.25 mmol), H₂O (2 mL); ^b isolated yield; ^c the recycling rate of **1a**; ^d **3a'** is not detected.

1.2 2,3-二氢-4-吡啶酮 **3** 的水相合成

在获得最佳反应条件后, 对该反应进行了一般性研究(表 2). 首先, 研究了(*E*)-2-(二乙硫基)亚甲基-3-羰基-5-芳基-*N*-芳基戊-4-烯酰胺 **1** 的适用范围. 在最佳条件下, 一系列化合物 **1a**~**1p** 与苯甲胺 **2a** 能有效地发生环合反应, 以较好产率合成 2,3-二氢-4-吡啶酮 **3a**~**3p**. 无论是在烯酰基的苯环还是 *N* 取代的苯环上取代基的位置和电子效应, 对反应的效率没有明显的影响, 并且卤原子取代基在反应中保持不变. 至于含有共轭双烯结构的 **1q**, 与 **2a** 也能发生环合反应, 中等产率合成目标产物 **3q**. 然后, 检验了其它有机胺 **2**, 例如糠胺、2-噻吩甲胺、正己胺和 3-异丙氧基丙胺, 与 **1a** 的环合反应. 同样, 相应的 2,3-二氢-4-吡啶酮 **3r**~**3u** 以中等的产率得到. 所有产物 **3** 的结构通过 ¹H NMR、¹³C NMR 和 HRMS

谱确定, 并通过 **3a** 的 X 单晶衍射的晶体结构(图 2)得到进一步的证实^[50].

1.3 扩展性实验和水循环实验

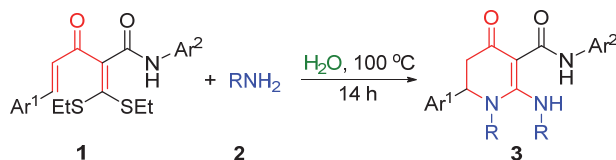
为展示该反应的实用性, 以 **1a** 和 **2a** 的反应为例进

行扩展性实验(图 3)和水循环实验(表 3). 在最佳反应条件下, **1a** (5 mmol, 1.985 g)与 **2a** 发生环合反应制得 **3a** (3 mmol, 1.461 g), 产率为 60%.

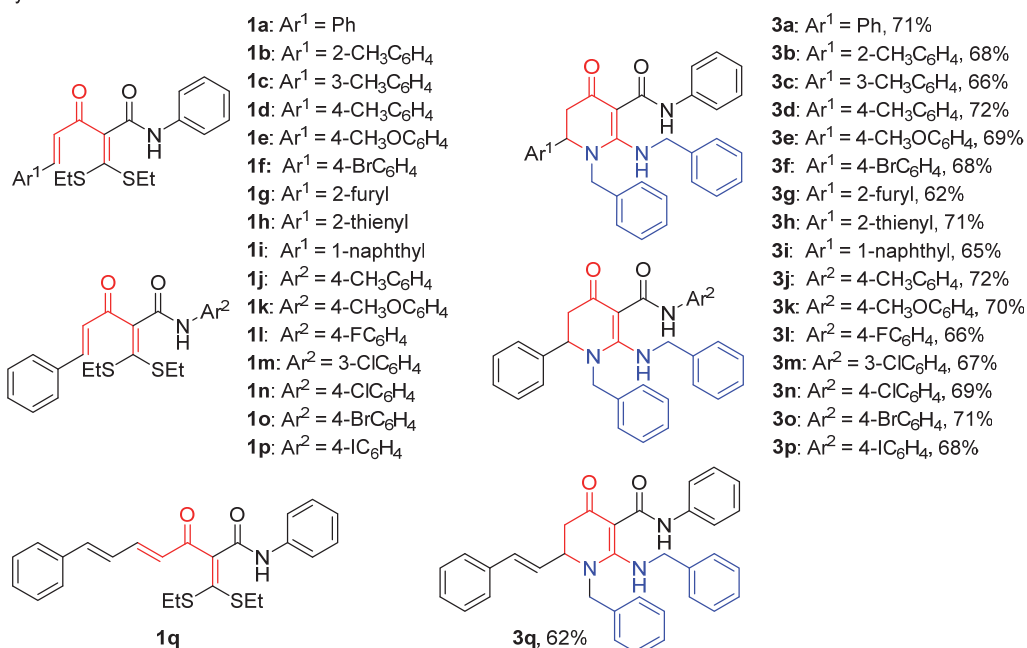
1a 和 **2a** 反应结束冷却后, 产物是粘稠半固体, 吸

表 2 多取代 2,3-二氢-4-吡啶酮 **3** 的水相合成^{a,b}

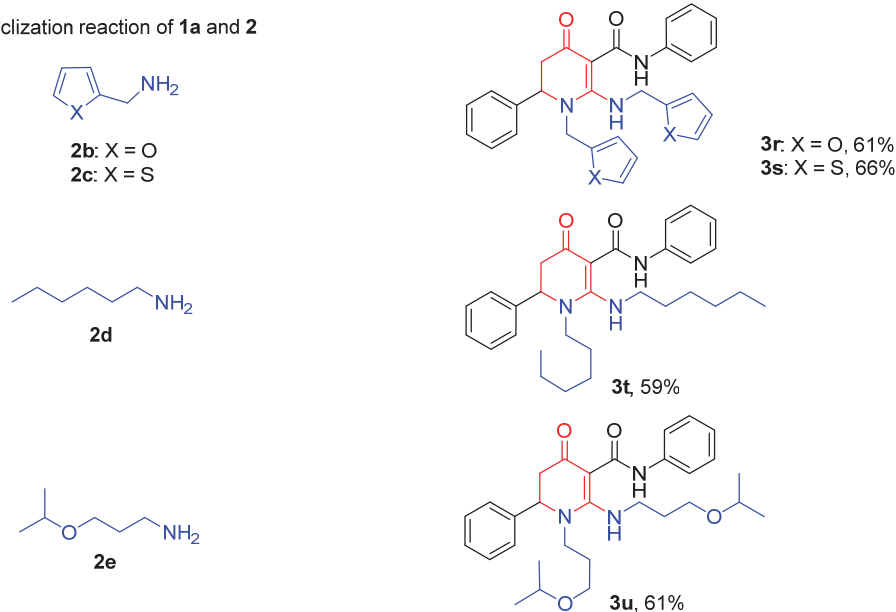
Table 2 Polysubstituted synthesis of 2,3-dihydropyridin-4(1H)-one **3**



Cyclization reaction of **1** and **2a**



Cyclization reaction of **1a** and **2**



^a Conditions: **1** (0.25 mmol), **2** (0.75 mmol), H₂O (2 mL), 100 °C, 14 h; ^b isolated yields.

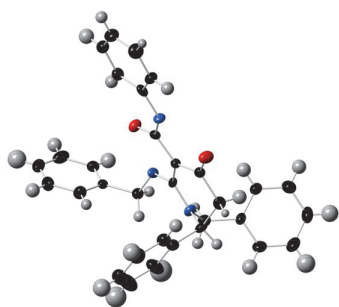


图2 3a的晶体结构

Figure 2 Crystal structure of 3a

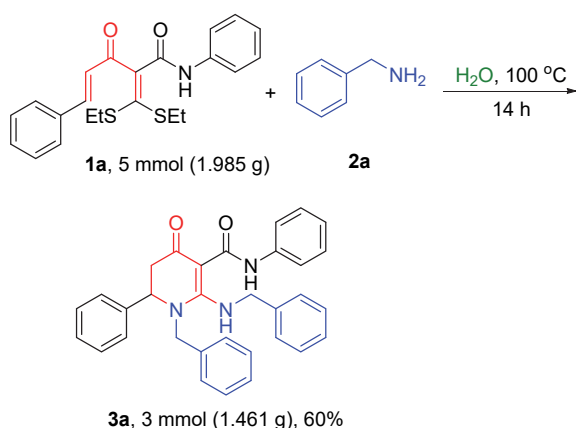


图3 克级规模反应

Figure 3 Gram-scale reactions

附在反应管内壁,水容易直接倾倒出来,可作为下次反应的溶剂.研究表明,在最佳反应条件下,水循环使用5次,反应效率没有明显变化.

表3 水循环实验

Table 3 Cycle experiment of water

Cycle number	Reaction time/h	Yield/% of 2a
1	14	60
2	14	59
3	14	60
4	14	58
5	14	56

1.4 反应机理

基于上述反应结果和相关文献报道^[35],提出如下反应机理.首先,(*E*)-2-(二乙硫基)亚甲基-3-羰基-5-芳基-*N*-芳基-4-烯酰胺 **1**与有机胺 **2**发生Michael加成反应生成中间体 **I**.**I**进行分子内加成-消除反应得到2-乙硫基-2,3-二氢-4-吡啶酮 **3'**.然后,另一分子 **2**与 **3'**进行加成-消除反应制得产物 **3**.

2 结论

总之,实现了(*E*)-2-(二乙硫基)亚甲基-3-羰基-5-芳

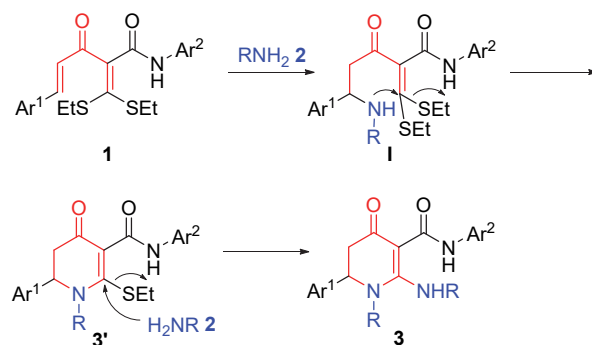


图4 可能反应机理

Figure 4 Proposed mechanism

基-*N*-芳基-4-烯酰胺 **1**与有机胺 **2**的水相环合反应,以中等产率合成多取代 2,3-二氢-4-吡啶酮 **3**.与已经报道的 2,3-二氢-4-吡啶酮合成方法相比,该方法的优点在于以水为溶剂,并且不需要催化剂和化学计量的助催化剂等添加剂.这些优点明显地减少了有毒有害的化学废物的排放,对环境保护有重要意义.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

XRC-1 显微熔点测定仪(温度计未经校正); Unity-400 核磁共振仪(以 CDCl_3 为溶剂, TMS 为内标); AB-SCIEX Triple TOF 4600 高分辨质谱仪(ESI-MS/MS); 所用试剂均为分析纯.

3.2 实验方法

2,3-二氢-4-吡啶酮的水相合成(以 **3a** 的合成为例):把 **1a** (0.25 mmol, 99 mg)、水(2 mL)和苯甲胺 **2a** (0.75 mmol, 82 mL)分别加入到 20 mL 反应管中.然后,在剧烈搅拌下回流 14 h. TLC 检测底物消失后,停止回流,冷却到室温,粘稠的粗产物吸附在反应管内壁上.倾出水后,在反应管中加入 10 mL 二氯甲烷溶解粗产品,水洗、分液和柱层析(洗脱液:石油醚/乙酸乙酯, $V:V=6:1$)后得到白色晶体 **3a** (86.4 mg),产率 71%.

1-苄基-2-(苄基氨基)-4-羰基-*N*,6-二苯基-1,4,5,6-四氢吡啶-3-甲酰胺(**3a**):白色固体, 86.4 mg, 产率 71%. m.p. 163~164 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 12.37 (s, 1H), 12.23 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.39~7.25 (m, 15H), 7.18 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.01 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 4.72 (dd, $J_1=15.5$ Hz, $J_2=6.7$ Hz, 1H), 4.58 (dd, $J_1=15.5$ Hz, $J_2=6.7$ Hz, 1H), 4.48 (dd, $J_1=6.4$ Hz, $J_2=2.2$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 2.89 (dd, $J_1=16.5$ Hz, $J_2=6.5$ Hz, 1H), 2.60 (dd, $J_1=16.5$ Hz, $J_2=2.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ : 188.7, 169.4, 167.9, 139.3, 139.2, 137.3, 136.4,

129.3 (2C), 129.1 (2C), 129.0 (2C), 128.8 (2C), 128.6, 128.0, 127.9, 127.7 (2C), 127.0 (2C), 126.4 (2C), 123.3, 121.0 (2C), 94.4, 57.2, 57.1, 49.9, 40.6. HRMS caclcd for $C_{32}H_{30}N_3O_2$ $[M+H]^+$ 488.2333, found 488.2336.

1-苄基-2-(苄基氨基)-4-羰基-*N*-苄基-6-*o*-甲苯基-1,4,5,6-四氢吡啶-3-甲酰胺 (**3b**): 白色固体, 85.2 mg, 产率 68%. m.p. 107~108 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 12.46 (s, 1H), 12.29 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.37~7.25 (m, 10H), 7.21~7.11 (m, 6H), 7.03 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 4.69~4.56 (m, 3H), 4.21 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 2.79 (dd, $J_1=16.3$ Hz, $J_2=6.8$ Hz, 1H), 2.60 (dd, $J_1=16.3$ Hz, $J_2=4.5$ Hz, 1H), 2.09 (s, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) δ : 188.1, 170.1, 167.9, 139.2, 137.4, 136.9, 136.3, 125.3, 131.2, 129.3 (2C), 129.1 (2C), 128.9 (2C), 128.5, 128.0 (2C), 127.6 (2C), 127.0 (2C), 126.7, 126.0, 123.3, 121.1 (2C), 94.3, 56.6, 55.1, 50.2, 40.7, 19.2. HRMS caclcd for $C_{33}H_{32}N_3O_2$ $[M+H]^+$ 502.2489, found 502.2494.

1-苄基-2-(苄基氨基)-4-羰基-*N*-苄基-6-*m*-甲苯基-1,4,5,6-四氢吡啶-3-甲酰胺 (**3c**): 白色固体, 82.7 mg, 产率 66%. m.p. 162~163 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 12.40 (s, 1H), 12.25 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.35 (t, $J=7.4$ Hz, 4H), 7.32~7.24 (m, 8H), 7.03 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.03~6.98 (m, 3H), 4.89 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 4.73 (dd, $J_1=15.4$ Hz, $J_2=6.8$ Hz, 1H), 4.58 (dd, $J_1=15.4$ Hz, $J_2=5.4$ Hz, 1H), 4.45 (dd, $J_1=6.4$ Hz, $J_2=2.4$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 2.87 (dd, $J_1=16.6$ Hz, $J_2=6.6$ Hz, 1H), 2.59 (dd, $J_1=16.5$ Hz, $J_2=2.5$ Hz, 1H), 2.29 (s, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) δ : 188.7, 169.4, 167.9, 139.2, 138.6, 137.3, 136.4, 129.3 (2C), 129.1 (2C), 128.9, 128.8 (2C), 128.7, 128.5, 128.0, 127.7 (2C), 127.1, 127.0 (2C), 123.3 (2C), 121.0 (2C), 94.3, 57.1, 57.0, 49.9, 40.7, 21.7. HRMS caclcd for $C_{33}H_{32}N_3O_2$ $[M+H]^+$ 502.2489, found 502.2496.

1-苄基-2-(苄基氨基)-4-羰基-*N*-苄基-6-*p*-甲苯基-1,4,5,6-四氢吡啶-3-甲酰胺 (**3d**): 白色固体, 90.2 mg, 产率 72%. m.p. 192~193 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 12.39 (s, 1H), 12.21 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.35 (t, $J=7.4$ Hz, 4H), 7.31~7.24 (m, 8H), 7.10~7.05 (m, 4H), 7.01 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.87 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 4.73 (dd, $J_1=15.5$ Hz, $J_2=6.7$ Hz, 1H), 4.58 (dd, $J_1=15.5$ Hz, $J_2=5.6$ Hz, 1H), 4.44 (dd, $J_1=6.3$ Hz, $J_2=2.3$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 2.87 (dd, $J_1=16.5$ Hz, $J_2=6.5$ Hz, 1H), 2.56 (dd, $J_1=16.5$ Hz, $J_2=2.6$ Hz,

1H), 2.31 (s, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) δ : 188.8, 169.4, 167.9, 139.2, 137.6, 137.3, 136.4, 136.2, 129.6 (2C), 129.3 (2C), 129.1 (2C), 128.8 (2C), 128.5, 127.9, 127.6 (2C), 127.0 (2C), 126.3 (2C), 123.3, 121.0 (2C), 94.3, 57.0 (2C), 49.9, 40.7, 21.1. HRMS caclcd for $C_{33}H_{32}N_3O_2$ $[M+H]^+$ 502.2489, found 502.2493.

1-苄基-2-(苄基氨基)-6-(4-甲氧基苯基)-4-羰基-*N*-苄基-1,4,5,6-四氢吡啶-3-甲酰胺 (**3e**): 白色固体, 89.2 mg, 产率 69%. m.p. 133~134 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 12.40 (s, 1H), 12.19 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.37~7.25 (m, 12H), 7.09 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.01 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 4.86 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 4.68 (dd, $J_1=15.5$ Hz, $J_2=6.2$ Hz, 1H), 4.56 (dd, $J_1=15.5$ Hz, $J_2=5.6$ Hz, 1H), 4.42 (dd, $J_1=6.3$ Hz, $J_2=2.5$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.87 (dd, $J_1=16.1$ Hz, $J_2=6.4$ Hz, 1H), 2.56 (dd, $J_1=16.5$ Hz, $J_2=2.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) δ : 188.9, 169.3, 167.9, 159.2, 139.2, 137.3, 136.4, 131.2, 129.3 (2C), 129.1 (2C), 128.8 (2C), 128.5, 127.9, 127.6 (4C), 127.0 (2C), 123.3, 121.0 (2C), 114.0 (2C), 94.3, 56.9, 56.7, 55.4, 49.9, 40.7. HRMS caclcd for $C_{33}H_{32}N_3O_3$ $[M+H]^+$ 518.2438, found 518.2435.

1-苄基-2-(苄基氨基)-6-(4-溴苯基)-4-羰基-*N*-苄基-1,4,5,6-四氢吡啶-3-甲酰胺 (**3f**): 白色固体, 96.1 mg, 产率 68%. m.p. 153~154 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 12.29 (s, 1H), 12.26 (t, $J=6.2$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.37~7.25 (m, 12H), 7.09 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.01 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 4.86 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 4.68 (dd, $J_1=15.5$ Hz, $J_2=6.2$ Hz, 1H), 4.56 (dd, $J_1=15.5$ Hz, $J_2=5.6$ Hz, 1H), 4.42 (dd, $J_1=6.3$ Hz, $J_2=2.5$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.87 (dd, $J_1=16.1$ Hz, $J_2=6.4$ Hz, 1H), 2.56 (dd, $J_1=16.5$ Hz, $J_2=2.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) δ : 188.9, 169.3, 167.9, 159.2, 139.2, 137.3, 136.4, 131.2, 129.3 (2C), 129.1 (2C), 128.8 (2C), 128.5, 127.9, 127.6 (4C), 127.0 (2C), 123.3, 121.0 (2C), 114.0 (2C), 94.3, 56.9, 56.7, 55.4, 49.9, 40.7. HRMS caclcd for $C_{33}H_{32}N_3O_3$ $[M+H]^+$ 518.2438, found 518.2435.

1-苄基-2-(苄基氨基)-6-(呋喃-2-基)-4-羰基-*N*-苄基-1,4,5,6-四氢吡啶-3-甲酰胺 (**3g**): 白色固体, 73.9 mg, 产率 62%. m.p. 152~153 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 12.37 (s, 1H), 12.09 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.39~7.25 (m, 11H), 7.22 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.02 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.28 (dd, $J_1=3.3$ Hz, $J_2=1.9$ Hz, 1H), 6.16 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J=15.3$ Hz, 1H), 4.66

(dd, $J_1=15.4$ Hz, $J_2=6.8$ Hz, 1H), 4.48 (dd, $J_1=15.5$ Hz, $J_2=6.1$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J=15.3$ Hz, 1H), 2.75 (dd, $J_1=16.8$ Hz, $J_2=6.3$ Hz, 1H), 2.57 (dd, $J_1=16.8$ Hz, $J_2=1.9$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ : 189.3, 169.2, 167.8, 152.3, 142.6, 139.2, 137.3, 136.2, 129.3 (2C), 129.0 (2C), 128.8 (2C), 128.6, 127.9 (2C), 127.8, 127.0 (2C), 123.3, 121.0 (2C), 110.6, 107.6, 93.7, 57.0, 51.7, 49.8, 37.8. HRMS calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 478.2125, found 478.2128.

1-苄基-2-(苄基氨基)-6-(噻吩-2-基)-4-羰基-*N*-苄基-1,4,5,6-四氢吡啶-3-甲酰胺 (**3h**): 白色固体, 87.5 mg, 产率 71%. m.p. 118~119 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 12.32 (s, 1H), 12.22 (br, 1H), 7.54 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.38~7.23 (m, 12H), 7.22 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.01 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J_1=4.9$ Hz, $J_2=3.6$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=3.4$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J=15.3$ Hz, 2H), 4.64 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J=15.3$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J=15.3$ Hz, 1H), 2.86 (dd, $J_1=16.8$ Hz, $J_2=6.0$ Hz, 1H), 2.63 (dd, $J_1=16.8$ Hz, $J_2=1.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ : 189.1, 169.1, 167.8, 143.9, 139.1, 137.1, 136.1, 129.4 (2C), 129.0 (2C), 128.8 (2C), 128.7, 128.0, 127.9 (2C), 127.3, 127.2 (2C), 125.0, 124.9, 123.3, 121.0 (2C), 94.4, 57.0, 53.7, 49.7, 39.8. HRMS calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 494.1897, found 494.1895.

1-苄基-2-(苄基氨基)-6-(萘-1-基)-4-羰基-*N*-苄基-1,4,5,6-四氢吡啶-3-甲酰胺 (**3i**): 白色固体, 87.3 mg, 产率 65%. m.p. 79~80 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 12.41 (s, 1H), 12.36 (t, $J=6.1$ Hz, 1H), 7.89~7.87 (m, 1H), 7.79 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.49~7.45 (m, 2H), 7.40~7.25 (m, 13H), 7.21~7.19 (m, 2H), 7.03 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J=15.8$ Hz, 1H), 4.70 (dd, $J_1=15.5$ Hz, $J_2=6.5$ Hz, 1H), 4.62 (dd, $J_1=15.6$ Hz, $J_2=5.9$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J=15.8$ Hz, 1H), 2.99 (dd, $J_1=16.4$ Hz, $J_2=6.7$ Hz, 1H), 2.74 (dd, $J_1=16.4$ Hz, $J_2=4.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ : 188.6, 170.1, 168.1, 139.2, 137.4, 136.6, 134.2, 133.4, 130.5, 129.5, 129.3 (2C), 129.1 (2C), 129.0, 128.9 (2C), 128.5, 128.0, 127.5 (2C), 127.0 (2C), 126.8, 126.0, 125.4, 124.3, 123.3, 122.3, 121.1 (2C), 94.0, 56.7, 55.2, 50.0, 41.0. HRMS calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 538.2489, found 538.2493.

1-苄基-2-(苄基氨基)-4-羰基-6-苄基-*N*-对甲苯基-1,4,5,6-四氢吡啶-3-甲酰胺 (**3j**): 白色固体, 90.2 mg, 产率 72%. m.p. 177~178 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 12.29 (s, 1H), 12.28 (s, 1H), 7.43 (d, $J=8.4$ Hz, 2H),

7.37~7.31 (m, 5H), 7.29~7.25 (m, 8H), 7.18 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 4.88 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 4.71 (dd, $J_1=15.5$ Hz, $J_2=6.7$ Hz, 1H), 4.58 (dd, $J_1=15.5$ Hz, $J_2=5.7$ Hz, 1H), 4.47 (dd, $J_1=6.4$ Hz, $J_2=2.3$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 2.88 (dd, $J_1=16.5$ Hz, $J_2=6.5$ Hz, 1H), 2.59 (dd, $J_1=16.5$ Hz, $J_2=2.6$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ : 188.6, 169.4, 167.8, 139.3, 137.4, 136.5, 136.4, 132.8, 129.4 (2C), 129.3 (2C), 129.1 (2C), 129.0 (2C), 128.5, 127.9 (2C), 127.7 (2C), 127.0 (2C), 126.4 (2C), 121.1 (2C), 94.4, 57.1, 57.0, 49.8, 40.6, 21.0. HRMS calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 502.2489, found 502.2491.

1-苄基-2-(苄基氨基)-4-羰基-6-苄基-*N*-对甲氧基苄基-1,4,5,6-四氢吡啶-3-甲酰胺 (**3k**): 白色固体, 90.5 mg, 产率 70%. m.p. 145~146 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 12.29 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 12.20 (s, 1H), 7.45 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.37~7.25 (m, 13H), 7.18 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 4.88 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 4.71 (dd, $J_1=15.5$ Hz, $J_2=6.7$ Hz, 1H), 4.58 (dd, $J_1=15.5$ Hz, $J_2=5.6$ Hz, 1H), 4.47 (dd, $J_1=6.0$ Hz, $J_2=2.4$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.89 (dd, $J_1=16.5$ Hz, $J_2=6.5$ Hz, 1H), 2.59 (dd, $J_1=16.5$ Hz, $J_2=2.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ : 188.6, 169.4, 167.7, 155.9, 139.3, 137.4, 136.4, 132.3, 129.3 (2C), 129.1 (2C), 129.0 (2C), 128.5, 127.9 (2C), 127.7 (2C), 127.0 (2C), 126.4 (2C), 122.7 (2C), 114.1 (2C), 94.3, 57.1, 57.0, 55.6, 49.8, 40.6. HRMS calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 518.2438, found 518.2436.

1-苄基-2-(苄基氨基)-4-羰基-6-苄基-*N*-对氟苄基-1,4,5,6-四氢吡啶-3-甲酰胺 (**3l**): 白色固体, 83.3 mg, 产率 66%. m.p. 125~126 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 12.36 (s, 1H), 12.18 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.51~7.48 (m, 2H), 7.39~7.25 (m, 13H), 7.18 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 4.90 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 4.71 (dd, $J_1=15.4$ Hz, $J_2=6.5$ Hz, 1H), 4.58 (dd, $J_1=15.3$ Hz, $J_2=5.4$ Hz, 1H), 4.48 (dd, $J_1=6.3$ Hz, $J_2=2.6$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 2.89 (dd, $J_1=16.6$ Hz, $J_2=6.5$ Hz, 1H), 2.60 (dd, $J_1=16.5$ Hz, $J_2=2.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ : 188.67, 169.29, 167.82, 158.95 (d, $J=242.7$ Hz), 139.18, 137.22, 136.28, 135.16 (d, $J=2.7$ Hz), 129.35 (2C), 129.10 (3C), 129.00 (2C), 128.59, 128.02, 127.92, 127.65 (2C), 127.02 (2C), 126.32 (2C), 122.55 (d, $J=7.7$ Hz), 115.39 (d, $J=22.3$ Hz), 105.11, 94.12, 57.13, 57.07, 49.93, 40.60. HRMS calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{FN}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 506.2238, found 506.2242.

1-苄基-2-(苄基氨基)-4-羰基-6-苯基-*N*-间氯苯基-1,4,5,6-四氢吡啶-3-甲酰胺(**3m**): 白色固体, 87.3 mg, 产率 67%. m.p. 127~128 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 12.50 (s, 1H), 12.10 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.39~7.25 (m, 14H), 7.18~7.14 (m, 3H), 6.99~6.96 (m, 1H), 4.90 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 4.72 (dd, $J_1=15.4$ Hz, $J_2=6.7$ Hz, 1H), 4.59 (dd, $J_1=15.4$ Hz, $J_2=5.5$ Hz, 1H), 4.48 (dd, $J_1=6.4$ Hz, $J_2=2.4$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 2.88 (dd, $J_1=16.5$ Hz, $J_2=6.5$ Hz, 1H), 2.60 (dd, $J_1=16.5$ Hz, $J_2=2.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ : 188.8, 169.2, 168.0, 140.5, 139.1, 137.1, 136.2, 134.4, 129.7, 129.4 (2C), 129.1 (2C), 129.0 (2C), 128.6, 128.1, 128.0, 127.7 (2C), 127.0 (2C), 126.3 (2C), 123.2, 120.9, 118.8, 94.2, 57.2, 57.1, 50.0, 40.7. HRMS calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{ClN}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 522.1943, found 522.1940.

1-苄基-2-(苄基氨基)-4-羰基-6-苯基-*N*-对氯苯基-1,4,5,6-四氢吡啶-3-甲酰胺(**3n**): 白色固体, 89.9 mg, 产率 69%. m.p. 144~145 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 12.46 (s, 1H), 12.13 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.39~7.33 (m, 6H), 7.31~7.25 (m, 7H), 7.21 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 4.90 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 4.71 (dd, $J_1=15.5$ Hz, $J_2=6.7$ Hz, 1H), 4.59 (dd, $J_1=14.6$ Hz, $J_2=5.5$ Hz, 1H), 4.48 (dd, $J_1=6.3$ Hz, $J_2=2.1$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 2.88 (dd, $J_1=16.6$ Hz, $J_2=6.5$ Hz, 1H), 2.60 (dd, $J_1=16.6$ Hz, $J_2=2.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ : 188.7, 169.2, 167.8, 139.1, 137.8, 137.2, 136.2, 129.4 (2C), 129.1 (2C), 129.0 (2C), 128.9, 128.8 (2C), 128.6, 128.1, 128.0, 127.7 (2C), 127.0 (2C), 126.3 (2C), 122.1 (2C), 94.2, 57.1 (2C), 50.0, 40.6. HRMS calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{ClN}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 522.1943, found 522.1945.

1-苄基-2-(苄基氨基)-4-羰基-6-苯基-*N*-对溴苯基-1,4,5,6-四氢吡啶-3-甲酰胺(**3o**): 白色固体, 100.3 mg, 产率 71%. m.p. 165~166 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 12.46 (s, 1H), 12.11 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.37~7.25 (m, 15H), 7.17 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 4.90 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 4.71 (dd, $J_1=15.5$ Hz, $J_2=6.7$ Hz, 1H), 4.59 (dd, $J_1=15.4$ Hz, $J_2=5.5$ Hz, 1H), 4.48 (dd, $J_1=6.3$ Hz, $J_2=2.1$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 2.88 (dd, $J_1=16.6$ Hz, $J_2=6.5$ Hz, 1H), 2.60 (dd, $J_1=17.0$ Hz, $J_2=2.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ : 188.7, 169.2, 167.9, 139.1, 138.4, 137.2, 136.2, 131.7 (2C), 129.4 (2C), 129.1 (2C), 129.0 (2C), 128.6, 128.1, 128.0, 127.7 (2C), 127.0 (2C), 126.3 (2C), 122.2 (2C), 115.6, 94.2, 57.2, 57.1, 50.0, 40.6. HRMS calcd for

$\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{BrN}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 566.1438, found 566.1433.

1-苄基-2-(苄基氨基)-4-羰基-6-苯基-*N*-对碘苯基-1,4,5,6-四氢吡啶-3-甲酰胺(**3p**): 白色固体, 104.2 mg, 产率 68%. m.p. 175~176 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 12.46 (s, 1H), 12.11 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.38~7.25 (m, 15H), 7.17 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 4.90 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 4.71 (dd, $J_1=15.5$ Hz, $J_2=6.7$ Hz, 1H), 4.59 (dd, $J_1=15.4$ Hz, $J_2=5.5$ Hz, 1H), 4.48 (dd, $J_1=6.3$ Hz, $J_2=2.3$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 2.87 (dd, $J_1=16.6$ Hz, $J_2=6.5$ Hz, 1H), 2.60 (dd, $J_1=16.6$ Hz, $J_2=2.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ : 188.7, 169.2, 167.9, 139.1 (2C), 137.7 (2C), 137.2, 136.2, 129.4 (2C), 129.1 (2C), 129.0 (2C), 128.6, 128.1, 128.0, 127.7 (2C), 127.0 (2C), 126.3 (2C), 122.8 (2C), 94.3, 86.1, 57.2, 57.1, 50.0, 40.6. HRMS calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{IN}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 614.1299, found 614.1301.

(*E*)-1-苄基-2-(苄基氨基)-4-羰基-*N*-苯基-6-苯乙炔基-1,4,5,6-四氢吡啶-3-甲酰胺(**3q**): 白色固体, 79.5 mg, 产率 62%. m.p. 148~149 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 12.46 (s, 1H), 12.16 (t, $J=6.2$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.41~7.35 (m, 3H), 7.32~7.23 (m, 14H), 7.04 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 6.20 (dd, $J_1=15.9$ Hz, $J_2=6.6$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J=15.8$ Hz, 1H), 4.63 (dd, $J_1=15.6$ Hz, $J_2=6.8$ Hz, 1H), 4.50 (dd, $J_1=15.6$ Hz, $J_2=5.8$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J=15.8$ Hz, 1H), 3.95 (t, $J=6.2$ Hz, 1H), 2.82 (dd, $J_1=16.6$ Hz, $J_2=6.2$ Hz, 1H), 2.34 (dd, $J_1=16.6$ Hz, $J_2=2.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ : 189.2, 169.0, 168.1, 139.2, 137.5, 136.3, 136.0, 132.6, 129.3 (2C), 129.0 (2C), 128.9 (2C), 128.7 (2C), 128.5, 128.3, 127.9, 127.5 (2C), 126.9 (2C), 126.8 (2C), 126.3, 123.4, 121.2 (2C), 93.7, 56.5, 56.4, 49.6, 39.8. HRMS calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 514.2489, found 514.2492.

1-(呋喃-2-基甲基)-2-(呋喃-2-基甲基)-4-羰基-*N*, 6-二苯基-1,4,5,6-四氢吡啶-3-甲酰胺(**3r**): 白色固体, 71.2 mg, 产率 61%. m.p. 103~104 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 12.20 (s, 1H), 11.92 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.30~7.23 (m, 8H), 7.17 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.01 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.38~6.27 (m, 1H), 6.35~6.32 (m, 2H), 4.76~4.74 (m, 2H), 4.69 (d, $J=15.4$ Hz, 1H), 4.62 (dd, $J_1=5.9$ Hz, $J_2=2.2$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J=15.8$ Hz, 1H), 2.99 (dd, $J_1=16.6$ Hz, $J_2=5.7$ Hz, 1H), 2.75 (dd, $J_1=16.6$ Hz, $J_2=2.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ : 189.8, 169.3, 167.7, 150.4, 149.3, 143.6, 142.9, 142.1, 139.0, 128.8 (4C), 126.4 (2C), 123.4, 121.1 (2C),

110.9, 110.7, 110.5, 108.2, 107.2, 94.8, 56.3, 49.8, 43.1, 38.7. HRMS calcd for $C_{28}H_{26}N_3O_4$ $[M+H]^+$ 468.1918, found 468.1920.

1-(呋喃-2-基甲基)-2-(噻吩-2-基甲基)-4-羰基-N,6-二苯基-1,4,5,6-四氢吡啶-3-甲酰胺(**3s**): 白色固体, 82.9 mg, 产率 66%. m.p. 149~150 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 12.21 (s, 1H), 11.17 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.31~7.20 (m, 10H), 7.03~6.95 (m, 4H), 4.99~4.91 (m, 2H), 4.83 (dd, $J_1=15.6$ Hz, $J_2=5.3$ Hz, 1H), 4.62~4.56 (m, 2H), 2.97 (dd, $J_1=16.6$ Hz, $J_2=6.2$ Hz, 1H), 2.75 (dd, $J_1=16.6$ Hz, $J_2=2.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) δ : 189.8, 169.3, 167.7, 150.4, 149.3, 143.6, 142.9, 142.1, 139.0, 128.8 (4C), 126.4 (2C), 123.4, 121.1 (2C), 110.9, 110.7, 110.5, 108.2, 107.2, 94.8, 56.3, 49.8, 43.1, 38.7. HRMS calcd for $C_{28}H_{26}N_3O_2S_2$ $[M+H]^+$ 500.1461, found 500.1466.

1-己基-2-(己基氨基)-4-羰基-N,6-二苯基-1,4,5,6-四氢吡啶-3-甲酰胺(**3t**): 白色固体, 70.1 mg, 产率 59%. m.p. 139~140 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 12.38 (s, 1H), 11.54 (s, 1H), 7.54 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.34~7.30 (m, 2H), 7.27~7.20 (m, 5H), 6.99 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.50 (dd, $J_1=6.0$ Hz, $J_2=2.4$ Hz, 1H), 3.51~3.43 (m, 1H), 3.37~3.30 (m, 3H), 3.19 (dd, $J_1=16.4$ Hz, $J_2=6.2$ Hz, 1H), 2.79 (dd, $J_1=16.4$ Hz, $J_2=2.7$ Hz, 1H), 1.77~1.70 (m, 4H), 1.46~1.37 (m, 2H), 1.33~1.30 (m, 10H), 0.90 (t, $J=7.0$ Hz, 6H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) δ : 188.23, 168.70, 168.04, 139.74, 139.35, 128.84 (3C), 128.77 (2C), 127.77, 126.26 (2C), 123.05, 120.96 (2C), 93.46, 57.62, 53.84, 47.08, 44.21, 31.57, 31.46, 30.29, 28.66, 26.74, 22.67, 22.60, 14.11, 14.07. HRMS calcd for $C_{30}H_{42}N_3O_2$ $[M+H]^+$ 476.3272, found 476.3274.

1-(3-异丙氧基丙基)-2-(3-异丙氧基丙基氨基)-4-氧代-N,6-二苯基-1,4,5,6-四氢吡啶-3-甲酰胺(**3u**): 白色固体, 77.3 mg, 产率 61%. m.p. 50~51 °C; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 12.38 (s, 1H), 11.52 (s, 1H), 7.54 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.33~7.30 (m, 2H), 7.28~7.23 (m, 5H), 6.99 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.54 (dd, $J_1=6.1$ Hz, $J_2=2.8$ Hz, 1H), 3.70~3.64 (m, 1H), 3.58~3.44 (m, 9H), 3.19 (dd, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=6.3$ Hz, 1H), 2.79 (dd, $J_1=16.6$ Hz, $J_2=2.9$ Hz, 1H), 2.03~1.95 (m, 4H), 1.14~1.12 (m, 12H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz) δ : 188.06, 168.48, 167.97, 139.62, 139.39, 128.86 (2C), 128.76 (2C), 127.76, 126.26 (2C), 123.00, 120.91 (2C), 93.29, 71.94, 71.63, 64.93, 64.72, 58.07, 51.15, 44.05, 40.44, 30.72, 29.34, 22.25, 22.24, 22.19, 22.17. HRMS calcd for $C_{30}H_{42}N_3O_4$ $[M+$

$H]^+$ 508.3170, found 508.3173.

辅助材料(Supporting Information) 产物 **3** 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] Butler, R. N.; Coyne, A. G. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 6302.
- [2] Simon, M. O.; Li, C. J. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1415.
- [3] Kitano, T.; Masuda, K.; Xu, P. Y.; Kobayashi, S. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 679.
- [4] Song, H. X.; Han, Q. Y.; Zhao, C. L.; Zhang, C. P. *Green Chem.* **2018**, *20*, 1662.
- [5] Cao, T. T.; Zhang, W. K.; Qin, F. H.; Kang, Q. Q.; Dong, Y. R.; Li, Q.; Kang, C.; Wei, W. T. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2020**, *8*, 16946.
- [6] Sun, K.; Lv, Q. Y.; Chen, X. L.; Qu, L. B.; Yu, B. *Green Chem.* **2021**, *23*, 232.
- [7] Jiang, J.; Xiao, F.; He, W. M.; Wang, L. Y. *Chin. Chem. Lett.* **2021**, *32*, 1637.
- [8] Chattopadhyay, A. K.; Hanessian, S. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 16437.
- [9] Chattopadhyay, A. K.; Hanessian, S. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 16450.
- [10] Pepe, A.; Pamment, M.; Kim, Y. S.; Lee, S.; Lee, M. J.; Beebe, K.; Filikov, A.; Neckers, L.; Trepel, J. B.; Malhotra, S. V. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*(21), 8280.
- [11] Eiden, C. G.; Aldrich, C. C. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7806.
- [12] Seki, H.; Georg, G. I. *Synlett* **2014**, *25*, 2536.
- [13] Kim, Y. W.; Georg, G. I. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1574.
- [14] Murphy, J. P.; Hadden, M.; Stevenson, P. J. *Tetrahedron* **1997**, *53*(34), 11827.
- [15] Igarashi, E.; Sakamoto, K.; Yoshimura, T.; Matsuo, J. I. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 13.
- [16] Ma, D. W.; Sun, H. Y. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2503.
- [17] Leflemme, N.; Dallemagne, P.; Rault, S. *Synthesis* **2002**, *12*, 1740.
- [18] Yang, Y. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 18894.
- [19] Yuan, Y.; Li, X.; Ding, K. L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3309.
- [20] Pégot, B.; Vo-Thanh, G. *Synlett* **2005**, 1409.
- [21] Lei, C. H.; Wang, D. X.; Zhao, L.; Zhu, J. P.; Wang, M. X. *Chem.-Eur. J.* **2013**, *19*, 16981.
- [22] Obydenov, D. L.; El-Tantawy, A. I.; Sosnovskikh, V. Y. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 13776.
- [23] Svetlik, J.; Kettmanna, V.; Zaleska, B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5511.
- [24] Elias, R. S.; Saeed, B. A.; Saour, K. Y.; Al-Masoudi, N. A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3049.
- [25] MacDonald, F. K.; Burnell, D. J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6973.
- [26] Ranade, A. R.; Georg, G. I. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 984.
- [27] Niphakis, M. J.; Turunen, B. J.; Georg, G. I. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6793.
- [28] Gouault, N.; Roch, M. L.; Cheignon, A.; Uriac, P.; David, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 437.
- [29] Trinh, T. T. H.; Nguyen, K. H.; Amaral, P. A.; Gouault, N. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2042.
- [30] Pan, L.; Bi, X. H.; Liu, Q. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1251.
- [31] Pan, L.; Liu, Q. *Synlett* **2011**, *22*, 1073.
- [32] Bi, X. H.; Dong, D. W.; Liu, Q.; Pan, W.; Zhao, L.; Li, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4578.
- [33] Zhang, L.; Liang, F. S.; Cheng, X.; Liu, Q. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 899.
- [34] Zhao, X. B.; Wang, Y. M.; Yu, H. F.; Lv, Y. C.; Jiang, S. A.; Wang, N. *Tetrahedron* **2021**, *97*, 132427.
- [35] Dong, D. W.; Bi, X. H.; Liu, Q.; Cong, F. D. *Chem. Commun.* **2005**, 3580.

- [36] Gui, Q. W.; Wang, B. B.; Zhu, S.; Li, F. L.; Zhu, M. X.; Yi, M.; Yu, J. L.; Wu, Z. L.; He, W. M. *Green Chem.* **2021**, *23*, 4430.
- [37] Wu, Y.; Chen, J. Y.; Ning, J.; Jiang, X.; Deng, J.; Deng, Y.; Xu, R.; He, W. M. *Green Chem.* **2021**, *23*, 3950.
- [38] Gui, Q. W.; Teng, F.; Li, Z. C.; Xiong, Z. Y.; Jin, X. F.; Lin, Y. W.; Cao, Z.; He, W. M. *Chin. Chem. Lett.* **2021**, *32*, 1907.
- [39] Yu, H. F.; Liao, P. Q.; Mei, Z. M. *Synthesis*, **2021**, *52*, 2111.
- [40] Yu, H. F.; Wang, K. H.; Zhang, X.; Wang, W. J. *Synthesis* **2021**, *53*, 1989.
- [41] Yu, H. F.; Zhao, L. J.; Diao, Q. P.; Li, T. C.; Liao, P. Q.; Hou, D. Y.; Xin, G. *Synlett* **2017**, *28*, 1828.
- [42] Dong, D. W.; Ouyang, Y.; Yu, H. F.; Liu, Q.; Liu, J.; Wang, M.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4535.
- [43] Yu, H. F.; Liao, P. Q. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 2868.
- [44] Qi, F.; Yu, H. F.; Wang, Y. N.; Lv, Y.; Li, Y. X.; Han, L.; Wang, R.; Feng, X. N. *Synth. Commun.* **2017**, *47*, 2220.
- [45] Hu, X. Y.; Yu, H. F.; Wang, W. J.; Jiang, S. A.; Liu, Q.; He, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 3183 (in Chinese).
(胡小宇, 于海丰, 王文举, 姜思傲, 刘奇, 何洁, 有机化学, **2019**, *39*, 3183.)
- [46] Zhao, Y. H.; Yu, H. F.; Liao, P. Q.; Wang, W. J. *Chem. Res. Chin. Univ.* **2020**, *36*, 847.
- [47] Zhao, X. B.; Jiang, S. A.; Wang, N.; Yu, H. F. *Synth. Commun.* **2020**, *50*, 3404.
- [48] Jia, J.; Su, Y.; Yu, H. F.; Du, H. T.; Mei, Z. M. *Synth. Commun.* **2021**, *51*, 1581.
- [49] Yu, H. F.; Zhang, Z. Y.; Zhang, X.; Xu, Y. P.; Huo, D. Y.; Zhang, L. Y.; Wang, W. J. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 2985.
- [50] CCDC 2163176 (**3a**) contain the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

(Li, L.)