

钯催化 3-(2-氨基嘧啶-4-基)吲哚 2 位 C—H 键芳基化反应的研究

孙美娇 谭 晶 谭 玉 彭进松* 陈春霞*

(东北林业大学化学化工与资源利用学院 哈尔滨 150040)

摘要 以 *N*-甲基-3-(2-氨基嘧啶-4-基)吲哚衍生物和碘代芳烃为起始原料, 详细探讨了钯催化吲哚 2 位选择性 C—H 键活化/芳基化反应过程. 以醋酸钯为催化剂, 三苯基膦为配体, 碳酸银为添加剂, 碳酸钠为碱, 在 120 °C 下于 1,4-二氧六环中反应 24 h, 可获得较高产率的 2-芳基化吲哚衍生物. 在此标准条件下, 通过改变两种反应底物的结构, 探究了该合成方法的适用范围与局限性, 合成得到的系列吲哚衍生物经 ¹H NMR、¹³C NMR 和 HRMS 结构表征.

关键词 钯催化; 碳氢键活化; 芳基化; 嘧啶导向基团; 吲哚衍生物

Pd-Catalyzed C(2)—H Arylation of 3-(2-Aminopyrimidin-4-yl)indoles

Sun, Meijiao Tan, Jing Tan, Yu Peng, Jinsong* Chen, Chunxia*

(College of Chemistry, Chemical Engineering and Resource Utilization, Northeast Forestry University, Harbin 150040)

Abstract Using *N*-methyl-3-(2-aminopyrimidin-4-yl)indole derivatives and aryl iodides as starting materials, palladium-catalyzed selective C—H bond activation/arylation at the C-2 position of indole was investigated in detail. With palladium acetate as the catalyst, triphenylphosphine as the ligand, silver carbonate as the additive and sodium carbonate as the base, various 2-arylindole products were obtained in high yields in 1,4-dioxane at 120 °C for 24 h. Under these standard conditions, the scope and limitation of the synthetic method were explored by changing the structure of two substrates, and the synthesized indole derivatives were characterized by ¹H NMR, ¹³C NMR and HRMS spectra.

Keywords palladium-catalysis; C—H bond activation; arylation; pyrimidine directing group; indole derivatives

吲哚及其衍生物是一类最重要的杂环化合物, 广泛存在于自然界, 在医药、食品、香料、染料、农药和材料^[1]等领域中得到了广泛地应用, 由于具有独特的生物和药理活性^[2], 其在新药创制领域中发挥着举足轻重的作用^[3]. 如具有生理调节功能的褪黑素、人体所需的色氨酸以及神经递质 5-羟色胺, 存在于龙蒿科、马钱科、珙桐科^[4]和马铃薯果实^[5]等植物体中的生物碱以及存在于海洋生物中的生物碱 Alocasin A、Annomontine、Meridianin D 等皆为重要的天然吲哚化合物(图 1).

吲哚衍生物低毒高生物相容性的特点使得其与很多受体有良好的结合能力, 是一类药物开发的优势骨架结构^[6], 科学家们对其进行了广泛而深入地研究^[7], 通过结构修饰与优化, 已经开发出了抗病毒^[8]、抗菌和抗真菌^[9]、抗癌^[10]、消炎^[11]、抗疟疾^[12]、抗抑郁^[13]和 COX-2 抑制剂^[14]等诸多上市药物, 如治疗心血管疾病的利血平和吲哚洛尔、抗病毒药物地拉韦啉和阿比多尔、镇痛

药物舒马普坦、消炎抗菌药物吲哚美辛等^[15]. 其中, 氨基嘧啶等芳香基团取代的吲哚结构不仅存在于天然产物中, 在重要的抗肿瘤药物如奥希替尼(Osimertinib)^[16]、PI3K 抑制剂^[17]中也广泛存在(图 1). 该类结构在药物的研发上具有重要地位^[18].

近年来, 随着过渡金属催化偶联反应技术的逐步发展^[19], 以吲哚中间体为底物, 通过偶联反应实现吲哚分子结构修饰的合成方法受到了广泛关注^[20]. 传统的合成方法常建立在对吲哚底物进行官能化预处理基础上, 通过卤代吲哚等进行偶联反应以获得修饰产物, 以此为基准建立起来的各类合成方法存在反应步骤多、产率低和原子经济性差等缺点. 基于 C—H 键官能化的合成方法可直接进行化学键的构筑, 即可实现步骤经济性和原子经济性目标产物的高效合成^[21]. 在对吲哚 2 位 C—H 键芳基化反应的研究中, 不同类型芳基化试剂如卤代芳烃、芳基硼酸、芳基亚磺酸等在过渡金属催化作用下

* Corresponding authors. E-mail: jspeng1998@nefu.edu.cn; ccx0109@nefu.edu.cn

Received April 9, 2023; revised May 24, 2023; published online July 5, 2023.

Project supported by the Natural Science Foundation of Heilongjiang Province (No. LH2022B003) and the Programme of Introducing Talents of Discipline to Universities (111 Project, No. B20088).

黑龙江省自然科学基金(No. LH2022B003)和高等学校学科创新引智计划(111 计划, No. B20088)资助项目.

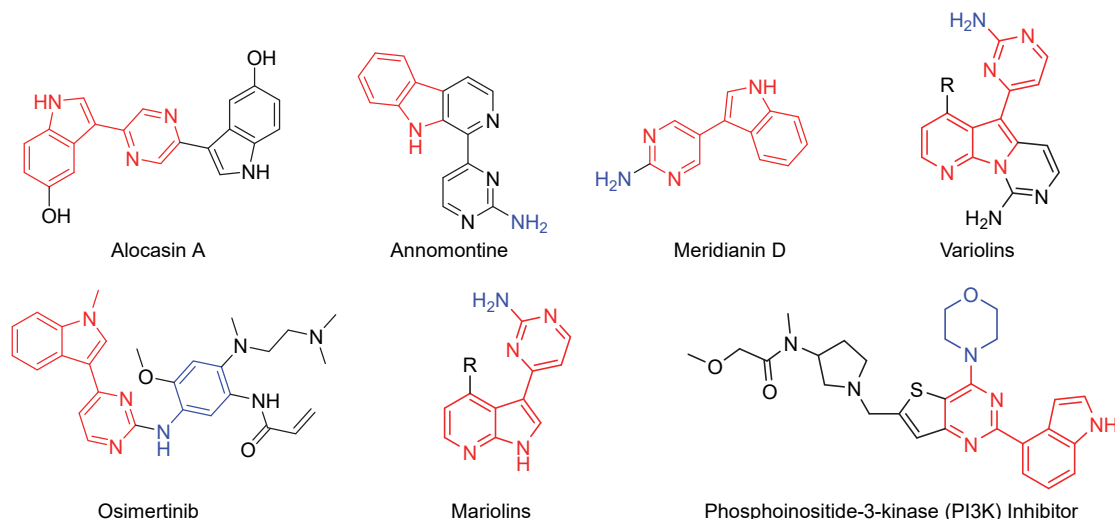
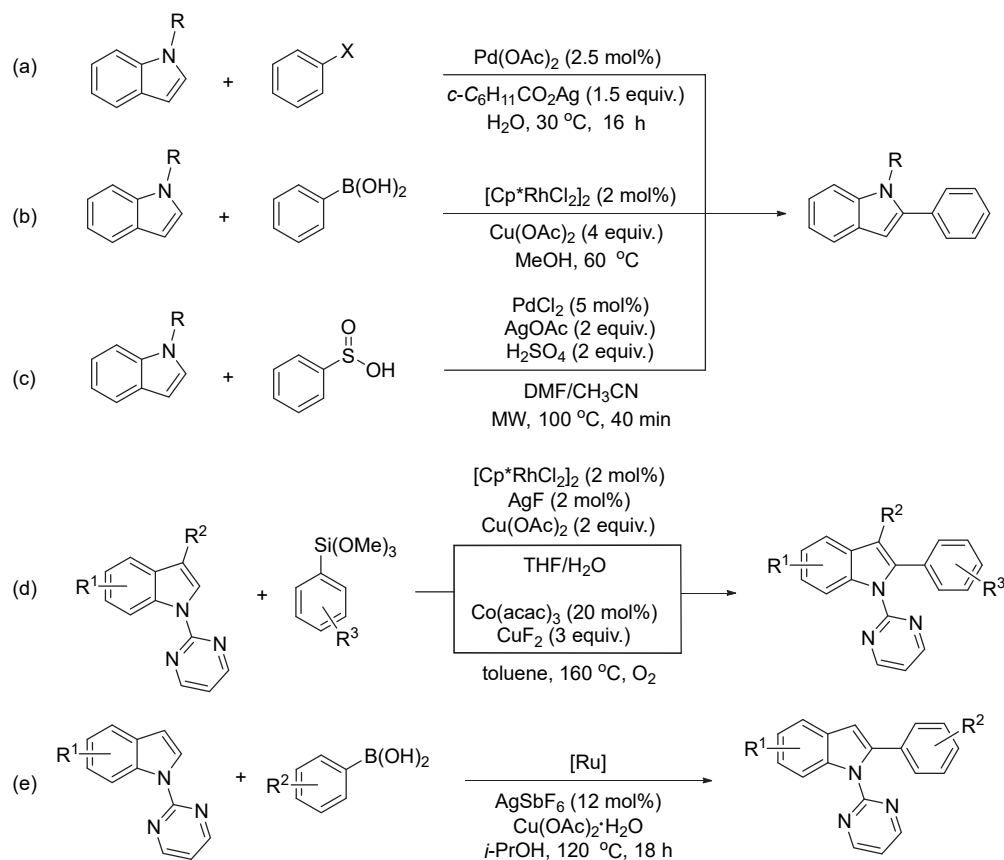


图 1 嘧啶取代吲哚类天然产物和代表药物

Figure 1 Pyrimidine-substituted indole natural products and representative drugs

可反应生成 2-芳化吲哚产物^[22](Scheme 1, a~c). 导向基团辅助的吲哚 C—H 键官能化反应已发展成为一种常用的合成策略^[21c-21d], 其中以 *N*-嘧啶基团导向的铑、钴、钌等催化的吲哚 2 位芳基化反应也相继得到了报道^[23] (Scheme 1, d~e). 多年来, 我们一直致力于过渡金属催

化 C—H 参与的偶联反应构建杂环化合物的研究工作^[24]. 考虑到 2-氨基嘧啶-4-基吲哚骨架广泛存在于活性天然产物或药物分子结构, 如抗肿瘤药物奥希替尼、海洋生物碱 Variolins 和 Mariolins 等中(图 1), 为此, 本文则主要以具有此类结构片段的有机物作为反应底物,



图式 1 吲哚 2 位芳基化反应

Scheme 1 C(2)-H arylation of indole

拟利用分子中已经存在的 2-氨基嘧啶结构片段为导向基团, 通过钯催化区域选择性 C—H 芳基化反应以实现分子结构的修饰, 为 2-氨基嘧啶取代吲哚药物的开发奠定研究基础。

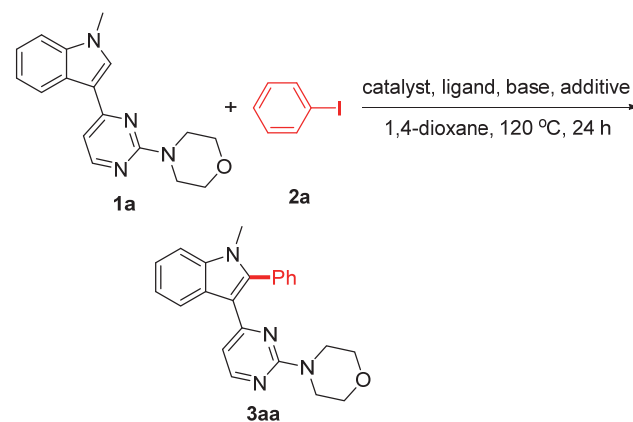
1 结果与讨论

1.1 控制条件筛选与优化

由 *N*-甲基-3-(2-氯嘧啶-4-基)吲哚和吗啉在三乙胺存在条件下, 通过亲核取代反应可合成得到 *N*-甲基-3-(2-吗啉嘧啶-4-基)吲哚(**1a**), 并以之为底物用于钯催化吲哚 2-位 C—H 键芳基化反应的控制条件筛选与优化。前期研究工作表明^[25], 以 1,4-二氧六环为溶剂, 在 120 °C 条件下反应 24 h, 钯催化碘苯对吲哚 2 位 C—H 键芳基化反应可获得较理想的产率。以此为基础, 本文主要探讨了催化剂、配体、碱与添加剂对反应结果的影响, 研究结果如表 1 所示。以 Pd(OAc)₂ 为催化剂、Na₂CO₃ 为碱和 Ag₂CO₃ 为添加剂, 对各类含氮配体如吡啶、邻菲罗啉、联吡啶(表 1, Entries 1~3)或膦配体如三环己基膦、三(2-呋喃基)膦、三苯基膦、三(邻甲苯)膦、2-(二叔丁基膦)联苯、2-(二环己基膦)联苯(表 1, Entries 4~10)对反应的影响进行了考察, 研究结果表明: 当催化剂/配体物质的量比为 1 : 2 时, 吡啶配体表现最好, 可得到 52% 的产率(表 1, Entry 1), 但当物质的量比升高到 1 : 5 时, 以三苯基膦为配体时可以得到 66% 产率的目标产物(表 1, Entry 7)。以吡啶为配体, 对各种钯催化剂, 如醋酸钯、氯化钯、三氟乙酸钯、双(乙腈)二氯化钯、双三苯基膦二氯化钯、三(二亚苄基丙酮)二钯等进行了筛选, Pd(OAc)₂ 表现出了最好的催化活性, 可获得 57% 的产率(表 1, Entry 1)。为了进一步提高反应产率, 本文对所采用的添加剂及用量进行改变, 不加含银添加剂时产率仅为 4% (表 1, Entry 16), 对反应极为不利, 在考察的所有银离子添加剂, 如碳酸银、硫酸银、硝酸银、六氟锑酸银和三氟醋酸银中, 碳酸银对反应的促进作用最好(表 1, Entries 16~21)。在对醋酸钯前体催化剂的使用量的考察中发现, 当其用量提升至 30 mol% 时, 产率显著提高至 91% (表 1, Entries 7, 22 和 23)。将醋酸钯催化剂的用量由 30 mol% 降低至 20 和 10 mol% 时, 产率由 91% 降低到 76% 和 66% (表 1, Entries 22 和 7), 催化剂用量降低到 10 mol% 左右时, 反应也可以顺利发生, 获得中等偏上的收率。论文最后对反应条件中碱的种类进行了筛选, 当以碳酸钾或碳酸钠为碱时, 反应效果最好, 可获得 91% 的产率(表 1, Entries 23 和 24); 以氢氧化钠、叔丁醇钠、叔丁醇钾为碱时不利于反应的发生(表 1, Entries 26, 28 和 29)。当使用碘苯为芳基化试剂时, *N*-甲基-3-(2-吗啉嘧啶-4-基)吲哚 2 位发生 C—H 键官能化反

表 1 钯催化 *N*-甲基-3-(嘧啶-4-基)吲哚 C—H 芳基化反应条件筛选与优化^a

Table 1 Condition optimization of Pd-catalyzed C—H arylation of 3-(pyrimidin-4-yl)indoles



Entry	Catalyst/Ligand	Additive	Base	Yield ^b /%
1	Pd(OAc) ₂ /Pyridine	Ag ₂ CO ₃	Na ₂ CO ₃	52/57 ^c
2	Pd(OAc) ₂ / <i>o</i> -Phenanthroline	Ag ₂ CO ₃	Na ₂ CO ₃	Trace
3	Pd(OAc) ₂ /Bipyridine	Ag ₂ CO ₃	Na ₂ CO ₃	Trace
4	Pd(OAc) ₂ /PCy ₃	Ag ₂ CO ₃	Na ₂ CO ₃	12
5	Pd(OAc) ₂ /TFP	Ag ₂ CO ₃	Na ₂ CO ₃	36
6	Pd(OAc) ₂ /ClPPH ₂	Ag ₂ CO ₃	Na ₂ CO ₃	11
7	Pd(OAc) ₂ /PPh ₃	Ag ₂ CO ₃	Na ₂ CO ₃	23/66 ^c
8	Pd(OAc) ₂ /P(<i>o</i> -tol) ₃	Ag ₂ CO ₃	Na ₂ CO ₃	8
9	Pd(OAc) ₂ /JohnPhos ^d	Ag ₂ CO ₃	Na ₂ CO ₃	Trace
10	Pd(OAc) ₂ /CyJohnPhos ^d	Ag ₂ CO ₃	Na ₂ CO ₃	16
11 ^c	PdCl ₂ /Pyridine	Ag ₂ CO ₃	Na ₂ CO ₃	34
12 ^c	Pd(TFA) ₂ /Pyridine	Ag ₂ CO ₃	Na ₂ CO ₃	11
13 ^c	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ /Pyridine	Ag ₂ CO ₃	Na ₂ CO ₃	31
14 ^c	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ /Pyridine	Ag ₂ CO ₃	Na ₂ CO ₃	30
15 ^c	Pd ₂ (dba) ₃ /Pyridine	Ag ₂ CO ₃	Na ₂ CO ₃	50
16 ^c	Pd(OAc) ₂ /Pyridine	None	Na ₂ CO ₃	4
17 ^{c,e}	Pd(OAc) ₂ /Pyridine	Ag ₂ CO ₃	Na ₂ CO ₃	24
18 ^{c,e}	Pd(OAc) ₂ /Pyridine	Ag ₂ SO ₄	Na ₂ CO ₃	19
19	Pd(OAc) ₂ /Pyridine	AgNO ₃	Na ₂ CO ₃	Trace
20	Pd(OAc) ₂ /Pyridine	AgSbF ₆	Na ₂ CO ₃	11
21	Pd(OAc) ₂ /Pyridine	AgOTf	Na ₂ CO ₃	14
22 ^f	Pd(OAc) ₂ /PPh ₃	Ag ₂ CO ₃	Na ₂ CO ₃	76
23 ^g	Pd(OAc) ₂ /PPh ₃	Ag ₂ CO ₃	Na ₂ CO ₃	91
24 ^g	Pd(OAc) ₂ /PPh ₃	Ag ₂ CO ₃	K ₂ CO ₃	91
25 ^g	Pd(OAc) ₂ /PPh ₃	Ag ₂ CO ₃	NaHCO ₃	85
26 ^g	Pd(OAc) ₂ /PPh ₃	Ag ₂ CO ₃	NaOH	Trace
27 ^g	Pd(OAc) ₂ /PPh ₃	Ag ₂ CO ₃	KOH	85
28 ^g	Pd(OAc) ₂ /PPh ₃	Ag ₂ CO ₃	NaO ^t Bu	11
29 ^g	Pd(OAc) ₂ /PPh ₃	Ag ₂ CO ₃	KO ^t Bu	35
30 ^g	Pd(OAc) ₂ /PPh ₃	Ag ₂ CO ₃	Et ₃ N	61
31 ^g	Pd(OAc) ₂	Ag ₂ CO ₃	None	5

^a Reaction conditions: **1a** (0.2 mmol), **2a** (0.5 mmol), catalyst (10 mol%), 0.02 mmol, ligand (0.04 mmol), additive (0.4 mmol), base (0.4 mmol), and 1,4-dioxane (1.0 mL), 120 °C, 24 h, N₂. ^b Isolated yields after chromatography.

^c Catalyst/ligand (*n* : *n* = 1 : 5). ^d JohnPhos = 2-(di-*tert*-butylphosphino)-biphenyl, CyJohnPhos = 2-(dicyclohexylphosphino)biphenyl. ^e Additive (0.2 mmol). ^f Catalyst (20 mol%, 0.04 mmol), ligand (0.2 mmol). ^g Catalyst (30 mol%, 0.06 mmol).

应筛选和优化后的标准条件为: 以 30 mol% 醋酸钯为催化剂、三苯基膦为配体、碳酸银为添加剂和碳酸钠为碱, 该反应在 120 °C 下于 1,4-二氧六环中反应 24 h, 可获得 91% 收率的目标产物。

1.2 底物取代基对化学反应的影响

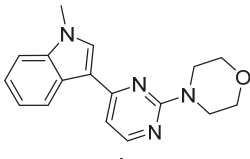
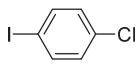
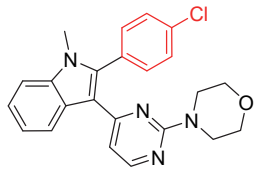
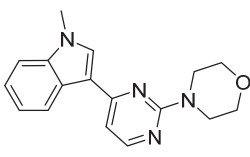
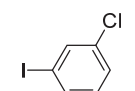
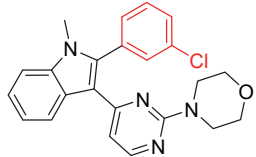
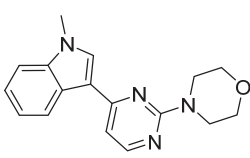
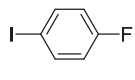
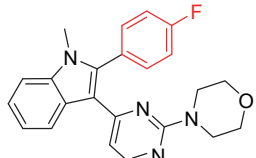
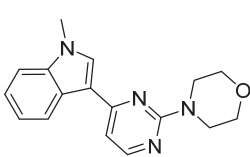
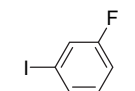
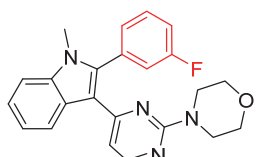
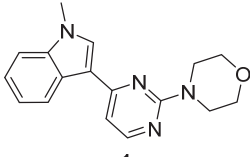
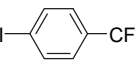
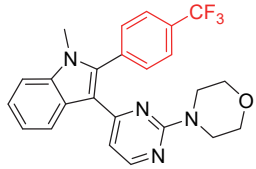
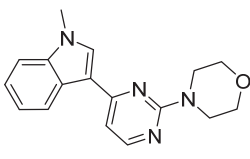
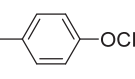
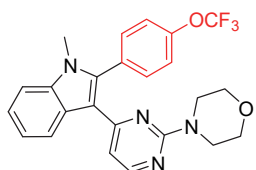
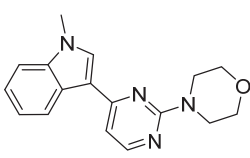
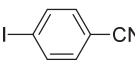
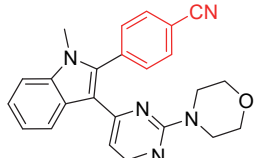
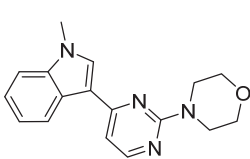
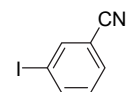
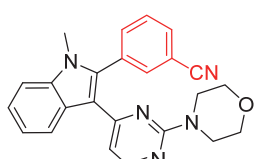
在获得了标准反应条件后, 通过使用连有不同取代基的碘代芳烃 **2b~2s** 和改变 *N*-甲基-3-(2-氨基嘧啶-4-基)吲哚底物 **1** 中的氨基取代基结构, 论文进一步考察了该类反应的适用范围与局限性, 结果如表 2 所示。当使用 *N*-甲基-3-(2-吗啉嘧啶-4-基)吲哚(**1a**)为反应底物时, 单取代(表 2, Entries 1~13)或二取代(表 2, Entries

14~18)碘代芳烃都能顺利地发生反应生成相应偶联产物, 产率在 34%~90%之间; 反应具有良好的基团耐受性, 供电子取代基团如甲基、烷氧基(表 2, Entries 1~4, 10, 14 和 15), 以及吸电子基团如卤素、三氟甲基、氰基、硝基等(表 2, Entries 5~13, 16~18)都能在反应条件下存在。除邻位取代碘代芳烃因存在空间位阻效应不能反应外, 间位或对位一取代或二取代碘苯都能顺利发生反应, 获得良好收率的偶联产物。总体而言, 间位取代底物的反应产率通常比相应对位取代的底物要高(表 2, Entries 1~8, 11 和 12); 带有弱供电子烷基取代基团所对应的反应产率明显优于强供电子性的烷氧基团(表 2,

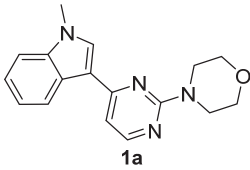
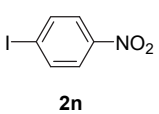
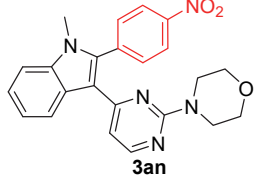
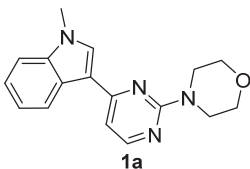
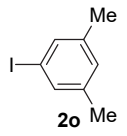
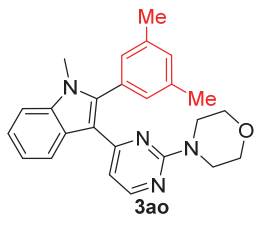
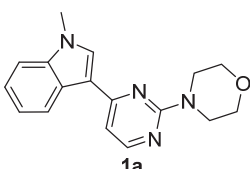
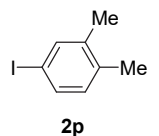
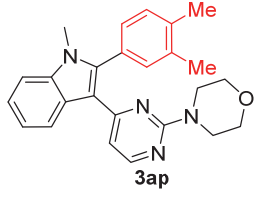
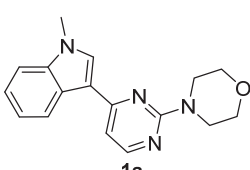
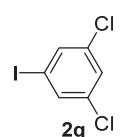
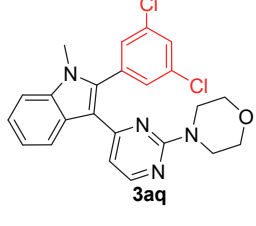
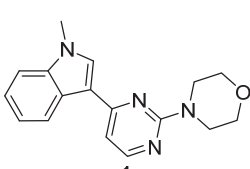
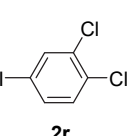
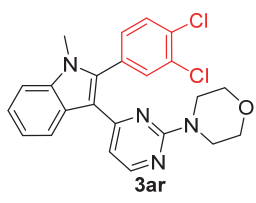
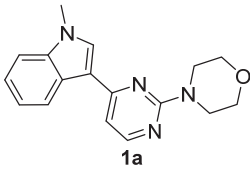
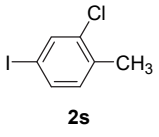
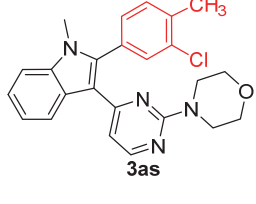
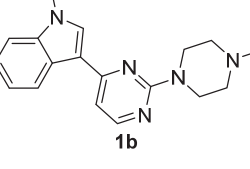
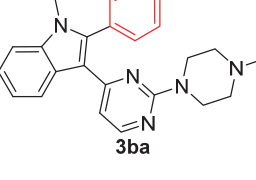
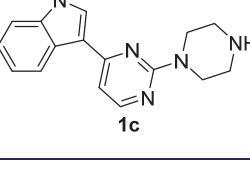
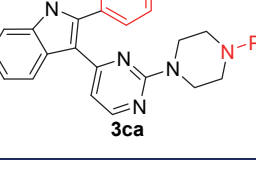
表 2 反应适用范围和局限性^a
Table 2 Scope and limitation of the reaction

Entry	S-1	S-2	Product 3	Yield ^b /%
1				90
2				78
3				34
4				51

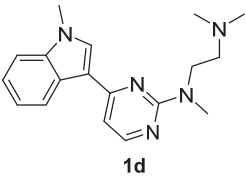
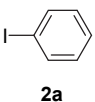
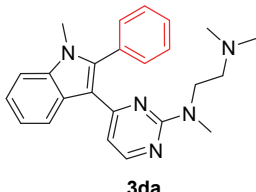
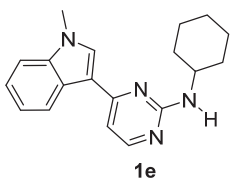
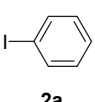
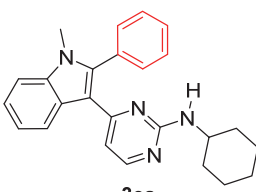
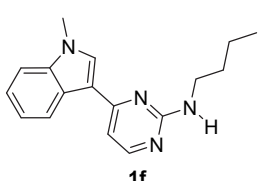
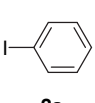
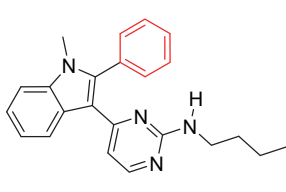
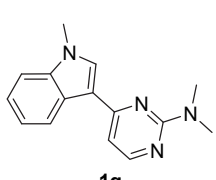
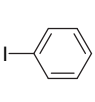
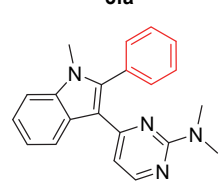
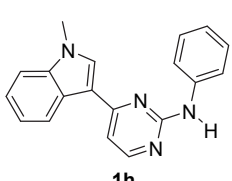
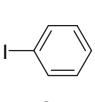
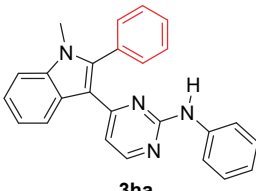
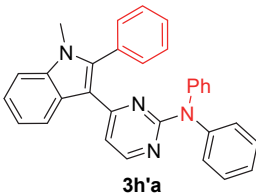
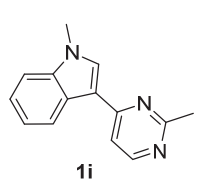
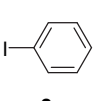
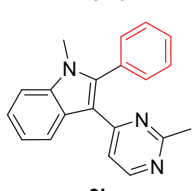
续表

Entry	S-1	S-2	Product 3	Yield ^b /%
5	 1a	 2f	 3af	70
6	 1a	 2g	 3ag	74
7	 1a	 2h	 3ah	77
8	 1a	 2i	 3ai	81
9	 1a	 2j	 3aj	88
10	 1a	 2k	 3ak	63
11	 1a	 2l	 3al	66
12	 1a	 2m	 3am	76

续表

Entry	S-1	S-2	Product 3	Yield ^b /%
13		 2n	 3an	63
14		 2o	 3ao	70
15		 2p	 3ap	65
16		 2q	 3aq	65
17		 2r	 3ar	55
18		 2s	 3as	79
19		 2a	 3ba	51
20		 2a	 3ca	20

续表

Entry	S-1	S-2	Product 3	Yield ^b /%
21				21
22				58
23				44
24				53
25				7
				8
26				85

^a Reaction conditions: S-1 (0.4 mmol), S-2 (1 mmol), Na₂CO₃ (0.8 mmol), Pd(OAc)₂ (30 mol%, 0.12 mmol), PPh₃ (0.4 mmol) and 1,4-dioxane (2.0 mL), 120 °C (oil temperature), 24 h, N₂. ^b Isolated yield after chromatography.

Entries 1~4), 但当氧原子上连有吸电子的三氟甲基后, 产率可显著提高(表 2, Entry 10); 带有吸电子取代基团的芳基碘代烃试剂具有良好的活性, 获得了高的反应产率(表 2, Entry 10). 需要指出的是杂芳基碘代烃不能让该类底物发生芳基化反应获得相应产物。

N-甲基-3-(2-氨基嘧啶-4-基)吲哚底物 **1** 中的氨基取代结构对反应结果有很大的影响: (1) 当为环状叔胺结构(吗啉和 *N*-甲基哌嗪)时, 反应能顺利进行, 产率良好(表 2, Entries 1~19); (2) 将 *N*-甲基哌嗪变换为链状三甲基乙二胺时, 产率降低到 21%(表 2, Entry 21), 可能柔性

链上的二甲基氨基形成了对钯催化剂的螯合配位,降低了反应活性;当烃基链上不带有配位作用的杂原子时,反应产率得到了明显改善(表 2, Entries 22 和 23); (3)当使用哌嗪取代的底物 **1c** 时,反应产物为 N—H 和 C—H 双芳基化产物(表 2, Entry 20); (4)使用脂肪伯胺取代的底物 **1e** 和 **1f** 时,只生成了 C—H 芳基化反应产物(表 2, Entries 22 和 23); 但当使用芳胺取代的底物 **1h** 时,反应生成混合产物,既有 C—H 芳基化反应产物 **3ha**, 也存在双芳基化产物 **3h'a**(表 2, Entry 25). 在这里需要特别指出的是,当嘧啶环上无氨基取代基时,如 *N*-甲基-3-(2-甲基嘧啶-4-基)吲哚(**1i**)能顺利地生成 2-芳基吲哚产物 **3ia**, 产率达到 85%, 如表 2 中 Entry 26 所示. 由此可见,当嘧啶环上无氨基取代基时,其底物反应活性高于嘧啶基 2 位带有氨基基团的类似物,原因可能在于:氨基通过供电子效应增强了嘧啶导向基团对钯金属中心的络合作用,使得钯催化活性降低;或者通过氨基和嘧啶共同参与了对钯的配位,降低了催化剂的活性而使产率降低.

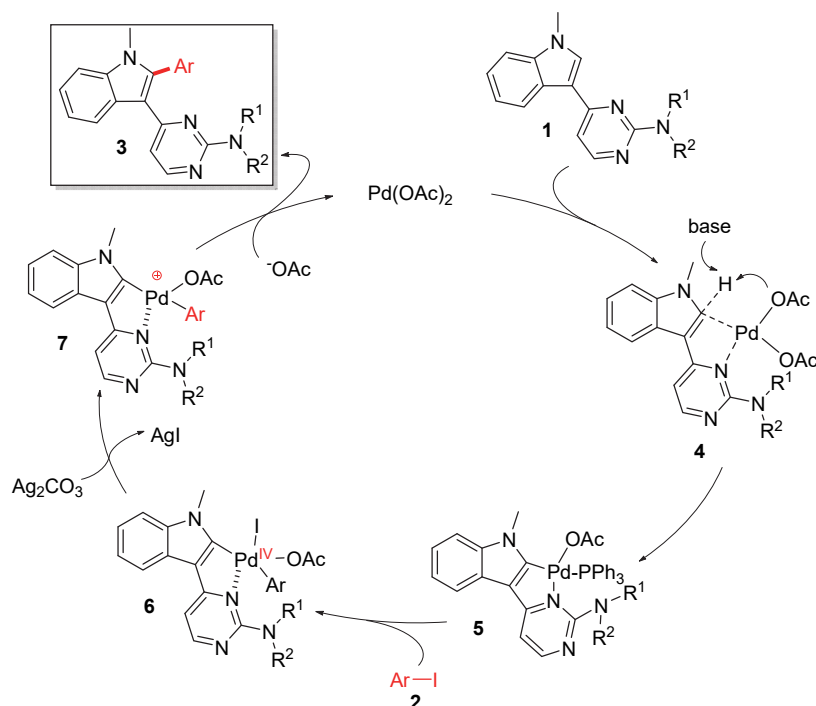
1.3 反应可能机理

配体结构对反应结果存在明显的影响. 研究表明络合能力强的双齿配体(表 1, Entries 2 和 3)、富电子或空间位阻大的单膦配体(表 1, Entries 4、8、9 和 10)都不能使反应顺利发生,而空间位阻相对较小和配位能力相对较弱的三苯基膦能顺利地促进反应的发生,原因可能与

底物中的导向基团为 2-氨基嘧啶结构相关. 一方面,氨基供电子效应增强了嘧啶基团对钯金属的络合作用,或者氨基和嘧啶基团共同参与了对钯的配位;另一方面,氨基取代基团的空间位阻效应也会影响到配体对钯金属中心的络合作用. 基于上述研究结果以及该领域前期的相关工作^[26],嘧啶基团导向的醋酸钯催化吲哚 2 位 C—H 芳基化反应的可能机理如 Scheme 2 所示. 在吲哚底物 **1** 中嘧啶取代基团对 Pd(II)的配位导向作用下,活性更高的吲哚 2 位 C—H 键能通过过渡态 **4** 发生协同去质子化过程^[27],生成芳基钯中间体 **5**. 在碘代芳烃 **2** 的存在下, **5** 经过氧化加成形成四价钯化合物 **6**,在 Ag₂CO₃ 添加剂的作用下,通过碘离子从钯金属中心离去形成阳离子钯中间产物 **7**. 阳离子四价钯活性物种 **7** 随后能顺利发生 C—C 成键还原消除反应,形成芳环偶联目标产物 **3**,并将高价态钯还原为二价钯,从而实现了醋酸钯催化循环过程.

2 结论

以 *N*-甲基-3-(2-氨基嘧啶-4-基)吲哚为底物和碘代芳烃为芳基化试剂,研究了钯催化 2-氨基嘧啶基导向的吲哚 2 位 C—H 键芳基化反应过程. 以醋酸钯为催化剂,三苯基膦为配体,碳酸银为添加剂和碳酸钠为碱,在 120 °C 下于 1,4-二氧六环中反应 24 h 即可获得高产率的目标产物. 在上述优化后的标准反应条件下,通过改变



图式 2 吲哚 C—H 芳基官能化反应的可能机理
Scheme 2 Proposed reaction mechanism for the indole C—H arylation

两种底物的结构合成了系列芳基化取代吡啶目标产物,探讨了该合成方法的适用范围与局限性. 总之,该合成方法为2-芳基-3-(2-氨基嘧啶-4-基)吡啶衍生物的获得提供了一条步骤经济和原子经济性高的制备路径,为该类化合物在药物化学领域的应用奠定了基础.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

^1H NMR 和 ^{13}C NMR 使用 Bruker-500 MHz 核磁共振仪测定,除特别说明外均以 CDCl_3 为溶剂, TMS 为内标;熔点在 MP470 全自动熔点仪上测定,济南海能仪器有限公司;ESI 高分辨质谱由 Thermo Scientific LTQ Orbitrap XL 组合式高分辨质谱仪测定. 所有化学试剂均为分析纯,硅胶板(GF254)、柱层析硅胶(200~300 目),国药集团化学试剂有限公司. 除特别说明外,试剂和药品均直接从生产厂家购买使用,实验过程中均未做进一步干燥和纯化处理.

3.2 吡啶类底物的合成

3.2.1 *N*-甲基-3-(2-杂环嘧啶-4-基)吡啶的合成

向 10 mL 反应管中加入 3-(2-氯嘧啶-4-基)-1-甲基吡啶(200 mg, 0.82 mmol)、吗啉(84 mg, 0.98 mmol)、三乙胺(166 mg, 1.64 mmol)和 2 mL 1,4-二氧六环,加热至 101 $^{\circ}\text{C}$ 反应 24 h. 反应结束冷却至室温后,加入 10 mL 饱和 NaHCO_3 溶液,二氯甲烷萃取(20 mL $\times$ 3),合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,薄层色谱分离[展开剂为 V (二氯甲烷): V (甲醇)=5:1]得到 215 mg *N*-甲基-3-(2-吗啉嘧啶-4-基)吡啶(**1a**),产率 89%. 白色固体, m.p. 172~173 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.30 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.27 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.25~7.16 (m, 2H), 6.79 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 3.86~3.81 (m, 4H), 3.78~3.73 (m, 7H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 161.1, 160.9, 155.7, 136.8, 130.0, 124.9, 121.5, 120.8, 120.2, 113.2, 108.7, 104.9, 65.9, 43.4, 32.2; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$ 295.1553, found 295.1551.

N-甲基-3-(2-*N*-甲基哌嗪基嘧啶-4-基)吡啶(**1b**): 产率 76% (192 mg). 黄色固体, m.p. 164~165 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.30 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.27 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.21 (dt, $J=12.8, 5.6$ Hz, 2H), 6.76 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 3.92 (s, 4H), 3.74 (s, 3H), 2.50 (t, $J=4.8$ Hz, 4H), 2.31 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 161.1, 160.9, 155.9, 136.9, 129.9, 125.019, 121.4, 120.8, 120.1, 113.3, 108.6, 104.6, 54.0, 45.2, 42.8, 32.2; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_5$ ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$ 308.1870, found 308.1874.

N-甲基-3-(2-哌嗪嘧啶-4-基)吡啶(**1c**): 产率 87% (209 mg). 淡黄色固体, m.p. 254~255 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.38 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.31 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.56~7.52 (m, 1H), 7.29~7.25 (m, 1H), 7.25~7.21 (m, 1H), 7.13 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 4.13~4.05 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.37 (s, 1H), 3.25~3.18 (m, 4H); ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 162.6, 161.6, 157.4, 138.1, 133.6, 125.9, 122.6, 122.1, 121.5, 112.9, 111.0, 106.6, 42.8, 40.9, 33.5; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_5$ ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$ 294.1713, found 294.1708.

3.2.2 *N*-甲基-3-(2-烷基胺嘧啶-4-基)吡啶的合成

向 10 mL 反应管中加入 3-(2-氯嘧啶-4-基)-1-甲基吡啶(585 mg, 2.4 mmol), *N,N,N'*-三甲基乙二胺(294 mg, 2.88 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (54 mg, 0.24 mmol), 2-(二叔丁基膦)联苯(144 mg, 0.48 mmol), K_2CO_3 (564 mg, 4.1 mmol) 和 4 mL 1,4-二氧六环,加热至 110 $^{\circ}\text{C}$ 反应 24 h. 反应结束冷却至室温后,加入 20 mL 水,二氯甲烷萃取(30 mL $\times$ 3),合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,薄层色谱分离[展开剂为 V (二氯甲烷): V (甲醇)=20:1]得到 546 mg *N*-甲基-3-(2-*N,N,N'*-三甲基乙二胺嘧啶-4-基)吡啶(**1d**)^[27], 产率 59%. 黄色油状物. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.42 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.17 (dq, $J=14.6, 10.5, 7.2$ Hz, 3H), 6.67 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 3.79 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.52 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.25 (s, 6H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 161.1, 160.7, 155.9, 136.9, 130.4, 124.9, 121.5, 120.8, 120.1, 113.0, 108.8, 104.5, 54.27, 44.8, 43.2, 34.9, 32.3.

N-甲基-3-(2-环己胺嘧啶-4-基)吡啶(**1e**)^[28]: 产率 20% (147 mg). 淡黄色固体, m.p. 185~187 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.39 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.29~7.15 (m, 3H), 6.74 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 5.03 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.07 (d, $J=10.1$ Hz, 2H), 1.77~1.67 (m, 2H), 1.64~1.55 (m, 1H), 1.45~1.34 (m, 2H), 1.27~1.11 (m, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 161.4, 160.8, 156.1, 136.8, 129.8, 125.1, 121.4, 121.1, 120.0, 113.1, 108.6, 104.6, 48.8, 32.4, 32.2, 24.9, 24.0.

N-甲基-3-(2-正丁胺嘧啶-4-基)吡啶(**1f**)^[28]: 产率 33% (221 mg). 淡黄色固体, m.p. 171~172 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.37 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.28~7.16 (m, 3H), 6.76 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.44 (q, $J=6.1$ Hz, 2H), 1.58 (p, $J=7.3$ Hz, 2H), 1.39 (h, $J=7.4$ Hz, 2H), 0.89 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 161.5,

161.4, 156.0, 136.8, 129.9, 125.1, 121.5, 121.0, 120.0, 113.1, 108.6, 104.8, 40.3, 32.2, 30.8, 19.2, 12.9.

N-甲基-3-(2-二甲胺嘧啶-4-基)吡啶(**1g**): 产率 12% (73 mg). 淡黄色固体, m.p. 148~149 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.42 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.17 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.25 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.23~7.16 (m, 2H), 6.69 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.21 (s, 6H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ: 161.5, 160.9, 155.7, 136.8, 129.7, 125.2, 121.4, 121.2, 120.0, 113.5, 108.6, 103.4, 36.3, 32.2; HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₁₇N₄ (M+H)⁺ 253.1448, found 253.1444.

3.2.3 *N*-甲基-3-(2-苯胺嘧啶-4-基)吡啶(**1h**)的合成

向 10 mL 反应管中加入 3-(2-氯嘧啶-4-基)-1-甲基吡啶(300 mg, 1.23 mmol), 苯胺(137 mg, 1.47 mmol), 对甲基苯磺酸(254 mg, 1.47 mmol)和 2 mL 1,4-二氧六环, 加热至 85 °C 反应 8 h. 反应结束冷却至室温, 加入 1.5 mL 氨水调节 pH=9 使反应液溶清, 加水搅拌后析出固体, 减压过滤保留滤饼, 薄层色谱分离[展开剂为 *V*(石油醚):*V*(乙酸乙酯)=1:1]得到 232 mg *N*-甲基-3-(2-苯胺嘧啶-4-基)吡啶(**1h**), 产率 63%. 黄色固体, m.p. 205~207 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.43 (s, 1H), 8.64 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.34 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.85 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.53 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.32 (t, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.27 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.20 (t, *J*=5.9 Hz, 2H), 6.96 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ: 161.4, 159.1, 156.0, 138.9, 136.8, 130.3, 127.7, 124.9, 121.6, 121.2, 120.9, 120.2, 118.7, 112.8, 108.7, 106.9, 32.2; HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₁₆NaN₄ (M+Na)⁺ 323.1267, found 323.1241.

3.2.4 *N*-甲基-3-(2-甲基嘧啶-4-基)吡啶(**1i**)的合成

向 10 mL 反应管中加入 3-(2-氯嘧啶-4-基)-1-甲基吡啶(729 mg, 3 mmol)、甲基硼酸(198 mg, 3.3 mmol)、四三苯基膦钯(174 mg, 0.15 mmol)、K₃PO₄ (1.908 g, 9 mmol)、15 mL 四氢呋喃和 3 mL 水, 充氮气保护, 加热至 100 °C 反应 24 h. 反应结束冷却至室温, 加水, 二氯甲烷萃取 (20 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 薄层层析分离(展开剂乙酸乙酯)得到 75 mg *N*-甲基-3-(2-甲基嘧啶-4-基)吡啶(**1i**), 产率 8%. 淡黄色固体, m.p. 145~147 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.43 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 8.32 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.33~7.27 (m, 2H), 7.23 (d, *J*=6.9 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.69 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ: 166.9, 160.5, 155.3, 136.9, 130.3, 124.9, 121.7, 120.6, 120.4, 112.6, 112.1, 108.8, 32.3, 25.4; HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₁₄N₃ (M+H)⁺ 224.1182, found 224.1177.

3.3 *N*-甲基-2-苯基-3-(2-吗啉嘧啶-4-基)吡啶衍生物的合成

向 10 mL 反应管中加入 **1a** (119.2 mg, 0.4 mmol)、碘苯(163.2 mg, 0.8 mmol)、Pd(OAc)₂ (26.9 mg, 0.12 mmol)、Ag₂CO₃ (220 mg, 0.8 mmol)、Na₂CO₃ (84.8 mg, 0.8 mmol)、三苯基膦(104.8 mg, 0.4 mmol)和 2 mL 1,4-二氧六环, 充氮气保护, 加热至 120 °C 反应 24 h. 反应结束冷却至室温后, 将上述混合液经硅藻土减压过滤, 保留滤液, 减压浓缩, 薄层层析分离[展开剂为 *V*(石油醚):*V*(乙酸乙酯)=3:2]纯化得到 134.7 mg *N*-甲基-2-苯基-3-(2-吗啉嘧啶-4-基)吡啶(**3aa**), 产率 91%. 黄色固体, m.p. 138~140 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.25 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.96 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J*=5.2, 1.9 Hz, 3H), 7.34~7.30 (m, 3H), 7.26 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.21 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 6.19 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 3.66~3.61 (m, 8H), 3.51 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ: 166.7, 161.5, 160.6, 155.4, 141.0, 136.4, 131.3, 129.6, 127.7, 125.3, 121.7, 120.4, 120.3, 111.6, 108.7, 107.9, 65.9, 43.2, 29.8; HRMS (ESI) calcd for C₂₃H₂₂N₄O (M+H)⁺ 371.1866, found 371.1868.

N-甲基-2-(1-甲基苯-3-基)-3-(2-吗啉嘧啶-4-基)吡啶(**3ab**): 产率 90% (138.4 mg). 淡黄色固体, m.p. 178~180 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.26 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.96 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J*=6.1, 2.1 Hz, 1H), 7.29~7.25 (m, 1H), 7.24 (dd, *J*=8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.22~7.18 (m, 2H), 7.13~7.08 (m, 2H), 6.19 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 3.65 (q, *J*=2.4 Hz, 8H), 3.50 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ: 161.6, 160.7, 155.3, 141.3, 137.5, 136.4, 131.2, 130.1, 129.6, 128.5, 127.6, 126.6, 125.3, 121.5, 120.4, 120.3, 111.4, 108.7, 107.9, 65.9, 43.2, 29.7, 20.4; HRMS (ESI) calcd for C₂₄H₂₅N₄O (M+H)⁺ 385.2023, found 385.2022.

N-甲基-2-(1-甲基苯-4-基)-3-(2-吗啉嘧啶-4-基)吡啶(**3ac**): 产率 78% (120.0 mg). 淡黄色固体, m.p. 132~135 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.26 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.96 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 7.31 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.25 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.22~7.17 (m, 5H), 6.20 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 3.66 (s, 8H), 3.50 (s, 3H), 2.37 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ: 161.7, 160.7, 155.4, 141.2, 137.7, 136.4, 129.5, 128.5, 125.3, 121.6, 120.3, 120.3, 111.4, 108.7, 107.9, 65.9, 43.3, 29.7, 20.4; HRMS (ESI) calcd for C₂₄H₂₅N₄O (M+H)⁺ 385.2023, found 385.2019.

N-甲基-2-(1-甲氧基苯-4-基)-3-(2-吗啉嘧啶-4-基)吡啶(**3ad**): 产率 34% (54.5 mg). 淡黄色固体, m.p. 71~73 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.27 (d, *J*=7.8 Hz,

1H), 7.96 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.27~7.19 (m, 4H), 6.93 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.17 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.68 (s, 8H), 3.51 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 161.8, 160.7, 159.0, 155.3, 141.0, 136.4, 130.8, 125.4, 123.2, 121.6, 120.3, 120.3, 113.2, 111.4, 108.6, 107.9, 65.9, 54.3, 43.3, 29.7; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 401.1972, found 401.1973.

N-甲基-2-(1-甲氧基苯-3-基)-3-(2-吗啉啶-4-基)吡啶(3ae): 产率 51% (81.7 mg). 淡黄色固体, m.p. 186~187 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.27 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.32 (dt, $J=7.9$, 3.9 Hz, 2H), 7.26 (t, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J=8.3$, 2.6 Hz, 1H), 6.90 (dt, $J=7.5$, 1.2 Hz, 1H), 6.85 (dd, $J=2.5$, 1.4 Hz, 1H), 6.22 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.67 (s, 8H), 3.52 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 161.5, 160.6, 158.7, 155.3, 140.8, 136.4, 132.5, 128.8, 125.2, 121.9, 121.7, 120.4, 120.3, 115.1, 113.3, 111.4, 108.7, 107.9, 65.9, 54.3, 43.2, 29.7; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 401.1972, found 401.1972.

N-甲基-2-(1-氯苯-4-基)-3-(2-吗啉啶-4-基)吡啶(3af): 产率 70% (113.4 mg). 淡黄色固体, m.p. 140~143 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.49 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.71~7.67 (m, 2H), 7.63 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J=8.3$, 1.7 Hz, 3H), 7.54~7.49 (m, 1H), 6.59 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 3.96~3.93 (m, 4H), 3.91~3.88 (m, 4H), 3.82 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 161.2, 160.6, 155.7, 139.4, 136.5, 133.9, 131.0, 129.8, 128.0, 125.2, 121.9, 120.5, 120.1, 112.0, 108.8, 107.9, 65.9, 43.1, 29.7; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClN}_4\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 405.1477, found 405.1479.

N-甲基-2-(1-氰基苯-3-基)-3-(2-吗啉啶-4-基)吡啶(3ag): 产率 74% (119.9 mg). 淡黄色固体, m.p. 179~180 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.47 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.67~7.61 (m, 4H), 7.57 (ddd, $J=8.2$, 7.0, 1.3 Hz, 1H), 7.53~7.48 (m, 2H), 6.63 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 3.94 (td, $J=4.9$, 1.5 Hz, 4H), 3.90~3.87 (m, 4H), 3.82 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 161.0, 160.6, 155.7, 138.9, 136.5, 133.6, 133.3, 129.7, 128.9, 127.9, 127.8, 125.1, 121.9, 120.5, 120.1, 112.1, 108.8, 107.9, 65.9, 43.1, 29.8; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClN}_4\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 405.1477, found 405.1481.

N-甲基-2-(1-氟苯-4-基)-3-(2-吗啉啶-4-基)吡啶(3ah): 产率 77% (119.6 mg). 淡黄色固体, m.p. 91~

93 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.22 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.34~7.27 (m, 4H), 7.21 (t, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.20 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 3.65 (d, $J=3.5$ Hz, 8H), 3.52 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 163.0, 161.4, 161.1, 139.7, 136.4, 131.5 (d, $^3J_{\text{C-F}}=8.8$ Hz), 127.2 (d, $^4J_{\text{C-F}}=2.5$ Hz), 125.2, 121.1 (d, $^1J_{\text{C-F}}=202.9$ Hz), 120.5, 115.0, 114.8, 114.7 (d, $^2J_{\text{C-F}}=21.4$ Hz), 111.9, 108.8, 107.9, 65.9, 43.21, 29.7; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{FN}_4\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 389.1772, found 389.1772.

N-甲基-2-(1-氟苯-3-基)-3-(2-吗啉啶-4-基)吡啶(3ai): 产率 81% (125.9 mg). 淡黄色固体, m.p. 129~131 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.19 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.40~7.36 (m, 1H), 7.33 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J=11.3$, 5.2 Hz, 2H), 7.07~7.03 (m, 1H), 6.27 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 3.65~3.60 (m, 8H), 3.52 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 162.7, 161.1, 160.7 (d, $^2J_{\text{C-F}}=11.3$ Hz), 155.7, 139.1 (d, $^4J_{\text{C-F}}=2.5$ Hz), 136.4, 133.5 (d, $^3J_{\text{C-F}}=8.8$ Hz), 129.3 (d, $^3J_{\text{C-F}}=8.8$ Hz), 125.5 (d, $^4J_{\text{C-F}}=2.5$ Hz), 125.1, 122.0, 120.5, 120.2, 116.8 (d, $^2J_{\text{C-F}}=21.4$ Hz), 114.7 (d, $^2J_{\text{C-F}}=20.2$ Hz), 112.05, 108.8, 108.0, 65.8, 43.1, 29.7; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{FN}_4\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 389.1772, found 389.1772.

N-甲基-2-(1-三氟甲基苯-4-基)-3-(2-吗啉啶-4-基)吡啶(3aj): 产率 88% (154.3 mg). 黄色固体, m.p. 167~169 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.13 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.28 (ddd, $J=8.2$, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.22 (ddd, $J=8.2$, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 6.38 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 3.60~3.57 (m, 4H), 3.52 (s, 3H), 3.48 (t, $J=4.8$ Hz, 4H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 160.8, 160.6, 156.0, 138.8, 136.6, 135.4, 130.2, 129.7 (q, $J_{\text{C-F}}=32.8$ Hz), 124.5 (q, $J_{\text{C-F}}=3.8$ Hz), 123.5 (q, $J_{\text{C-F}}=273.4$ Hz), 124.0, 122.1, 120.6, 119.9, 112.4, 108.9, 108.0, 65.8, 42.9, 29.9; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 439.1740, found 439.1740.

N-甲基-2-(1-三氟甲氧基苯-4-基)-3-(2-吗啉啶-4-基)吡啶(3ak): 产率 63% (114.5 mg). 白色固体, m.p. 161~163 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.16 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.38~7.32 (m, 3H), 7.30~7.24 (m, 3H), 7.21 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 3.63 (t, $J=4.6$ Hz, 4H), 3.57 (t, $J=4.6$ Hz, 4H), 3.53 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 161.1, 160.6, 155.7, 148.5 (d, $J_{\text{C-F}}=1.3$ Hz), 139.0, 136.5, 131.2,

129.9, 125.1, 121.9, 120.4, 120.0, 119.9, 119.4 (q, J_{C-F} = 259.6 Hz), 112.1, 108.8, 108.0, 65.8, 43.1, 29.8; HRMS (ESI) calcd for $C_{24}H_{22}F_3N_4O_2$ ($M+H$)⁺ 455.1689, found 455.1691.

N-甲基-2-(1-氰基苯-4-基)-3-(2-吗啉啉-4-基)吡啶 (**3al**): 产率 66% (104.4 mg). 黄色固体, m.p. 144~145 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.12 (dd, J =8.0, 1.1 Hz, 1H), 8.06 (d, J =5.2 Hz, 1H), 7.71~7.66 (m, 2H), 7.47~7.43 (m, 2H), 7.35 (d, J =8.2 Hz, 1H), 7.29 (ddd, J =8.2, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.22 (ddd, J =8.0, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 6.29 (d, J =5.2 Hz, 1H), 3.62 (dd, J =5.7, 3.9 Hz, 4H), 3.54 (d, J =3.0 Hz, 7H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 160.6, 160.5, 156.0, 138.0, 136.7, 136.3, 131.2, 130.6, 125.0, 122.3, 120.7, 120.0, 117.2, 112.8, 111.3, 108.9, 108.1, 65.8, 43.0, 29.9; HRMS (ESI) calcd for $C_{24}H_{22}N_5O$ ($M+H$)⁺ 396.1819, found 396.1819.

N-甲基-2-(1-氰基苯-3-基)-3-(2-吗啉啉-4-基)吡啶 (**3am**): 产率 76% (120.2 mg). 淡黄色固体, m.p. 165~167 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.11 (d, J =7.9 Hz, 1H), 8.07 (d, J =5.2 Hz, 1H), 7.70~7.64 (m, 2H), 7.56 (dt, J =7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.52 (t, J =7.7 Hz, 1H), 7.35 (d, J =8.1 Hz, 1H), 7.29 (ddd, J =8.2, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.22 (ddd, J =8.2, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 6.33 (d, J =5.2 Hz, 1H), 3.62 (dd, J =5.7, 3.9 Hz, 4H), 3.53 (d, J =6.7 Hz, 7H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 160.6, 160.6, 156.1, 137.4, 136.5, 134.2, 133.2, 133.0, 130.9, 128.5, 125.0, 122.3, 120.7, 120.0, 117.1, 112.8, 111.9, 108.9, 108.0, 65.8, 43.0, 29.9; HRMS (ESI) calcd for $C_{24}H_{22}N_5O$ ($M+H$)⁺ 396.1819, found 396.1814.

N-甲基-2-(1-硝基苯-4-基)-3-(2-吗啉啉-4-基)吡啶 (**3an**): 产率 63% (104.7 mg). 黄色固体, m.p. 105~106 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.26 (d, J =8.7 Hz, 2H), 8.12 (d, J =8.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J =5.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J =8.7 Hz, 2H), 7.37 (d, J =8.2 Hz, 1H), 7.33~7.29 (m, 1H), 7.26~7.21 (m, 1H), 6.32 (d, J =5.2 Hz, 1H), 3.61~3.58 (m, 4H), 3.57 (s, 3H), 3.55~3.51 (m, 4H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 160.6, 156.2, 146.8, 138.3, 137.6, 136.9, 130.8, 125.1, 122.7, 122.5, 120.8, 120.1, 113.2, 109.0, 108.2, 65.8, 43.0, 30.0; HRMS (ESI) calcd for $C_{23}H_{22}N_5O_3$ ($M+H$)⁺ 416.1717, found 416.1718.

N-甲基-2-(1, 3-二甲基苯-5-基)-3-(2-吗啉啉-4-基)吡啶 (**3ao**): 产率 70% (111.6 mg). 淡黄色固体, m.p. 148~149 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.32~8.25 (m, 1H), 7.96 (d, J =5.3 Hz, 1H), 7.34~7.29 (m, 1H), 7.28~7.22 (m, 1H), 7.20 (td, J =7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.02 (s,

1H), 6.92 (d, J =1.6 Hz, 2H), 6.20 (d, J =5.3 Hz, 1H), 3.67 (s, 8H), 3.50 (s, 3H), 2.28 (s, 6H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 161.7, 160.6, 155.2, 141.6, 137.3, 136.3, 131.1, 129.4, 127.1, 125.3, 121.5, 120.4, 120.2, 111.2, 108.6, 107.9, 65.9, 43.2, 29.7, 20.2; HRMS (ESI) calcd for $C_{25}H_{27}N_4O$ ($M+H$)⁺ 399.2179, found 399.2180.

N-甲基-2-(1, 2-二甲基苯-4-基)-3-(2-吗啉啉-4-基)吡啶 (**3ap**): 产率 65% (103.6 mg). 淡黄色固体, m.p. 193~194 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.31~8.25 (m, 1H), 7.95 (d, J =5.3 Hz, 1H), 7.31 (d, J =8.0 Hz, 1H), 7.26~7.22 (m, 1H), 7.22~7.14 (m, 2H), 7.09~7.01 (m, 2H), 6.20 (d, J =5.3 Hz, 1H), 3.67 (s, 8H), 3.50 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 161.8, 160.6, 155.2, 141.5, 136.4, 136.3, 136.0, 130.5, 129.0, 128.6, 126.9, 125.3, 121.5, 120.3, 120.2, 111.2, 108.6, 107.9, 65.9, 43.2, 29.7, 18.8, 18.7; HRMS (ESI) calcd for $C_{25}H_{27}N_4O$ ($M+H$)⁺ 399.2179, found 399.2181.

N-甲基-2-(1, 3-二氯苯-5-基)-3-(2-吗啉啉-4-基)吡啶 (**3aq**): 产率 65% (114.2 mg). 淡黄色固体, m.p. 157~160 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.13~8.08 (m, 2H), 7.39 (t, J =1.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J =8.3 Hz, 1H), 7.31~7.26 (m, 1H), 7.25~7.19 (m, 3H), 6.44 (d, J =5.2 Hz, 1H), 3.66~3.62 (m, 4H), 3.60~3.54 (m, 4H), 3.53 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 160.5, 156.0, 136.4, 134.6, 134.2, 129.4, 128.1, 127.6, 127.1, 124.9, 122.2, 120.6, 119.9, 112.6, 108.9, 108.0, 65.8, 43.0, 29.8; HRMS (ESI) calcd for $C_{23}H_{21}Cl_2N_4O$ ($M+H$)⁺ 439.1087, found 439.1092.

N-甲基-2-(1, 2-二氯苯-4-基)-3-(2-吗啉啉-4-基)吡啶 (**3ar**): 产率 55% (96.7 mg). 淡黄色固体, m.p. 189~190 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.12 (d, J =8.1 Hz, 1H), 8.09 (d, J =5.2 Hz, 1H), 7.49~7.44 (m, 2H), 7.33 (d, J =8.1 Hz, 1H), 7.28 (ddd, J =8.2, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.21 (ddd, J =8.1, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (dd, J =8.2, 2.0 Hz, 1H), 6.39 (d, J =5.3 Hz, 1H), 3.63 (dd, J =5.7, 3.9 Hz, 4H), 3.55 (t, J =4.8 Hz, 4H), 3.53 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 160.7, 160.5, 155.9, 137.7, 136.5, 132.1, 131.9, 131.5, 131.5, 129.6, 129.0, 125.0, 122.1, 120.5, 120.0, 112.4, 108.9, 107.9, 65.8, 43.0, 29.8; HRMS (ESI) calcd for $C_{23}H_{21}Cl_2N_4O$ ($M+H$)⁺ 439.1087, found 439.1089.

N-甲基-2-(1-甲基-2-氯苯-4-基)-3-(2-吗啉啉-4-基)吡啶 (**3as**): 产率 79% (132.4 mg). 白色固体, m.p. 177~179 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.19 (d, J =7.9 Hz, 1H), 8.03 (d, J =5.3 Hz, 1H), 7.35~7.30 (m, 2H),

7.28~7.24 (m, 2H), 7.23~7.18 (m, 1H), 7.09 (dd, $J=7.7$, 1.6 Hz, 1H), 6.31 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 3.66~3.59 (m, 8H), 3.51 (s, 3H), 2.39 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 161.1, 160.5, 155.6, 139.2, 136.4, 135.7, 133.6, 130.4, 130.1, 130.0, 127.9, 125.1, 121.8, 120.4, 120.1, 111.9, 108.7, 107.9, 65.9, 43.1, 29.7, 19.0; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClN}_4\text{O}(\text{M}+\text{H})^+$ 419.1633, found 419.1637.

N-甲基-2-苯基-3-(2-*N*-甲基哌嗪基嘧啶-4-基)吡啶 (**3ba**): 产率 51% (78.2 mg). 淡黄色固体, m.p. 147~148 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.26 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J=5.0$, 1.9 Hz, 3H), 7.35~7.31 (m, 3H), 7.28~7.24 (m, 1H), 7.21 (ddd, $J=8.1$, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 6.16 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 3.73~3.66 (m, 4H), 3.53~3.51 (m, 3H), 2.38 (t, $J=5.1$ Hz, 4H), 2.28 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 161.4, 160.6, 155.4, 140.8, 136.4, 131.3, 129.6, 127.7, 127.7, 125.3, 121.6, 120.3, 120.3, 111.7, 108.6, 107.7, 54.0, 45.1, 42.5, 29.7; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_5(\text{M}+\text{H})^+$ 384.2183, found 384.2188.

N-甲基-2-苯基-3-(2-*N*-苯基哌嗪基嘧啶-4-基)吡啶 (**3ca**): 产率 20% (35.6 mg). 白色固体, m.p. 131~133 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.28 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.42~7.39 (m, 3H), 7.34~7.31 (m, 3H), 7.28~7.25 (m, 1H), 7.25~7.19 (m, 4H), 6.90 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 6.80 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.19 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 3.82 (t, $J=5.1$ Hz, 4H), 3.51 (s, 3H), 3.13 (t, $J=5.2$ Hz, 4H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 166.6, 161.6, 155.4, 150.5, 141.0, 136.4, 131.3, 129.9, 129.6, 128.1, 127.7, 125.3, 121.6, 120.3, 120.3, 118.9, 115.4, 111.6, 108.7, 107.8, 48.4, 42.7, 29.7; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_5(\text{M}+\text{H})^+$ 446.2339, found 446.2342.

N-甲基-2-苯基-3-(2-*N,N'*-三甲基乙二胺嘧啶-4-基)吡啶 (**3da**): 产率 21% (32.4 mg). 黄色油状物. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.39 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.44~7.38 (m, 3H), 7.35~7.29 (m, 3H), 7.25 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.03 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 3.79 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.68 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.38 (s, 6H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 161.5, 160.7, 155.3, 140.8, 136.3, 131.2, 129.6, 127.0, 127.81, 125.4, 121.6, 120.8, 120.1, 111.7, 108.6, 107.2, 54.9, 45.6, 43.9, 34.7, 29.7; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_5(\text{M}+\text{H})^+$ 386.2339, found 386.2343.

N-甲基-2-苯基-3-(2-环己胺嘧啶-4-基)吡啶 (**3ea**): 产率 58% (88.7 mg). 淡黄色固体, m.p. 179~182 °C; ^1H

NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.44 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.44~7.39 (m, 3H), 7.35~7.29 (m, 3H), 7.25 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 5.96 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 4.93 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 3.78 (td, $J=14.3$, 7.1 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.03~1.96 (m, 2H), 1.69 (dt, $J=12.8$, 3.2 Hz, 2H), 1.61~1.54 (m, 1H), 1.40~1.31 (m, 2H), 1.20~1.10 (m, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 162.1, 160.6, 155.4, 140.8, 136.3, 131.1, 129.6, 127.9, 127.8, 125.5, 121.6, 121.0, 120.2, 111.4, 108.5, 107.6, 48.5, 32.4, 29.7, 24.8, 24.0; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_4(\text{M}+\text{H})^+$ 383.2230, found 383.2229.

N-甲基-2-苯基-3-(2-正丁胺嘧啶-4-基)吡啶 (**3fa**): 产率 44% (62.7 mg). 淡黄色固体, m.p. 134~136 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.43 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.43~7.40 (m, 3H), 7.35~7.30 (m, 3H), 7.26 (td, $J=8.1$, 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.23~7.19 (m, 1H), 5.99 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 4.99 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.34 (td, $J=7.2$, 5.7 Hz, 2H), 1.58~1.51 (m, 2H), 1.37 (h, $J=7.4$ Hz, 2H), 0.90 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 162.1, 161.3, 155.2, 140.9, 136.4, 131.0, 129.6, 127.9, 127.8, 125.5, 121.7, 121.0, 120.2, 111.4, 108.5, 107.8, 40.2, 30.9, 29.7, 19.2, 12.9; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_4(\text{M}+\text{H})^+$ 357.2074, found 357.2068.

N-甲基-2-苯基-3-(2-二甲胺嘧啶-4-基)吡啶 (**3ga**): 产率 53% (69.5 mg). 白色固体, m.p. 147~149 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.48 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.49~7.44 (m, 3H), 7.43~7.35 (m, 3H), 7.35~7.30 (m, 1H), 7.29~7.25 (m, 1H), 6.09 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.17 (s, 6H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 162.4, 162.4, 156.3, 141.8, 137.5, 132.3, 130.8, 128.9, 128.8, 126.6, 122.6, 121.9, 121.3, 112.9, 109.6, 107.7, 37.2, 30.8; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_4(\text{M}+\text{H})^+$ 329.1761, found 329.1763.

N-甲基-2-苯基-3-(2-苯胺嘧啶-4-基)吡啶 (**3ha**): 产率 7% (10.5 mg). 淡黄色固体, m.p. 208~211 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.39 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.55~7.51 (m, 2H), 7.44 (dd, $J=5.0$, 1.8 Hz, 3H), 7.37~7.32 (m, 3H), 7.29~7.25 (m, 1H), 7.25~7.21 (m, 2H), 7.21~7.19 (m, 1H), 6.94 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.18 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 3.55 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 162.3, 158.7, 154.8, 141.1, 138.7, 136.4, 130.7, 129.6, 128.1, 127.9, 127.8, 125.3, 121.8, 121.1, 121.1, 120.4, 118.4, 111.3, 110.0, 108.6, 29.8; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_4(\text{M}+\text{H})^+$ 377.1761,

found 377.1761.

N-甲基-2-苯基-3-(2-二苯胺嘧啶-4-基)吡啶(**3h'a**): 产率 8% (14.5 mg). 淡黄色固体, m.p. 227~235 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.87 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 7.64 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.48~7.45 (m, 3H), 7.35~7.28 (m, 10H), 7.21 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.18~7.12 (m, 3H), 6.82 (ddd, *J*=8.1, 7.1, 1.0 Hz, 1H), 6.01 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ: 161.8, 161.6, 155.1, 144.3, 141.4, 136.1, 131.3, 129.4, 128.3, 128.1, 128.1, 126.8, 125.4, 124.1, 122.3, 121.6, 120.1, 110.6, 108.7, 108.0, 29.5; HRMS (ESI) calcd for C₃₁H₂₅N₄ (M+H)⁺ 453.2074, found 453.2073.

N-甲基-2-苯基-3-(2-甲基嘧啶-4-基)吡啶(**3ia**): 产率 85% (101.7 mg). 白色固体, m.p. 145~147 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.59 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 8.18 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 7.55~7.48 (m, 3H), 7.43~7.37 (m, 3H), 7.37~7.29 (m, 2H), 6.49 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.76 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ: 167.7, 162.5, 155.5, 142.1, 137.5, 131.8, 130.7, 129.3, 129.1, 126.5, 123.0, 122.1, 121.8, 115.7, 111.9, 109.6, 30.8, 26.4; HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₁₈N₃ (M+H)⁺ 300.1495, found 300.1488.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **1a~1i**, **3aa~3ia** 的 ¹H NMR 和 ¹³C NMR 谱图, 和化合物 **1a~1c**, **1g~1i**, **3aa~3ia** 的 HRMS 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

- (a) Dorababu, A. *RSC Med. Chem.* **2020**, 11, 1335.
(b) Han, Y.; Dong, W.; Guo, Q.; Li, X.; Huang, L. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, 203, 112506.
(c) Qin, H. L.; Liu, J.; Fang, W. Y.; Ravindar, L.; Rakesh, K. P. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, 194, 112245.
(d) Colenda, B. E.; Lee, H. S.; Reibenspies, J. H.; Hancock, R. D. *Inorg. Chim. Acta.* **2018**, 482, 478.
(e) Zhao, X. H.; Jia, Y. X.; Li, J. J.; Dong, R. H.; Zhang, J. J.; Ma, C. X.; Wang, H.; Rui, Y. K.; Jiang, X. Y. *ACS Appl. Mater. Inter.* **2018**, 35, 29398.
(f) Mohbiya, D. R.; Sekar, N. *Comput. Theor. Chem.* **2018**, 1139, 90.
(g) Zhao, J. F.; Dong, H.; Zheng, Y. J. *J. Lumin.* **2018**, 195, 228.
- Zhang, M. Z.; Chen, Q.; Yang, G. F. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 89, 42.
- (a) Austin, O.; Chelsea S.; Patrick, S.; Kent, A. C. *ACS Med. Chem. Lett.* **2018**, 9, 901.
(b) Cong, H.; Zhao, X. H.; Castle, B. T.; Pomeroy, E. J.; Zhou, B.; John, L.; Wang, Y.; Bian, T. F.; Miao, Z. Y.; Zhang, W. N.; Sham, Y. Y.; David, J. O.; Craig E. E.; Xing, C. G.; Zhuang, C. L. *Mol. Pharmaceut.* **2018**, 15, 3892.
(c) Singh, P. K.; Silakari, O. *Bioorg. Chem.* **2018**, 79, 163.
- Kaushik, N. K.; Kaushik, N.; Attri, P.; Kumar, N.; Kim, C. H.; Verma, A. K.; Choi, E. H. *Molecules* **2013**, 18, 6620.
- Ding, C. F.; Ma, H. X.; Yang, J.; Qin, X. J.; Guy, S. S.; Yu, H. F.; Wei, X.; Liu, Y. P.; Huang, W. Y.; Yang, Z. F.; Wang, X. H.; Luo, X. D.; *Org. Lett.* **2018**, 20, 2702.
- (a) Zhang, Z.; Tanaka, K.; Yu, J. Q. *Nature* **2017**, 543, 538.
(b) Zhang, F. L.; Hong, K.; Li, T. J.; Yu, J. Q. *Science* **2016**, 351, 252.
- Dalpozzo, R.; Bartoli, G.; Bencivenni, G. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 7247.
- Kumari, A.; Singh, R. K. *Bioorg. Chem.* **2019**, 89, 103021.
- (a) Zhang, S. S.; Tan, Q. W.; Guan, L. P. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2021**, 21, 2285.
(b) Okada, M.; Sugita, T.; Wong, C. P.; Wakimoto, T.; Abe, I. *J. Nat. Prod.* **2017**, 80, 1205.
(c) Hong, W.; Li, J.; Chang, Z.; Tan, X. L.; Yang, Y.; Ouyang, Y. F.; Yang, Y. H.; Kaur, S.; Paterson, I. C.; Ngeow, Y. F.; Wang, H. *J. Antibiot.* **2017**, 70, 832.
(d) Kherkhache, H.; Benabdelaziz, I.; Silva, A. M. S.; Lahrech, M. B.; Benalia, M.; Haba, H. *Nat. Prod. Res.* **2020**, 34, 1528.
(e) Pulla, R. S.; Ummadi, N.; Gudi, Y.; Venkatapuram, P.; Advireddy, P. J. *Heterocyclic. Chem.* **2018**, 55, 115.
- (a) Esvan, Y. J.; Giraud, F.; Pereira, E.; Suchaud, V.; Nauton, L.; Théry, V.; Dezhenskova, L. G.; Kaluzhny, D. N.; Mazov, V. N.; Shtil, A. A.; Anizon, F.; Moreau, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, 24, 3116.
(b) Karimabad, M. N.; Mahmoodi, M.; Jafarzadeh, A.; Darekordi, A.; Hajizadeh, M. R.; Hassanshahi, G. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2019**, 19, 540.
- Bian, M.; Wang, Z.; Xiong, X.; Sun, Y.; Matera, C.; Nicolaou, K. C.; Li, A. J. *Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 8078.
- Vasconcelos, S. N.; Meissner, K. A.; Ferraz, W. R.; Trossini, G. H.; Wrenger, C.; Stefani, H. A. *Future Med. Chem.* **2019**, 11, 525.
- Chadha, N.; Silakari, O. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 134, 159.
- Singh, P.; Prasher, P.; Dhillon, P.; Bhatti, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 97, 104.
- Sravanthi, T. V.; Manju, S. L. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2016**, 91, 1.
- Ye, Q. Y.; Xu, Y.; Zhao, J.; Gao, X. X.; Chen, M. J.; Pan, R. L.; Zhong, W.; Wang, M. Z. *Transl. Oncol.* **2023**, 31, 101637.
- Barnes, L.; Blaber, H.; Brooks, D. T. K.; Byers, L.; Buckley, D.; Byron, C.; Chilvers, R. G.; Cochrane, L.; Cooney, E.; Damian, H. A.; Francis, L.; He, D. F.; Grace, J. M. J.; Green, H. J.; Hogarth, E. J. P.; Jusu, L.; Killalea, C. E.; King, O.; Lambert, J.; Lee, Z. J.; Lima, N. S.; Long, C. L.; Mackinnon, M.-L.; Mahdy, S.; Matthews-Wright, J.; Millward, M. J.; Meehan, M. F.; Merrett, C.; Morrison, L.; Parke, H. R. I.; Payne, C.; Payne, L.; Pike, C.; Seal, A.; Senior, A. J.; Smith, K. M.; Stanelyte, K.; Stillibrand, J.; Szpara, R.; Taday, F. F. H.; Threadgould, A. M.; Trainor, R. J.; Waters, J.; Williams, O.; Wong, C. K. W.; Wood, K.; Barton, N.; Gruszka, A.; Henley, Z.; Rowedder, J. E.; Cookson, R.; Jones, K. L.; Nadin, A.; Smith, I. E.; Macdonald, S. J. F.; Nortcliffe, A. J. *Med. Chem.* **2019**, 62, 10402.
- (a) Jian, H. H.; Xin, R. W.; Rui, N. D.; Xiao, Y. L.; Hong, M. L.; Tian, Y. Z.; Jun, Y. X.; Chen, H. L.; Yan, M.; Zhang, S. H.; Hou, W. F.; Tang, T. L.; Ya, D. C. *J. Med. Chem.* **2021**, 64, 12548.
(b) Yuan, S.; Wang, B.; Dai, Q. Q.; Zhang, X. N.; Zhang, J. Y.; Zuo, J. H.; Liu, H.; Chen, Z. S.; Li, G. B.; Wang, S. M.; Liu, H. M.; Yu, B. *J. Med. Chem.* **2021**, 64, 14895.
- (a) Deng, H.; Jung, J.-K.; Liu, T.; Kuntz, K. W.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9032.
(b) Nicolaou, K. C.; Bheema Rao, P.; Hao, J.; Reddy, M. V.; Rassias, G.; Huang, X.; Chen, D. Y. K.; Snyder, S. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 1753.
(c) Nicolaou, K. C.; Hao, J.; Reddy, M. V.; Rao, P. B.; Rassias, G.; Snyder, S. A.; Huang, X.; Chen, D. Y. K.; Brenzovich, W. E.; Giuseppone, N.; Giannakakou, P.; O'Brate, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 12897.
(d) Sitnikov, N.; Velder, J.; Abodo, L.; Cuvelier, N.; Neudorfl, J.; Prokop, A.; Krause, G.; Fedorov, A. Y.; Schmalz, H. G. *Chem. - Eur. J.* **2012**, 18, 12096.
- Kumar, P.; Nagtilak, P. J.; Kapur, M. *New J. Chem.* **2021**, 45, 13692.

- [21] (a) Chen, Z.; Wang, B.; Zhang, J.; Yu, W.; Liu, Z.; Zhang, Y. *Org. Chem. Front.* **2015**, 2, 1107.
(b) Sandtorv, A. H. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 2403.
(c) Wen, J.; Shi, Z. *Acc. Chem. Res.* **2021**, 54, 1723.
(d) Luo, J. F.; Xu, X.; Zheng, J. L. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, 38, 363 (in Chinese).
(骆钧飞, 徐星, 郑俊良, 有机化学, **2018**, 38, 363.)
- [22] (a) Islam, S.; Larrosa, I. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 15093.
(b) Zheng, J.; Zhang, Y.; Cui, S. L. *Org. Lett.* **2014**, 16, 3560.
(c) Miao, T.; Li, P.; Wang, G. W.; Wang, L. *Chem. Asian J.* **2013**, 8, 3185.
- [23] (a) Lu, M.-Z.; Lu, P.; Xu, Y.-H.; Loh, T.-P. *Org. Lett.* **2014**, 16, 2614.
(b) Lu, M.-Z.; Ding, X.; Shao, C. D.; Hu, Z. S.; Luo, H. Q.; Zhi, S. Z.; Hu, H. Y.; Kan, Y. H.; Loh, T.-P. *Org. Lett.* **2020**, 22, 2663.
(c) Tiwari, V. K.; Kamal, N.; Kapur, M. *Org. Lett.* **2015**, 17, 1766.
- [24] (a) Sun, P.; Yang, J. J.; MO, B. C.; Chen, X.; Li, X.; Chen, C. X. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 6761.
(b) Chen, X.; Sun, P.; MO, B. C.; Chen, C. X.; Peng, J. S. *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 352.
(c) Li, X.; Chen, X.; Wang, H.; Chen, C. X.; Sun, P.; MO, B. C.; Peng, J. S. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 4014.
(d) Li, X.; Bian, Y. Y.; Chen, X.; Zhang, H.; Wang, W.; Ren, S. D.; Yang, X. C.; Lu, C.; Chen, C. X.; Peng, J. S. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 321.
(e) Yue, Y. X.; Peng, J. S.; Wang, D. Q.; Bian, Y. Y.; Sun, P.; Chen, C. X. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 5481.
- [25] Yanagisawa, S.; Itami, K. *Tetrahedron.* **2011**, 67, 4425.
- [26] (a) Mota, A. J.; Dedieu, A.; Bour, C.; Suffert, J. J. *Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7171.
(b) Garcia-Cuadrado, D.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6798.
- [27] Jia, H. J.; Wu, K. Y.; Wang, Y. X. *CN 108017620*, **2017** [*Chem. Abstr.* **2017**, 10, 747229].
- [28] Zhang, X. X.; Chen, T. P.; Zhu, G. Y. *CN 113563310*, **2021** [*Chem. Abstr.* **2021**, 10, 709318].

(Cheng, F.)