3-(2-萘基)-1-苯基-吡唑-4-甲醛腙衍生物的简便合成与表征

阿布拉江·克依木* 王立举

(新疆大学化学化工学院 新疆石油天然气精细化工教育部&自治区重点实验室 乌鲁木齐 830046)

摘要 为寻找具有生物活性的先导化合物,以 3-(2-萘基)-1-苯基-吡唑-4-甲醛为起始原料,在超声波辐射下经串联反应和“一锅法合成”两种途径制备了一系列新型的 1-(3- β -萘基-1-苯基吡唑-4-亚甲基)-2-(4-芳基噻唑-2-基)-腙及其衍生物.与加热实验相比,在超声波辐射下可得到较好的产率.利用 ^1H NMR, MS, IR 谱和元素分析对产物进行了结构表征.初步的生物活性测试结果表明,化合物 **4b** 和 **4d** 对 H_2O_2 诱导的 PC12 细胞损伤具有明显的保护作用.

关键词 吡唑; 噻唑; 腙; 合成; 超声辐射; 一锅反应

Convenient Synthesis and Characterization of Hydrazone Derivatives of 3-(2-Naphthyl)-1-phenyl-pyrazole-4-carbaldehyde

Ablajan, Keyume* Wang, Liju

(Key Laboratory of Oil & Gas Fine Chemical, Ministry of Education & Xinjiang Uyghur Autonomous Region, College of Chemistry and Chemical Engineering, Xinjiang University, Urumqi 830046)

Abstract In order to obtain novel hydrazone derivatives containing pyrazole and thiazole rings which possess certain biological activity, a series of 1-(3- β -naphthyl-1-phenylpyrazole-4-methylene)-2-(4-arylthiazol-2-yl)hydrazones were synthesized via two different methods including multi step reactions and one-pot synthetic route using 3- β -naphthyl-1-phenyl-pyrazole-4-carbaldehyde as a starting intermediate. The products were obtained in good yield under ultrasonic irradiation condition rather than heating. The structures of products were characterized by ^1H NMR, MS and elemental analysis. The preliminary bioassay showed that compounds **4b** and **4d** possess obvious protective effects on the PC12 cells injury induced by H_2O_2 .

Keywords pyrazole; thiazole; hydrazone; synthesis; ultrasonic irradiation; one-pot reaction

吡唑类化合物是一类具有广泛生物活性的杂环化合物,在医药和农药方面具有十分重要的应用前景,并且已有许多吡唑类农药相继商品化.许多含吡唑基团的化合物除了具有良好的除草、杀虫、杀菌等^[1,2]活性外,还具有抗菌、抗炎、抗结核、抗寄生等^[3~5]生物活性.腙类化合物是一类合成杂环化合物的重要中间体,由于其分子结构中含有亚胺结构($\text{NHN}=\text{C}$),可以衍生出很多具有较高生物活性的化合物.研究表明,腙类化合物可以表现出抗病毒、抗肿瘤和杀菌等活性,可以抑制体内诸多生理生化过程^[6~8].噻唑环和腙类结构片段作为重要的结构单元或中间体也同时出现在许多医药和农药之中,许多调查表明,它们在高效农药创制、新型发光材料研究等领域中发挥出越来越重要的作用而倍受广泛关注^[9~12].一般来讲,1-芳基-2-(4-芳基噻唑-2-基)-腙

类通常经两步合成制得.首先将氨基硫脲与芳香醛或酮反应生成芳香醛(或酮)缩氨基硫脲,然后其与 ω -溴代芳基乙酮发生缩合环化反应生成含噻唑环的腙类化合物^[13,14].另外,通过多组分一锅法也可以合成多取代苯基噻唑腙类化合物^[15].

为了寻找具有潜在生物活性的先导化合物并对此类杂环类化合物的合成提供简便及有效的方法与途径,我们首先将萘乙酰苯腙与 Vilsmeier-Haak 试剂反应制得新颖的中间体 3- β -萘基-1-苯基吡唑-4-甲醛(**2**).再将化合物 **2** 作为起始原料,设计合成了一系列新型的 1-(3- β -萘基-1-苯基吡唑-4-亚甲基)-2-(4-芳基噻唑-2-基)-腙(**4a~4g**).另外,在串联反应的基础上,设计实现了以三组分一锅法合成目标产物.产物结构经 ^1H NMR, MS 谱和元素分析进行了确定及表征.合成路线见 Scheme 1.

* E-mail: ablajan209@hotmail.com

Received July 31, 2012; revised August 15, 2012; published online August 22, 2012.

Project supported by the Natural Science Foundation of Xinjiang Uyghur Autonomous Region (No. 2009211A02).

新疆维吾尔自治区自然科学基金(No. 2009211A02)资助项目.

1 结果与讨论

1.1 合成

杂环基脒类化合物的合成方法比较成熟,一般采用常规回流法,回流时间一般为 1 h 以上,而超声辐射已成为合成噻唑类化合物的重要辅助技术. 本研究中,我们通过方法 A 分别采用常规回流法和超声波辐射反应法合成了目标化合物,得知经超声波辐射反应所得到的产率比常规回流法约大 10%. 这说明,在加热条件下反应物可能产生一些副产物,而超声波辐射反应可以作为温和的手段,能提高反应产率. 此外,因为芳基乙酮分子中取代基不同,反应所需要的时间也不同. 虽然对于化合物 **4g** 在加热回流下反应所需要的时间最短,5 min 内就结束,但其反应产率比超声波辐射下要低一些. 其余产物生成所需要的时间稍长. 由此可知,3- β -萘基-1-苯基吡唑-4-甲醛缩氨基硫脒与 ω -溴代芳基乙酮在超声波辐射下反应可以得到产率较好的产物 **4a~4g**. 相

关数据见表 1.

基于多组分一锅法合成具有降低能耗、节省时间、减少分离和纯化步骤、提高产品产率 and 环境友好等特点,已成为合成许多杂环类化合物的重要方法. 我们在方法 A 的研究结果基础上,又设计了合成方法 B. 在超声波辐射下通过三组分一锅法合成了目标化合物 **4a~4g**,也取得了良好的结果. 虽然与方法 A 相比,个别化合物反应时间稍长,但是方法 B 操作相对简单,并且产率相对较高. 因此,其具有较好的优势. 反应时间及产率如表 1 所示. 另外,目标产物生成的可能机理如 Scheme 2 所示,首先氨基硫脒分子上氨基与醛羰基缩合脱去一分子水,与此同时氨基硫脒分子中的巯基进攻 ω -溴代芳基乙酮的亚甲基,脱去一分子 HBr,生成中间体 **5A**. 随后中间体 **5A** 中的羰基先质子化,分子内亚胺基亲核进攻羰基碳原子形成新的羟基,然后羟基经质子化脱去一分子 H₂O 生成目标产物 **4**.

Scheme 1

表 1 不同方法所得产物的时间和产率

Table 1 Time and yield for the product obtained via different method

Entry	Product	Ar	Time ^a (min)/Yield ^a (%)	Time ^b (min)/Yield ^b (%)	Time ^c (min)/Yield ^c (%)
1	4a	C ₆ H ₅	17/65	60/74	50/70
2	4b	4-H ₃ CC ₆ H ₄	14/73	45/79	60/70
3	4c	4-H ₃ COC ₆ H ₄	12/76	45/83	60/80
4	4d	4-ClC ₆ H ₄	8/69	40/87	45/75
5	4e	4-O ₂ NC ₆ H ₄	30/82	60/89	60/85
6	4f	4-BrC ₆ H ₄	6/61	30/72	45/70
7	4g	2-Naphthyl	3/76	20/85	30/80

Method A: ^a refluxing condition; ^b ultrasonic irradiation; Method B: ^c one-pot reaction under ultrasonic irradiation.

Scheme 2

1.2 波谱解析

目标化合物 **4a**~**4g** 的质谱中均出现 $[M+H]^+$ 和 $[M+Na]^+$ 峰, 可以推断化合物的准确分子量. 当分子中含有氯或溴时, 都出现了 $[M+2+H]^+$ 或 $[M+2+Na]^+$ 同位素峰. 在 1H NMR 谱中, δ 11.37~12.15 出现的一个单峰为 N—H 的质子吸收峰; δ 6.95~8.40 处为萘环和芳环-H 的质子吸收峰; δ 8.06~8.14 范围内出现的单峰为 N=C—H 上的质子信号; 由于受到吡唑环的强共轭效应影响, 吡唑环中 H 的吸收峰出现在 δ 8.55~9.25 范围内. 在红外光谱中, 发现 3350 cm^{-1} 左右出现 N—H 的伸缩振动吸收峰, 在 $1630\sim1490\text{ cm}^{-1}$ 左右四组峰为 C=N 和 C=C 吸收峰以及芳环和吡唑环的骨架振动吸收峰.

1.3 生物活性

为了筛选具有生物活性的先导化合物, 我们研究了目标化合物对 H_2O_2 诱导 PC12 细胞损伤的影响. 结果表明, 化合物 **4b** 和 **4d** 处理组, 细胞形态明显改善, MTT 吸光值明显增加, 这说明化合物 **4b** 和 **4d** 能减轻 H_2O_2 氧化损伤所致的 PC12 神经细胞的死亡, 对 H_2O_2 诱导的 PC12 细胞损伤具有明显的保护作用. MTT 法检测结果: 细胞存活率分别为 **4a** (30%), **4b** (58%), **4c** (42%), **4d** (62%), **4e** (46%), **4f** (39%), **4g** (34%).

2 结论

本文报道了经串联反应和三组分一锅法反应两种途径设计合成一系列新型 1-(3- β -萘基-1-苯基吡唑-4-亚甲基)-2-(4-芳基噻唑-2-基)-脒及其衍生物的研究. 结果表明, 在超声波辐射下经三组分一锅法合成目标化合物, 操作相对简单, 产率相对较高, 较常规回流法合成目标化合物更具有优势.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

核磁共振仪: INOVA-400(内标 TMS, 溶剂 DMSO-

d_6); 熔点仪: 日本 Yanaco MP-S3 (温度计经校正); 质谱仪: HP 1100 LC-MS (ESI); 元素分析用 Perkin Elmer 2400 CHN 型仪. 所用试剂均为分析纯, 除特殊说明外未经处理直接使用; 三氯氧磷经重蒸处理; DMF 经干燥处理; 萘乙酰苯脒按文献[16]方法合成; ω -溴代芳基乙酰苯脒按文献[17]方法合成.

3.2 实验方法

3.2.1 3- β -萘基-1-苯基吡唑-4-甲醛(**2**)的合成

参照文献[18]方法, 在冷却($0\text{ }^\circ\text{C}$)及搅拌下, 向无水 0.03 mol DMF 中滴加 0.09 mol $POCl_3$, 约为 30 min 滴完. 滴完后继续搅拌 30 min, 就制成 Vilsmeier-Haak 试剂. 在冷却及剧烈搅拌下, 将事先制得到的萘乙酰苯脒的 10 mL 无水 DMF 溶液在 5 min 内滴入 Vilsmeier-Haak 试剂中, 在室温下继续搅拌 30 min, 水浴上回流 6 h, 冷却至室温后倒入 200 mL 冰水中, 并冷却至 $0\text{ }^\circ\text{C}$. 向其中加入 2 mol/L NaOH 溶液, 调 pH 值至中性. 过滤, 放干后, 用乙醇重结晶, 得 3- β -萘基-1-苯基吡唑-4-甲醛(**2**). 白色晶体, 产率 85%. m.p. $147\sim149\text{ }^\circ\text{C}$; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 10.15 (s, 1H, CHO), 8.59 (s, 1H, Pyrazole-H), 8.33 (s, 1H, Naphthyl-H), 7.84 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H, Naphthyl-H), 7.53 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H, Naphthyl-H), 7.40~7.80 (m, 9H, Naphthyl-H+ArH). Anal. calcd for $C_{20}H_{14}N_2O$: C 80.54, H 4.76, N 9.41; found C 80.52, H 4.73, N 9.39.

3.2.2 3- β -萘基-1-苯基吡唑-4-甲醛缩氨基硫脲(**3**)的合成

将 0.01 mol 化合物 **2** 和 0.01 mol 氨基硫脲在 30 mL 无水乙醇和 2 mL 冰乙酸溶液中回流 10 h, 冷却后析出白色固体, 用 DMF-EtOH 重结晶得 3- β -萘基-1-苯基吡唑-4-甲醛缩氨基硫脲(**3**). 白色固体, 产率 83%. m.p. $226\sim228\text{ }^\circ\text{C}$; 1H NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ : 11.37 (s, 1H, NH), 9.25 (s, 1H, Pyrazole-H), 8.37 (s, 1H, Naphthyl-H), 8.28 (s, 1H, C=NH), 8.21 (s, 1H, N=CH), 7.84 (s, 1H, CSH), 7.39~8.07 (m, 11H, Naphthyl-H+

ArH); ESI-MS m/z (%): 394 ($M+Na^+$, 86), 372 ($M+H^+$, 10); IR (KBr) ν : 3269, 3130 (NH₂, NH), 2975 (Ar—H), 1628, 1597, 1546, 1501 (C=C, C=N), 1226 (C—N), 831 (C=S) cm^{-1} . Anal. calcd. for C₂₀H₁₄N₂O: C 67.93, H 4.65, N 18.87; found C 67.90, H 4.61, N 18.85.

3.2.3 超声波辐射下 1-(3- β -萘基-1-苯基吡唑-4-亚甲基)-2-(4-芳基噻唑-2-基)-脲(4a~4g)的合成

将 1 mmol 3- β -萘基-1-苯基吡唑-4-甲醛缩氨基硫脲(3)加热溶于 25 mL 无水乙醇中, 然后加入 1 mmol ω -溴代芳基乙酮, 混合物在超声波辐射下反应 20~60 min 后析出固体. 用 TLC [V (甲醇): V (氯仿)]=1:3]跟踪反应. 反应结束, 滴加稀 NaOH 溶液中和, 过滤, 用乙醇洗涤产物. 用 DMF-EtOH 重结晶, 得 1-(3- β -萘基-1-苯基吡唑-4-亚甲基)-2-(4-芳基噻唑-2-基)-脲类化合物 4a~4g.

3.2.4 常规加热回流合成 1-(3- β -萘基-1-苯基吡唑-4-亚甲基)-2-(4-芳基噻唑-2-基)-脲(4a~4g)的合成

将 1 mmol 3- β -萘基-1-苯基吡唑-4-甲醛缩氨基硫脲(3)和 1 mmol ω -溴代芳基乙酮溶于 25 mL 无水乙醇中, 加热回流反应 3~30 min, 反应过程中用 TLC [V (甲醇): V (氯仿)]=1:3]跟踪反应. 反应结束, 滴加稀 NaOH 溶液中和, 过滤, 用乙醇洗涤产物. 放干后用 DMF-EtOH 重结晶, 得 1-(3- β -萘基-1-苯基吡唑-4-亚甲基)-2-(4-芳基噻唑-2-基)-脲类化合物 4a~4g.

3.2.5 1-(3- β -萘基-1-苯基吡唑-4-亚甲基)-2-(4-芳基噻唑-2-基)-脲(4a~4g)的三组分一锅法合成

取 1 mmol 3- β -萘基-1-苯基吡唑-4-甲醛和 1 mmol 氨基硫脲溶于 10 mL 无水乙醇中, 在超声波辐射下反应 5 min, 然后向此混合溶液中加入 1 mmol ω -溴代芳基乙酮, 继续进行超声波辐射反应 25~60 min, 用 TLC [V (甲醇): V (氯仿)]=1:3]跟踪反应. 反应结束后, 过滤, 用 EtOH 冲洗, 再用 DMF-EtOH 或 DMF-H₂O 重结晶, 得 1-(3- β -萘基-1-苯基吡唑-4-亚甲基)-2-(4-芳基噻唑-2-基)-脲类化合物 4a~4g.

目标化合物 4a~4g 的物理数据、核磁共振氢谱、质谱、红外光谱与元素分析数据如下:

1-(3- β -萘基-1-苯基吡唑-4-亚甲基)-2-(4-苯基噻唑-2-基)-脲(4a): 深砖红色晶体, m.p. 168~170 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 12.05 (s, 1H, NH), 8.96 (s, 1H, pyrazole-H), 7.30~8.33 (m, 18H, Naphthyl-H + ArH + N=CH + Thiazole-H); ESI-MS m/z (%): 494 ($M+Na^+$, 72), 472 ($M+H^+$, 100), 298 (20); IR (KBr) ν : 3370 (N—H), 3049 (Ar—H), 1621, 1590, 1536, 1506 (C=C, C=N) cm^{-1} . Anal. calcd for C₂₉H₂₁N₅S: C 73.90, H 4.51, N 14.90; found C 73.86, H 4.49, N 14.85.

1-(3- β -萘基-1-苯基吡唑-4-亚甲基)-2-(4-对甲基苯基噻唑-2-基)-脲(4b): 砖红色晶体, m.p. 170~172 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 12.15 (s, 1H, NH), 8.89 (s, 1H, Pyrazole-H), 7.19~8.39 (m, 18H, Naphthyl-H + ArH + N=CH + Thiazole-H), 2.5 (s, 3H, CH₃); ESI-MS m/z (%): 508 ($M+Na^+$, 100), 486 ($M+H^+$, 40); IR (KBr) ν : 3355 (N—H), 3042 (Ar—H), 1618, 1596, 1542, 1496 (C=C, C=N) cm^{-1} . Anal. calcd for C₃₀H₂₃N₅S: C 74.24, H 4.82, N 14.46; found C 74.20, H 4.77, N 14.42.

1-(3- β -萘基-1-苯基吡唑-4-亚甲基)-2-(4-对甲氧基苯基噻唑-2-基)-脲(4c): 砖红色晶体, m.p. 163~165 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 12.14 (s, 1H, NH), 8.95 (s, 1H, Pyrazole-H), 7.13 (s, 1H, N=CH), 6.95~8.33 (m, 16H, Naphthyl-H + ArH + Thiazole-H), 3.83 (s, 3H, OCH₃); ESI-MS m/z (%): 524 ($M+Na^+$, 33), 502 ($M+H^+$, 100); IR (KBr) ν : 3362 (N—H), 3045 (Ar—H), 1619, 1593, 1538, 1504 (C=C, C=N) cm^{-1} . Anal. calcd for C₃₀H₂₃N₅OS: C 71.87, H 4.70, N 13.98; found C 71.84, H 4.62, N 13.96.

1-(3- β -萘基-1-苯基吡唑-4-亚甲基)-2-(4-对氯苯基噻唑-2-基)-脲(4d): 砖红色晶体, m.p. 158~160 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 12.003 (s, 1H, NH), 8.96 (s, 1H, Pyrazole-H), 7.37~8.32 (m, 18H, Naphthyl-H + ArH + Thiazole-H + N=CH); ESI-MS m/z (%): 506 ($M+H^+$, 33), 508 ($M+2+H^+$, 13), 528 ($M+Na^+$, 100), 529 ($M+2+Na^+$, 34), 298 (12), 274 (14), 242 (14); IR (KBr) ν : 3355 (N—H), 3045 (Ar—H), 1629, 1598, 1544, 1513 (C=C, C=N) cm^{-1} . Anal. calcd for C₂₉H₂₀ClN₅S: C 68.87, H 4.01, N 13.88; found C 68.83, H 3.98, N 13.84.

1-(3- β -萘基-1-苯基吡唑-4-亚甲基)-2-(4-对硝基苯基噻唑-2-基)-脲(4e): 土黄色片状晶体, 产率 82%. m.p. 247~249 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 12.12 (s, 1H, NH), 8.97 (s, 1H, Pyrazole-H), 7.70 (s, 1H, N=CH), 7.55~8.32 (m, 17H, Naphthyl-H + Ar-H + Thiazole-H); ESI-MS m/z (%): 539 ($M+Na^+$, 100), 517 ($M+H^+$, 67); IR (KBr) ν : 3332 (NH), 3031 (ArH), 1634, 1601, 1555, 1518 (C=C, C=N) cm^{-1} . Anal. calcd for C₂₉H₂₀N₆O₂S: C 67.48, H 3.94, N 16.29; found C 67.43, H 3.90, N 16.27.

1-(3- β -萘基-1-苯基吡唑-4-亚甲基)-2-(4-对溴苯基噻唑-2-基)-脲(4f): 砖红色晶体, m.p. 169~171 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 12.04 (s, 1H, NH), 8.95 (s, 1H, Pyrazole-H), 7.38~8.32 (m, 18H, Naphthyl-H + ArH + Thiazole-H + N=CH); ESI-MS m/z (%): 552 ($M+2+H^+$, 100), 550 ($M+H^+$, 72); IR (KBr) ν : 3324 (N—H), 3023 (Ar—H), 1634, 1608, 1541, 1521 (C=C, C=N)

cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{20}\text{BrN}_5\text{S}$: C 63.30, H 3.72, N 12.78; found C 63.28, H 3.66, N 12.72.

1-(3- β -萘基-1-苯基吡唑-4-亚甲基)-2-(4- β -萘基噻唑-2-基)-脲(**4g**): 浅黄色晶体, m.p. 159~161 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 12.1 (s, 1H, NH), 9.02 (s, 1H, Pyrazole-H), 8.34 (s, 1H, N=CH), 8.33 (s, 1H, Naphthyl-H), 7.38~8.37 (m, 19H, 2Naphthyl-H+Ar-H+Thiazole-H); ESI-MS m/z (%): 544 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100), 522 ($\text{M}+\text{H}^+$, 18), 242 (26); IR (KBr) ν : 3391 (N—H), 3048 (Ar—H), 1616, 1580, 1540, 1503 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$) cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{S}$: C 78.41, H 4.60, N 11.74; found C 78.37, H 4.55, N 11.72.

3.2 生物活性试验

为了研究目标化合物对 H_2O_2 诱导 PC12 细胞损伤的影响, 我们参照文献[19]的方法, 建立过氧化氢诱导的 PC12 细胞损伤模型, 用噻唑蓝(MTT)比色法检测处理后细胞的生长活力. 简要过程: PC12 细胞接种于 96 孔板, 每孔 $5 \times 10^3 \sim 6 \times 10^3$ 个, 培养 24 h 后观察细胞贴壁良好则加入含 100 $\mu\text{mol/L}$ H_2O_2 的完全培养基, 同时加入一定浓度受试化合物, 造模 24 h, 向已处理好的 96 孔培养板每孔加入 0.5 g/L MTT 20 μL , 37 $^{\circ}\text{C}$ 培养 2 h, 吸弃上清液, 加入 100 μL DMSO 震荡至形成的结晶完全溶解. 用酶标仪比色, 检测 570 nm 处的吸光度值 (A570 nm), 推算细胞存活率.

References

[1] Sherman, T. D.; Duke, M. V.; Clark, R. D.; Sanders, E. F.; Matsu-moto, H.; Duke, O. S. *Pestic. Biochem. Phys.* **1991**, *40*, 236.

- [2] Karci, F.; Sener, N.; Yamac, M.; Sener, I.; Demircall, A. *Dyes Pigm.* **2009**, *80*, 47.
- [3] Liu, X. H.; Cui, P.; Song, B. A.; Bhadury, P. S.; Zhu, H. L.; Wang, S. F. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 4075.
- [4] Bekhit, A. A.; Ashour, H. M. A.; AbdelGhany, Y. S.; Bekhit, A. E.; Azza, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 456.
- [5] Abdel-Aziz, M.; Farag, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 3829.
- [6] Fan, Z.-J.; Zhong, B.; Wang, S.-H. *Chin. J. Appl. Chem.* **2003**, *20*, 365 (in Chinese).
(范志金, 钟滨, 王素华, 应用化学, **2003**, *20*, 365.)
- [7] Rollas, S.; Gülerman, N.; Erdeniz, H. *Farmaco* **2002**, *57*, 171.
- [8] Salem, A. A. *Microchem. J.* **1998**, *60*, 51.
- [9] Poon, S. F.; Jean, S. J. D.; Harrington, P. E.; Henley, C.; Davis, J.; Morony, S.; Lott, F. D.; Reagan, J. D.; Lu, J. Y.; Yang, Y.; Fotsch, C. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6535.
- [10] Li, D.-M.; Lv, L.-F.; Sun, P.-P.; Zhou, W.; Wang, P.; Wu, J.-Y.; Kan, Y.-H.; Zhou, H.-P.; Tian, Y.-P. *Dyes Pigm.* **2009**, *83*, 180.
- [11] Manzano, B. R.; Jalón, F. A.; Espino, G.; Guerrero, A.; Claramunt, R. M.; Escolástico, C.; Elguero, J.; Heras, M. A. *Polyhedron* **2007**, *26*, 4373.
- [12] Baraldi, P. G.; Tabrizi, M. A.; Preti, D.; Bovero, A.; Fruttarolo, F.; Romagnoli, R.; Zaid, N. A.; Moorman, A. R.; Varani, K.; Borea, P. A. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5001.
- [13] Chimenti, F.; Bizzarri, B.; Bolasco, A.; Secci, D.; Chimenti, P.; Granese, A.; Carradori, S.; D'Ascenzio, M.; Lilli, D.; Rivanera, D. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 378.
- [14] Secci, D.; Bizzarri, B.; Bolasco, A.; Carradori, S.; D'Ascenzio, M.; Rivanera, D.; Mari, E.; Polletta, L.; Zicari, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *53*, 246.
- [15] Zhang, D.-N.; Li, J.-T.; Song, Y.-L.; Liu, H.-M.; Li, H.-Y. *Ultrason. Sonochem.* **2012**, *19*, 475.
- [16] Henry A. Torrey, C. M. Brewster *J. Am. Chem. Soc.* **1909**, *31*, 1322.
- [17] Hill, G. A.; Kropa, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *55*, 2509.
- [18] Bernard, M.; Hulley, E.; Molenda, H. Stochla, K.; Wrzeciono, U. *Pharmazie* **1986**, *41*, 560.
- [19] Ablajan, K. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 724 (in Chinese).
(阿布拉江·克依木, 有机化学, **2011**, *31*, 724.)

(Li, L.; Fan, Y.)