三组分反应合成 1,4-[6,6'-(3-三氟甲基吡唑并[3,4-*d*]嘧啶)]哌嗪衍生物

方正东* 方迪 陈全

(湖北师范学院化学与环境工程学院 黄石 435002)

摘要 在乙醇钠的催化下, 1-苯基-3-三氟甲基-5-[(三苯基氨基膦叶立德)-4-羧酸乙酯(磷亚胺 **2**)、芳基异氰酸酯与无水哌嗪或其取代物的三组分反应制得 1,4-[6,6'-(3-三氟甲基吡唑并[3,4-*d*]嘧啶)]哌嗪衍生物, 产率为 55%~87%。产物结构经 ^1H NMR, IR, MS 表征和元素分析确证。

关键词 哌嗪; 吡唑并[3,4-*d*]嘧啶; 多组分反应; 合成

Three-Component Synthesis of 1,4-[6,6'-(3-Trifluoromethyl-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidinyl)]piperazines

Fang, Zhengdong* Fang, Di Chen, Quan

(College of Chemistry and Environmental Engineering, Hubei Normal University, Huangshi 435002)

Abstract Three-component reactions of ethyl 1-phenyl-3-trifluoromethyl-5-[(triphenylphosphanylidene)amino]-4-carboxylate (iminophosphorane **2**) with aromatic isocyanate and piperazine derivatives produced novel 1,4-[6,6'-(3-trifluoromethyl-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidinyl)]piperazines in the presence of EtONa in 55%~87% yields. The structures of synthetic compounds were confirmed by ^1H NMR, IR, MS techniques and elemental analysis.

Keywords piperazine; pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine; multi-component reaction; synthesis

近年来, 杂环化合物由于结构多变、活性高、低性毒而成为医药和农药创新的主流, 为数众多的新品种源源不断地投入市场, 且合成研究更趋向于结构复杂的稠杂环、双杂环及多杂环化合物^[1~4]。吡唑并嘧啶化合物是一类具有良好生物活性的含多氮杂环化合物, 由于其具有高效、低毒以及吡唑和嘧啶环上取代多方位性而起着十分重要的作用, 例如, 在医药中可以作为腺苷受体拮抗剂、周期蛋白依赖性激酶抑制剂、磷酸二酯酶抑制剂^[5~7]。在农药研究中可以作为除草剂^[8]。当前, 通过多组份反应合成具有结构多样性的杂环化合物成为近年有机合成的热点^[9,10], 此类反应不用分离中间产物或改变反应条件而完成几个操作步骤^[11~13], 提高了合成效率^[14,15]。氮杂 Wittig 反应正是磷亚胺、异氰酸酯和亲核试剂的三组分多米诺反应^[16]。在此类反应中, 亲核试剂可以是胺、醇或酚等含活泼氢化合物。杨绪红等^[17,18]应用双酚作为亲核试剂合成了喹啉酮和嘧啶酮。而对于胺作为亲核试剂参与的氮杂 Wittig 反应, 主要是烷基伯

胺(RNH_2)和仲胺(R_2NH), 环状化合物只用过吗啡啉和六氢吡啶^[19~22]。本课题组^[23]报道了双官能团亲核试剂进行的氮杂 Wittig 反应, 作为合成活性杂环化合物的继续工作, 这里, 我们进一步应用无水哌嗪或其取代物的多点亲核三组分反应, 顺利实现了 1,4-[6,6'-(3-三氟甲基-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶)]哌嗪衍生物的合成(Scheme 1)。

1 结果与讨论

1.1 1,4-[6,6'-(3-三氟甲基-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶)]哌嗪衍生物的反应特征

在目标化合物的合成中, 存在三步三组分多米诺反应过程。

第一步, 在乙醇溶液中三氟甲基乙酸乙酯与氰基乙酸乙酯先发生亲核反应, 然后与苯胂反应生成 1-苯基-3-三氟甲基-5-氨基-4-乙氧基羰基吡唑(**1**)。此过程在乙醇钠催化在低温条件下可以完成(Scheme 2)。

* E-mail: zdfangluo@sina.com

Received September 18, 2012; revised October 13, 2012; published online October 25, 2012.

Project supported by the Natural Science Foundation of Hubei Province (No. 2010CDA061).

湖北省自然科学基金(No. 2010CDA061)资助项目。

Scheme 1

Scheme 2

第二步, 在无水乙腈溶液中, **1** 与三苯基膦、六氯乙烷反应生成 1-苯基-3-三氟甲基-4-乙氧基羰基吡唑-5-三苯基氨基膦叶立德(膦亚胺 **2**)。此过程中, 三苯基膦与六氯乙烷在三乙胺催化下首先生成二氯三苯基膦, 此中间体活性高, 需现制现用, 应该使其迅速与 **1** 中的氨基反应生成膦亚胺 **2** (Scheme 3)。

Scheme 3

第三步, 膦亚胺 **2** 与芳基异氰酸酯和哌嗪或其取代物进行双氮杂 Wittig 反应, 生成 1,4-[6,6'-(3-三氟甲基-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶)]哌嗪衍生物。此过程中, 膦亚胺与芳基异氰酸酯反应首先生成性质活泼的中间体碳二亚胺, 碳二亚胺再与哌嗪或其取代物进行多点反应生成双胍类化合物。我们发现此胍类化合物比较稳定, 即使是

在甲苯中回流也不关环。但是, 当加入强碱性催化剂乙醇钠时它能顺利关环(Scheme 4)。

Scheme 4

实验中, 苯环上为拉电子基的 4-氯苯基异氰酸酯的反应比带推电子基的 4-甲基苯基异氰酸酯更快, 所得产物的收率也更高。而哌嗪环上不论是烷基还是芳基, 反应都可以平顺进行。三氟甲基具有强吸电子性、强脂溶性等特殊功能, 将三氟甲基引入芳环上可大幅度提高产物的极性、稳定性和亲油性, 而且可以明显增强合成化合物的生物活性, 这在农药、医药、染料的砌块合成中有重要意义^[24,25]。本实验后续工作将对所合成产物进行生物活性测试与分析。

上述实验过程采用三步三组分的多米诺反应, 中间体无需分离及纯化, 反应都可完成, 操作简便, 是一种合成目标物的好方法。

2.2 1,4-[6,6'-(3-三氟甲基-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶)]哌嗪衍生物的波谱特征

合成产物经核磁共振氢谱、红外光谱和质谱表征, 所有化合物的波谱数据支持其分子结构。例如, 在产物 **3f** 的 ¹H NMR 中, 苯环氢的化学位移信号在 δ 7.12~7.50 之间, 为多重峰; 哌嗪环亚甲基上氢的化学位移信号在 δ 2.67 处, 表现为三重峰; 甲基上氢的化学位移信号在 δ 2.34 处, 表现单峰。在 IR 中, 嘧啶酮环的羰基(C=O)的强伸缩振动峰出现在 1689 cm⁻¹ 处, 芳环上的 C=C 双键的骨架伸缩振动在 1381~1589 cm⁻¹ 之间有多个强弱不等的吸收峰。环内 C=N 双键的伸缩振动在 1550~1590 cm⁻¹ 之间。从其电离喷雾质谱数据可以看出所有的化合物都有较强的分子离子峰(M+H)⁺, 其二级质谱也符合产物分子的结构特征。

2 结论

本文通过多组分反应合成了 1,4-[6,6'-(3-三氟甲基-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶)]哌嗪衍生物, 初步分析了反应过程, 并对合成产物进行了波谱表征和元素分析.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

熔点用北京第三光学仪器厂生产的 X-4 型显微熔点仪测定, 温度计未经校正; 红外以 Nicolet 7500 NXR 红外光谱仪测定(KBr 压片); ^1H NMR 用 Varian Mercury 300 型核磁共振仪测定, TMS 为内标; MS 使用 Finnigan LCQ Advantage MAX 质谱仪测定; 元素分析使用 Perkin-Elmer CHN 2400 元素分析仪测定. 运用 TLC 技术监测反应进程. 所有实验药品均为市售分析纯试剂, 使用前未进行纯化处理.

3.2 实验方法

1-苯基-3-三氟甲基-5-氨基-4-乙氧基羰基吡唑(**1**)的制备参考文献[26], 产率 88%, m.p. 131~133 °C.

在冰水浴冷却下, 将三乙胺(2.42 g, 24 mmol)滴加到三苯基膦(3.14 g, 12 mmol)和六氯乙烷(2.84 g, 12 mmol)在无水乙腈(40 mL)的溶液中, 搅拌 20 min, 然后加入 1-苯基-3-三氟甲基-5-氨基-4-乙氧基羰基吡唑(**1**) (2.4 g, 8 mmol), 加完后继续在 45 °C 搅拌反应 4 h. 冷却并过滤, 将滤出的固体以乙醇洗涤, 得白色固体; 滤液则倾入 100 mL 冷水中, 滤出所得白色固体. 合并上述所得固体并用乙醇重结晶, 共得 1-苯基-3-三氟甲基-4-乙氧基羰基吡唑-5-三苯基氨基膦叶立德(膦亚胺 **2**) 3.72 g, 产率 85%, 白色晶体. m.p. 113~114 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.05 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, CH_3), 2.36 (q, $J=7.2$ Hz, 2H, OCH_2), 7.34~7.68 (m, 20 H, Ar-H); IR (KBr) ν : 2937, 1693 ($\text{C}=\text{O}$), 1546, 1504, 1421, 1146, 786 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 406.17 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{PF}_6$: C 56.30, H 3.73, N 10.37; found C 56.42, H 3.67, N 10.23.

在 0 °C 及干燥氮气保护下, 将芳基异氰酸酯(6 mmol)滴加到膦亚胺 **2** (2.43 g, 6 mmol)的二氯甲烷溶液(15 mL)中, 在 0~5 °C 静置 2~3 h, 减压蒸去大部分溶剂, 加入 20 mL 溶剂[V(乙醚): V(石油醚)]=1:2 以沉淀除去三苯氧磷. 过滤, 滤液在减压下蒸去大部分溶剂, 再加入 15 mL 无水乙腈, 滴加无水哌嗪或其取代物(3 mmol), 然后滴加适量乙醇钠的乙醇溶液, 在室温下反应 3~4 h. 减压蒸去溶剂, 残余物以乙醇重结晶, 得到相应的 1,4-[6,6'-(3-三氟甲基-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶)]哌嗪衍生物 **3**. 合成化合物见表 1.

表 1 标题化合物的合成

Table 1 Preparation of the title compounds

Compd.	Ar	R	Yield/%
3a	Ph	H	83
3b	Ph	2-Me	75
3c	Ph	2,5-Me ₂	66
3d	Ph	2-Ph	64
3e	Ph		74
3f	4-Me-C ₆ H ₄	H	72
3g	4-Me-C ₆ H ₄	2-Me	63
3h	4-Me-C ₆ H ₄	2,5-Me ₂	60
3i	4-Me-C ₆ H ₄		59
3j	4-Me-C ₆ H ₄		55
3k	4-Cl-C ₆ H ₄	H	87
3l	4-Cl-C ₆ H ₄	2-Me	82
3m	4-Cl-C ₆ H ₄	2-Ph	71
3n	4-Cl-C ₆ H ₄		73
3o	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	H	84
3p	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	2-Me	76
3q	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	2-Ph	67
3r	4-NO ₂ -C ₆ H ₄		63

1,4-[6,6'-(1,5-二苯基-3-三氟甲基-4-氧-吡唑[3,4-*d*]嘧啶)]哌嗪(**3a**): 白色晶体, m.p. 212~213 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.68 (t, $J=7.2$ Hz, 8H, 4NCH₂), 7.03 (s, 2H, Ar-H), 7.25~7.65 (m, 18H, Ar-H); IR (KBr) ν : 2936, 1688 ($\text{C}=\text{O}$), 1541, 1427, 1140 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 795.45 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{28}\text{N}_{10}\text{O}_2\text{F}_6$: C 60.45, H 3.55, N 17.62; found C 60.36, H 3.58, N 17.74.

1,4-[6,6'-(1,5-二苯基-3-三氟甲基-4-氧-吡唑[3,4-*d*]嘧啶)]-2-甲基哌嗪(**3b**): 白色晶体, m.p. 246~247 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.05 (d, $J=6.8$ Hz, 3H, CH_3), 2.52 (d, $J=7.2$ Hz, 2H, CH_2), 2.65 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, CH_2), 2.76 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, CH_2), 3.08~3.23 (m, 1H, CH), 7.00 (s, 2H, Ar-H), 7.24~7.64 (m, 18H, Ar-H); IR (KBr) ν : 3303, 1687 ($\text{C}=\text{O}$), 1523, 1460, 1146 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 809.31 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{41}\text{H}_{30}\text{N}_{10}\text{O}_2\text{F}_6$: C 60.89, H 3.74, N 17.32; found C 60.97, H 3.62, N 17.43.

1,4-[6,6'-(1,5-二苯基-3-三氟甲基-4-氧-吡唑[3,4-*d*]嘧啶)]-2,5-二甲基哌嗪(**3c**): 无色晶体, m.p. 281~283 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.10 (d, $J=6.8$ Hz, 6H, 2CH₃), 2.52 (d, $J=7.2$ Hz, 4H, 2CH₂), 3.03~3.22 (m, 2H,

2CH), 7.01 (s, 2H, Ar-H), 7.23~7.65 (m, 18H, Ar-H); IR (KBr) ν : 3305, 1687 (C=O), 1572, 1358, 1112 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 823.19 (M+H)⁺. Anal. calcd for $\text{C}_{42}\text{H}_{32}\text{N}_{10}\text{O}_2\text{F}_6$: C 61.31, H 3.92, N 17.02; found C 61.45, H 3.73, N 17.13.

1,4-[6,6'-(1,5-二苯基-3-三氟甲基-4-氧-吡啶[3,4-*d*]噻啶)]-2-苯基哌嗪(**3d**): 白色晶体, m.p. > 300 °C; ¹H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.69 (t, $J=7.2$ Hz, 4H, 2CH₂), 2.87 (d, $J=7.2$ Hz, 2H, CH₂), 4.12 (t, $J=6.8$ Hz, 1H, CH), 7.00 (s, 2H, Ar-H), 7.16~7.48 (m, 23H, Ar-H); IR (KBr) ν : 3331, 2902, 1688 (C=O), 1437, 1356, 1203 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 871.50 (M+H)⁺. Anal. calcd for $\text{C}_{46}\text{H}_{32}\text{N}_{10}\text{O}_2\text{F}_6$: C 63.45, H 3.70, N 16.08; found C 63.34, H 3.62, N 16.21.

1,4-[6,6'-(1,5-二苯基-3-三氟甲基-4-氧-吡啶[3,4-*d*]噻啶)]-2-(2-噻吩基)哌嗪(**3e**): 白色晶体, m.p. > 300 °C; ¹H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.68 (t, $J=7.2$ Hz, 4H, CH₂), 2.97 (d, $J=7.2$ Hz, 2H, CH₂), 4.13 (t, $J=7.2$ Hz, 1H, CH), 6.56~6.97 (m, 3H, thiophene-H), 7.31 (s, 2H, Ar-H), 7.24~7.65 (m, 18H, Ar-H); IR (KBr) ν : 3321, 2925, 1689 (C=O), 1448, 1332, 1143 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 877.49 (M+H)⁺. Anal. calcd for $\text{C}_{44}\text{H}_{30}\text{N}_{10}\text{O}_2\text{F}_6\text{S}$: C 60.27, H 3.45, N 15.97; found C 60.19, H 3.60, N 16.08.

1,4-[6,6'-(1-苯基-3-三氟甲基-4-氧-5-(4-甲基苯基)-吡啶[3,4-*d*]噻啶)]哌嗪(**3f**): 无色晶体, m.p. 296~297 °C; ¹H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.34 (s, 6H, 2CH₃), 2.67 (t, $J=7.2$ Hz, 8H, 4CH₂), 7.12~7.50 (m, 18H, Ar-H); IR (KBr) ν : 3341, 2930, 1689 (C=O), 1545, 1427, 1146 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 823.43 (M+H)⁺. Anal. calcd for $\text{C}_{42}\text{H}_{32}\text{N}_{10}\text{O}_2\text{F}_6$: C 61.31, H 3.92, N 17.02; found C 61.24, H 4.05, N 17.11.

1,4-[6,6'-(1-苯基-3-三氟甲基-4-氧-5-(4-甲基苯基)-吡啶[3,4-*d*]噻啶)]-2-甲基哌嗪(**3g**): 白色晶体, m.p. > 300 °C; ¹H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.09 (d, $J=6.8$ Hz, 3H, CH₃), 2.36 (s, 6H, 2CH₃), 2.65 (d, $J=7.2$ Hz, 2H, CH₂), 2.76 (t, $J=7.2$ Hz, 4H, 2CH₂), 3.03~3.22 (m, 1H, CH), 7.06~7.56 (m, 18H, Ar-H); IR (KBr) ν : 3327, 2925, 1688 (C=O), 1523, 1414, 1118 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 836.55 (M+H)⁺. Anal. calcd for $\text{C}_{43}\text{H}_{34}\text{N}_{10}\text{O}_2\text{F}_6$: C 61.72, H 4.10, N 16.74; found C 61.63, H 4.21, N 16.63.

1,4-[6,6'-(1-苯基-3-三氟甲基-4-氧-5-(4-甲基苯基)-吡啶[3,4-*d*]噻啶)]-2,5-二甲基哌嗪(**3h**): 白色晶体, m.p. > 300 °C; ¹H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.08 (d, $J=7.0$ Hz, 6H, 2CH₃), 2.35 (s, 6H, 2CH₃), 2.63 (d, $J=7.2$ Hz, 4H, 2CH₂), 3.04~3.26 (m, 2H, 2CH), 7.12~7.55 (m, 18H, Ar-H); IR (KBr) ν : 3314, 2921, 1689 (C=O), 1476,

1237, 1118 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 851.38 (M+H)⁺. Anal. calcd for $\text{C}_{44}\text{H}_{36}\text{N}_{10}\text{O}_2\text{F}_6$: C 62.11, H 4.26, N 16.46; found C 62.03, H 4.37, N 16.55.

1,4-[6,6'-(1-苯基-3-三氟甲基-4-氧-5-(4-甲基苯基)-吡啶[3,4-*d*]噻啶)]-2-(2-噻吩基)哌嗪(**3i**): 白色晶体, m.p. > 300 °C; ¹H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.38 (s, 6H, 2CH₃), 2.67 (t, $J=7.2$ Hz, 4H, 2CH₂), 3.04 (d, $J=7.0$ Hz, 2H, 2CH), 4.12 (t, $J=7.0$ Hz, 1H, CH), 6.58~6.91 (m, 3H, thiophene-H), 7.08~7.53 (m, 18H, Ar-H); IR (KBr) ν : 3312, 2937, 1689 (C=O), 1447, 1412, 1117 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 905.35 (M+H)⁺. Anal. calcd for $\text{C}_{46}\text{H}_{34}\text{N}_{10}\text{O}_2\text{F}_6\text{S}$: C 61.06, H 3.79, N 15.48; found C 60.91, H 3.68, N 15.77.

1,4-[6,6'-(1-苯基-3-三氟甲基-4-氧-5-(4-甲基苯基)-吡啶[3,4-*d*]噻啶)]-2-(2-呋喃基)哌嗪(**3j**): 无色晶体, m.p. > 300 °C; ¹H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.35 (s, 6H, 2CH₃), 2.67 (d, $J=7.2$ Hz, 4H, 2CH₂), 3.01 (d, $J=6.8$ Hz, 2H, CH₂), 4.38 (t, $J=7.0$ Hz, 1H, CH), 6.06~6.25 (m, 2H, furan-H), 7.07~7.53 (m, 19H, Ar-H and furan-H); IR (KBr) ν : 3347, 2926, 1687 (C=O), 1472, 1415, 1118 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 889.28 (M+H)⁺. Anal. calcd for $\text{C}_{46}\text{H}_{34}\text{N}_{10}\text{O}_3\text{F}_6$: C 62.16, H 3.86, N 15.76; found C 62.13, H 3.75, N 15.67.

1,4-[6,6'-(1-苯基-3-三氟甲基-4-氧-5-(4-氯苯基)-吡啶[3,4-*d*]噻啶)]哌嗪(**3k**): 白色晶体, m.p. > 300 °C; ¹H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.67 (t, $J=7.2$ Hz, 8H, 4CH₂), 7.25~7.57 (m, 18H, Ar-H); IR (KBr) ν : 3332, 2914, 1703 (C=O), 1437, 1426, 1117 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 863.15 (M+H)⁺. Anal. calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{26}\text{N}_{10}\text{O}_2\text{Cl}_2\text{F}_6$: C 55.63, H 3.03, N 16.22; found C 55.74, H 3.11, N 16.14.

1,4-[6,6'-(1-苯基-3-三氟甲基-4-氧-5-(4-氯苯基)-吡啶[3,4-*d*]噻啶)]-2-甲基哌嗪(**3l**): 白色晶体, m.p. > 300 °C; ¹H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.03 (d, $J=7.0$ Hz, 3H, CH₃), 2.65 (d, $J=7.2$ Hz, 2H, CH₂), 2.78 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, CH₂), 2.73 (t, $J=7.2$ Hz, 4H, 2CH₂), 3.01~3.20 (m, 1H, CH), 7.24~7.55 (m, 18H, Ar-H); IR (KBr) ν : 3328, 2911, 1706 (C=O), 1426, 1410, 1118 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 877.12 (M+H)⁺. Anal. calcd for $\text{C}_{41}\text{H}_{28}\text{N}_{10}\text{O}_2\text{Cl}_2\text{F}_6$: C 56.11, H 3.22, N 15.96; found C 56.03, H 3.15, N 16.07.

1,4-[6,6'-(1-苯基-3-三氟甲基-4-氧-5-(4-氯苯基)-吡啶[3,4-*d*]噻啶)]-2-苯基哌嗪(**3m**): 白色晶体, m.p. > 300 °C; ¹H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.67 (t, $J=7.2$ Hz, 4H, 2CH₂), 3.03 (d, $J=7.0$ Hz, 2H, CH₂), 4.17 (t, $J=7.0$ Hz, 1H, CH), 7.12~7.55 (m, 23H, Ar-H); IR (KBr) ν : 2976, 1703 (C=O), 1423, 1408, 1118 cm^{-1} ; ESI-MS m/z :

939.27 (M+H)⁺. Anal. calcd for C₄₆H₃₀N₁₀O₂Cl₂F₆: C 58.79, H 3.22, N 14.91; found C 58.67, H 3.13, N 14.82.

1,4-[6,6'-(1-苯基-3-三氟甲基-4-氧-5-(4-氯苯基)-吡唑[3,4-*d*]噻啶)]-2-(2-噻吩基)哌嗪(**3n**): 白色晶体, m.p. > 300 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 2.76 (t, *J*=7.2 Hz, 4H, 2CH₂), 2.97 (d, *J*=7.2 Hz, 2H, CH₂), 3.03 (t, *J*=7.0 Hz, 1H, CH), 6.68~6.91 (m, 3H, thiophene-H), 7.24~7.56 (m, 18H, Ar-H); IR (KBr) *v*: 2954, 1701 (C=O), 1438, 1412, 1118 cm⁻¹; ESI-MS *m/z*: 945.33 (M+H)⁺. Anal. calcd for C₄₄H₂₈N₁₀O₂Cl₂F₆S: C 55.88, H 2.98, N 14.81; found C 55.75, H 3.08, N 14.73.

1,4-[6,6'-(1-苯基-3-三氟甲基-4-氧-5-(4-硝基苯基)-吡唑[3,4-*d*]噻啶)]哌嗪(**3o**): 白色晶体, m.p. > 300 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 2.67 (t, *J*=7.2 Hz, 8H, 4CH₂), 7.25~7.57 (m, 10H, Ar-H), 7.78~8.17 (m, 8H, Ar-H); IR (KBr) *v*: 3332, 2914, 1712 (C=O), 1437, 1426, 1117 cm⁻¹; ESI-MS *m/z*: 885.45 (M+H)⁺. Anal. calcd for C₄₀H₂₆N₁₂O₆F₆: C 54.30, H 2.96, N 19.00; found C 54.41, H 3.01, N 19.10.

1,4-[6,6'-(1-苯基-3-三氟甲基-4-氧-5-(4-硝基苯基)-吡唑[3,4-*d*]噻啶)]-2-甲基哌嗪(**3p**): 白色晶体, m.p. > 300 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1.03 (d, *J*=7.0 Hz, 3H, CH₃), 2.65 (d, *J*=7.2 Hz, 2H, CH₂), 2.73 (t, *J*=7.2 Hz, 4H, 2CH₂), 3.03~3.22 (m, 1H, CH), 7.24~7.55 (m, 10H, Ar-H), 7.74~8.17 (m, 8H, Ar-H); IR (KBr) *v*: 3328, 2911, 1706 (C=O), 1426, 1410, 1118 cm⁻¹; ESI-MS *m/z*: 899.37 (M+H)⁺. Anal. calcd for C₄₁H₂₈N₁₂O₆F₆: C 54.79, H 3.14, N 18.70; found C 54.73, H 3.19, N 18.76.

1,4-[6,6'-(1-苯基-3-三氟甲基-4-氧-5-(4-硝基苯基)-吡唑[3,4-*d*]噻啶)]-2-苯基哌嗪(**3q**): 白色晶体, m.p. > 300 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 2.67 (t, *J*=7.2 Hz, 4H, 2CH₂), 3.09 (d, *J*=7.0 Hz, 2H, CH₂), 4.14 (t, *J*=7.0 Hz, 1H, CH), 7.02~7.14 (m, 5H, Ar-H), 7.12~7.55 (m, 10H, Ar-H), 7.72~8.15 (m, 8H, Ar-H); IR (KBr) *v*: 2976, 1710 (C=O), 1423, 1408, 1118 cm⁻¹; ESI-MS *m/z*: 961.23 (M+H)⁺. Anal. calcd for C₄₆H₃₀N₁₂O₆F₆: C 57.50, H 3.15, N 17.49; found C 57.62, H 3.11, N 17.41.

1,4-[6,6'-(1-苯基-3-三氟甲基-4-氧-5-(4-硝基苯基)-吡唑[3,4-*d*]噻啶)]-2-(2-呋喃基)哌嗪(**3r**): 白色晶体, m.p. > 300 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 2.76 (t, *J*=7.2 Hz, 4H, 2CH₂), 2.97 (d, *J*=7.2 Hz, 2H, CH₂), 4.35 (t,

J=7.0 Hz, 1H, CH), 6.08~6.91 (m, 3H, furan-H), 7.24~7.56 (m, 10H, Ar-H), 7.78~7.16 (m, 8H, Ar-H); IR (KBr) *v*: 2954, 1711 (C=O), 1438, 1412, 1118 cm⁻¹; ESI-MS *m/z*: 951.31 (M+H)⁺. Anal. calcd for C₄₄H₂₈N₁₂O₇F₆: C 55.58, H 2.97, N 17.68; found C 55.77, H 3.05, N 17.76.

References

- [1] Holla, B. S.; Mahalinga, M.; Karthikeyan, M. S.; Akberali, P. M.; Shetty, N. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 2040.
- [2] He, H. Y.; Zhao, J. N.; Jia, R.; Zhao, Y. L. *Molecules* **2011**, *16*, 10685.
- [3] Bakavoli, M.; Bagherzadeh, G.; Vaseghifar, M.; Shiri, A.; Pordel, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 647.
- [4] Zhao, Y.; Zhai, X.; Chen, J.; Guo, S.; Gong, P. *Chem. Res. Chin. Univ.* **2006**, *22*, 468.
- [5] Allerton, C. M.; Barber, C. G.; Beaumont, K. C.; Brown, D. G.; Cole, S. M. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3581.
- [6] Ali, T. E. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 4385.
- [7] Westrip, S. P. *J. Appl. Cryst.* **2010**, *43*, 920.
- [8] Wang, H.-Q.; Liu, H.; Liu, Z.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2004**, *24*, 1563 (in Chinese).
(王宏青, 刘惠, 刘钊杰, 有机化学, **2004**, *24*, 1563.)
- [9] Diaa, A.; Ibrahim, A. M.; Al-Arab, E. E. *Arkivoc* **2009**, (vii), 12.
- [10] Zhang, X. H.; Lin, Q. L.; Zhong, P. *Molecules* **2010**, *15*, 3079.
- [11] Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17.
- [12] Dömling, A.; Wang, W.; Wang, K. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3083.
- [13] Isambert, N.; Lavilla, R. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8444.
- [14] Sunderhaus, J. D.; Martin, S. F. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1300.
- [15] Ganem, B. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 463.
- [16] Palacios, F.; Alonso, C.; Aparicio, D. T.; Rubiales, G.; Santos, J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 523.
- [17] Carraro, F.; Naldini, A.; Pucci, A.; Locatelli, G. A.; Maga, G.; Schenone, S.; Bruno, O.; Ranise, A.; Bondavalli, F. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1549.
- [18] Yang, X. H.; Wu, M. H.; Sun, S. F.; Ding, M. W. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 1365.
- [19] Yang, X.-H.; Wu, M.-H.; Ding, M.-W. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 1032 (in Chinese).
(杨绪红, 吴鸣虎, 丁明武, 有机化学, **2010**, *30*, 1032.)
- [20] Ding, M.-W. *Sci. China: Chem.* **2010**, *40*, 869 (in Chinese).
(丁明武, 中国科学(化学) **2010**, *40*, 869.)
- [21] Parmar, K.; Suthar, B.; Suthar, A.; Maheta, A. *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, *46*, 975.
- [22] Hafez, H. N.; El-Gazzar, A. B. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5222.
- [23] Fang, Z.-D.; Liu, J.-Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 2102 (in Chinese).
(方正东, 吕鉴全, 有机化学, **2011**, *31*, 2102.)
- [24] Kirk, K. L. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 305.
- [25] Tomashenko, O. A.; Grushin, V. V. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4475.
- [26] Katsuta, H.; Kitashima, T.; Sato, K. *EP 1524271*, **2005** [*Chem. Abstr.* **2005**, *148*, 588755].

(Li, L.; Lu, Z.)