新型 5,6,7,8-四氢苯并噻吩并嘧啶酮衍生物的合成与抗肿瘤活性研究

王红梅^a 郭树兵^b 胡扬根^{*,a,c} 曾小华^a 杨光义^{*,a,c}^(a) 武当特色中药研究湖北省重点实验室 湖北医药学院医学化学研究所 十堰 442000)^(b) 湖北医药学院图书馆 十堰 442000)^(c) 湖北医药学院附属太和医院药学部 十堰 442000)

摘要 应用 5,6,7,8-四氢苯并噻吩膦亚胺(**2**)与烷基异氰酸酯的氮杂 Wittig 反应生成碳二亚胺 **2**, 在不同的条件下, **2** 分别与不同的亲核试剂反应, 有效地合成了不同取代的新型稠合噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮衍生物。所得化合物的结构由 ¹H NMR, IR, MS 和元素分析所确证。初步的体外抗肿瘤活性测试, 结果显示目标化合物具有抑制肿瘤细胞的生长, 其中 **5d** 对口腔肿瘤细胞 KB2IC₅₀ 值为 19.0 μmol/L, 表现出潜在的抗肿瘤活性。

关键词 氮杂 Wittig 反应; 噻吩并嘧啶酮; 合成; 抗肿瘤活性

Synthesis and Antitumor Activity of Some Novel 5,6,7,8-Tetrahydrobenzo-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one DerivativesWang, Hongmei^a Guo, Shubing^b Hu, Yanggen^{*,a,c} Zeng, Xiaohua^a Yang, Guangyi^{*,a,c}^(a) Hubei Key Laboratory of Wudang Local Chinese Medicine Research and Institute of Medicinal Chemistry, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000)^(b) The Library of Hubei University of Medicine, Shiyan 442000)^(c) Department of Pharmacy, Taihe Hospital of Hubei University of Medicine, Shiyan 442000)

Abstract The aza-Wittig reaction of iminophosphorane **2** with alkyl isocyanates gave carbodiimides **3**, which were allowed to react with various nucleophilic reagents under mild condition in satisfactory yields to prepare a novel series of 5,6,7,8-tetrahydrobenzothieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one derivatives. The structures of these compounds were confirmed by ¹H NMR, IR, MS and elemental analysis. The *in vitro* antitumor activities of compounds were analyzed with 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromide (MTT) standard method, **5d** stood out as the most potent showing an IC₅₀ of 19.0 μmol/L against human tumor cell lines (KB).

Keywords aza-Wittig reaction; thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-ones; synthesis; antitumor

噻吩并嘧啶衍生物是一类具有良好的生物活性和药理活性的杂环化合物, 早在 20 世纪 70 年代就备受人们的注意。许多噻吩并嘧啶酮的衍生物具有杀菌、抗滤过性病原体、抗惊厥及除草等活性, 有些作为镇定剂^[1,2]。如 2-烷氧基或 2-烷基取代的噻吩并嘧啶酮衍生物具有良好的杀菌和抗菌活性^[3]。最近研究表明一些噻吩并嘧啶衍生物通过抑制不同的蛋白激酶表现出潜在的抗肿瘤活性(图 1)^[4~6], 如吗啡啉取代的噻吩并嘧啶(GDC-

0941)是一种有效的 PI3K 激酶抑制剂; 化合物 **I** 和 **II** 是潜在的 EGFR 抑制剂, 对多种肿瘤细胞的生长都表现出一定的抑制作用。

氮杂 Wittig 反应因其具有反应原料易得、反应条件温和、反应选择性好等特点, 已成为一种合成氮杂环的有效手段^[7~11]。我们课题组已报道应用 aza-Wittig 反应, 以简易的操作方法, 有效地合成了 3-芳基取代的 5,6,7,8-四氢苯并噻吩[2,3-*d*]并嘧啶酮衍生物^[12]。在此基

* E-mail: huyg@hbmhu.edu.cn, ygy999@163.com.

Received October 24, 2014; revised December 15, 2015; published online January 5, 2015

Project supported by the Natural Science Foundation of Hubei Province (No. 2011CDC006), the Fund of Hubei 2011 Cooperative Innovation Center (No. 2011JH-2014CXTT07) and the Science and Technology Innovation team Project of Hubei University of Medicine (Nos. 2011CXX03, 2009QDJ15, 2014XKJSXJ06).

湖北自然科学基金(No. 2011CDC006)、湖北省 2011 协同创新中心基金(No. 2011JH-2014CXTT07)和湖北医药学院优秀中青年科技创新团队研究(Nos. 2011CXX03, 2009QDJ15, 2014XKJSXJ06)资助项目。

图1 具有潜在抗肿瘤活性的噻吩并嘧啶衍生物

Figure 1 A number of thienopyrimidinones were reported as anticancer agents

基础上, 我们进一步探讨 aza-Wittig 反应的应用, 以简易的操作方法, 有效地合成新型的 3-烷基取代的 5,6,7,8-四氢苯并噻吩[2,3-*d*]并嘧啶酮衍生物, 初步筛选了其抗肿瘤活性。

参考文献[13]方法, 合成中间体膦亚胺 **2**。合成路线见 Scheme 1。

图式1 膦亚胺 **2** 的合成

Scheme 1 Preparation of iminophosphorane **2**

膦亚胺 **2** 与烷基异氰酸酯反应, 得到的碳二亚胺 **3** 与仲胺反应, 生成类胍中间体 **4**, **4** 经醇钠催化关环, 即得到 2-二烷基氨基-5,6,7,8-四氢苯并噻吩并嘧啶酮(**5**)。 **3** 与醇及相应醇钠反应, 直接得到 2-烷氧基-5,6,7,8-四氢苯并噻吩[2,3-*d*]并嘧啶酮(**6**); **3** 与酚在无水碳酸钾催化下反应, 制备了 2-芳氧基-5,6,7,8-四氢苯并噻吩[2,3-*d*]并嘧啶酮(**7**)。该方法原料易得、条件温和、收率较高。合成路线见 Scheme 2, 化合物见表 1。

1 结果与讨论

1.1 反应条件

参考文献[14]方法, 在乙醇溶液中, 等物质的量的

图式2 5,6,7,8-四氢苯并噻吩并嘧啶酮衍生物 **5**、**6** 和 **7** 的合成

Scheme 2 Preparation of 5,6,7,8-tetrahydrobenzothieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one **5**, **6** and **7**

表1 5,6,7,8-四氢苯并噻吩并嘧啶酮衍生物 **5**、**6** 和 **7** 的制备
Table 1 Preparation of 5,6,7,8-tetrahydrobenzothieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one **5**, **6** and **7**

Compd.	R	R ¹ R ² (R ¹ or Ar ¹)
5a	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	
5b	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH(CH ₃) ₂
5c		CH(CH ₃) ₂
5d^a		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
6a	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₃
6b^a	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃
6c	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
6d	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃
6e	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃
6f	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
7a	CH(CH ₃) ₂	
7b	CH(CH ₃) ₂	
7c	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	

续表

Compd.	R	R ¹ R ² (R ¹ or Ar ¹)
7d	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	
7e	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	
7f	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	

^a 已知化合物^[13].

氰乙酸乙酯和环己酮在二乙胺催化下, 制备 2-氨基-4,5,6,7-四氢苯并噻吩-3-甲酸乙酯(**1**), **1** 进一步和三苯基膦和六氯乙烷、三乙胺反应制备了膦亚胺 **2**.

在 40~50 °C 条件, 用干燥氮气保护, 膦亚胺 **2** 和烷基异氰酸酯反应生成碳二亚胺 **3**. 碳二亚胺 **3** 与胺反应, 生成脒中间体 **4**, **4** 在乙醇钠作用下得到化合物 **5**; 碳二亚胺 **3** 与酚反应, 在碳酸钾催化下, 直接关环生成化合物 **6**; 碳二亚胺 **3** 直接与醇及相应醇钠反应得到化合物 **7**. 值得关注的是碳二亚胺 **3** 与伯胺(如苄胺)的反应, 理论上应该有两种产物 **5d** 和 **5d'** (Scheme 3), 但是采用仲胺相同方法, 仅得到一种关环产物. **5d** 的形成, 根据脒中间体在乙醇钠催化作用下, 取代基空间位阻和氨基亲核性的作用, 自发地发生关环反应, 结果选择性是唯一的.

图式 3 5,6,7,8-四氢苯并噻吩并嘧啶酮(**5d**)的合成

Scheme 3 Preparation of 5,6,7,8-tetrahydrobenzothieno[2,3-*d*]-pyrimidin-4(3*H*)-one (**5d**)

1.2 目标化合物 5、6 和 7 的波谱特征

目标化合物 **5**、**6** 和 **7** 的结构经过 IR、¹H NMR, EI-MS 和元素分析确认. 在该系列化合物的 ¹H NMR 中, 化合物 **5**、**6** 和 **7** 中 5,6,7,8-碳环上氢的化学位移在 δ 1.60~2.98 之间呈现出多重峰. 例如化合物 **5d** 的 ¹H

NMR 中苄基亚甲基的化学位移在 δ 5.25 显示单峰, 丁胺基的 NH 和 NCH₂ 分别在 δ 4.37, 3.31 处显示一单峰和三重峰, 其它各氢原子的化学位移都与 ¹H NMR 谱图中一一对应. 在 IR 谱图中, 目标化合物 **5**、**6** 和 **7** 嘧啶酮 C=O 的强伸缩振动特征吸收峰都处在 1685 cm⁻¹ 左右. 在 MS 谱图中, 目标化合物都有较强的分子离子峰, 主要碎片离子峰都与预期的目标分子结构相吻合. 此外为了能够更清楚地确认此类化合物的结构, 前期我们对化合物 **5d** 和 **6b** 等都有相应的晶体结构研究^[13].

1.3 化合物 4 和 5 的抗肿瘤活性

1.3.1 细胞培养

口腔癌和肝癌、卵巢癌细胞株(KB and HepG2, OVCAR3)用 RPMI-1640 培养液于 CO₂ 孵箱中 37 °C、5% CO₂ 饱和湿度下培养. 贴壁细胞用 0.25% 胰蛋白酶消化传代.

1.3.2 MTT 比色法

将处于对数生长期的细胞制成单细胞悬液, 调整细胞浓度为 5×10⁴ 个/mL, 接种于 96 孔培养板, 每孔接种 100 μ L, 每孔加入不同浓度的药物 100 μ L 受试药, 使初步筛选的药物终浓度分别为 5.0、20.0、50.0、100 μ mol/L, 另设阴性对照组(不加药)和阳性对照(顺铂), 每组均设 4 个复孔, 培养 24 h, 吸弃上清后加噻唑蓝(MTT) (5 mg/mL) 100 μ L, 弃去上清液, 加二甲基亚砜(DMSO) 100 μ L, 在平板摇床上摇匀, 用全自动酶联免疫检测仪于 495 nm 波长处测定吸光度(OD)值, 求出 IC₅₀. 整个试验操作都在湖北医药学院第三附属医院药学研究所完成.

$$\text{抑制率}/\% = [A_{495}(\text{阴性对照}) - A_{495}(\text{加药组})] / A_{495}(\text{阴性对照}) \times 100\%$$

1.3.3 结果

实验数据以 $\chi \pm s$ 表示, 数据分析采用 SPSS10.0 统计软件进行. 用 Origin 软件, 通过半对数拟合直线求 IC₅₀ 值. 结果显示化合物 **4** 和 **5** 对不同的肿瘤细胞口腔癌和肝癌、卵巢癌细胞株(KB 和 HepG2, OVCAR3)具有一定的抑制作用(表 2).

2 结论

我们应用 aza-Wittig 反应, 在温和的条件下, 采用易得的原料, 以简单的操作方法, 有效地合成新型的多取代的 5,6,7,8-四氢苯并噻吩[2,3-*d*]并嘧啶酮衍生物. 通过体外药物活性试验, 测定了化合物分别对口腔癌和肝癌、卵巢癌细胞株(KB and HepG2, OVCAR3)生长的抑制活性, 结果显示该类化合物具有潜在的抗肿瘤活性, 如化合物 **5d** 对口腔癌细细胞 KB 的 IC₅₀ 值为 19.1

表2 5,6,7,8-四氢苯并噻吩并嘧啶酮衍生物 5、6 和 7 的抗肿瘤活性^a

Table 2 Antitumor activities of 5,6,7,8-tetrahydrobenzothieno-[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-ones 5, 6 and 7

Entry	Compd.	IC ₅₀ /(μmol·L ⁻¹)		
		KB	HepG2	OVCAR ³
1	5a	89.1	>100	96.4
2	5b	33.7	53.1	33.3
3	5c	78.6	40.6	59.8
4	5d	19.0	>100	48.6
5	6a	30<IC ₅₀ <100	40.6	47.6
6	6b	>100	51.5	64.1
7	6c	>100	>100	62.5
8	6d	>100	>100	>100
9	6e	>100	>100	>100
10	6f	>100	>100	>100
11	7a	27.1	99.0	>100
12	7b	84.5	>100	>100
13	7c	34.2	>100	46.9
14	7d	77.8	>100	>100
15	7e	82.2	>100	22.7
16	7f	>100	>100	73.1
对照	顺铂	—	—	36.3

^a “—”表示未做阳性对照试验。

μmol/L, 此研究进一步扩展了 aza-Wittig 反应的应用, 同时为抗肿瘤药物的研究奠定了一定的研究基础。

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 X4 型熔点仪测定, 温度计未经校正; 红外以 Perkin. Elemer PE-983 红外光谱仪测定; NMR 用 Varian Mercury 400 型 400 MHz 核磁共振仪测定, TMS 为内标; MS 使用 FinniganTrace 质谱仪测定; 元素分析使用 Vario EL III 元素分析仪测定。所用试剂为国产(或进口)化学纯或分析纯。

3.2 实验方法

用干燥氮气保护, 膦亚胺 2^[15] (3 mmol)的二氯甲烷溶液加入等物质的量的烷基异氰酸酯, 在 40~50 °C 反应 8~10 h, 减压脱去大部分溶剂, 加入 *V*(乙醚): *V*(石油醚)=1:2 (15~20 mL)的混合溶液, 过滤以除去三苯基膦, 滤液在减压条件下脱去溶剂即得碳二亚胺 3。3 无需进一步纯化, 可直接进行下一步操作。将所得碳二亚胺 3 溶于二氯甲烷(15 mL)中, 滴加相应的仲胺(3 mmol), 在室温下反应 1 h, 所得到的类脒中间体 4 无需进一步纯化, 可直接进行下一步操作。脱去所得中间体 4 的溶剂, 加入无水乙醇(10 mL)和几滴乙醇钠的无水乙醇溶液, 在室温下反应 10 h, 减压蒸去溶剂, 残余物以乙醇或二氯甲烷/石油醚重结晶, 得 2-二烷基基-3-烷基-5,6,7,8-四氢苯并噻吩[2,3-*d*]并嘧啶酮衍生物 5a~5c。

2-吗啉-3-丁基-5,6,7,8-四氢苯并噻吩并嘧啶酮(5a): 白色固体(0.7 g, 70%)。m.p. 118~119 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 4.08 (t, *J*=7.2 Hz, 2H, NCH₂), 3.84 (t, *J*=4.8 Hz, 4H, 2×CH₂), 3.14 (t, *J*=4.8 Hz, 4H, 2×CH₂), 3.00~2.73 (m, 4H, 2CH₂), 1.87~1.70 (m, 6H, 3×CH₂), 1.38~1.31 (m, 2H, CH₂), 0.95 (t, *J*=7.2 Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 13.8, 20.3, 22.4, 23.1, 25.2, 25.6, 30.7, 43.9, 51.2, 66.5, 119.5, 131.3, 131.4, 155.5, 159.9, 161.9; IR (KBr) ν: 1667 (C=O) cm⁻¹; MS *m/z* (%): 347 (M⁺, 100), 290 (23), 260 (16), 55 (14). Anal. calcd for C₁₈H₂₅N₃O₂S: C 62.22, H 7.25, N 12.09; found C 62.09, H 7.23, N 12.15.

2-异丙氨基-3-丁基-5,6,7,8-四氢苯并噻吩并嘧啶酮(5b): 白色固体(0.58 g, 61%)。m.p. 83~84 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 4.29~4.26 (m, 2H, NH and CH), 3.93 (t, *J*=7.6 Hz, 2H, NCH₂), 2.94~2.65 (m, 4H, 2×CH₂), 1.85~1.60 (m, 6H, 3×CH₂), 1.48~1.40 (m, 2H, CH₂), 0.98 (t, *J*=7.2 Hz, 3H, CH₃); IR (KBr) ν: 3367 (N—H), 1652 (C=O) cm⁻¹; MS *m/z* (%): 320 (M⁺+1, 100), 302 (14), 264 (28), 248 (22), 43 (87). Anal. calcd for C₁₇H₂₅N₃OS: C 63.91, H 7.89, N 13.15; found C 63.71, H 7.93, N 13.34.

2-异丙氨基-3-苄基-5,6,7,8-四氢苯并噻吩并嘧啶酮(5c): 白色固体(0.76 g, 72%)。m.p. 101~102 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.37~7.23 (m, 5H, Ar-H), 5.24 (s, 2H, NCH₂), 4.21 (d, *J*=6.8 Hz, 1H, NH), 4.12~4.07 (m, 1H, NCH), 3.00~2.67 (m, 4H, 2×CH₂), 1.87~1.82 (m, 4H, 2×CH₂), 1.02 (d, *J*=6.4 Hz, 6H, 2×CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 22.5, 22.6, 23.3, 25.0, 25.7, 43.7, 43.8, 114.2, 126.6, 127.0, 128.2, 129.3, 131.1, 135.4, 150.1, 159.0, 165.2; IR (KBr) ν: 3349 (N—H), 1652 (C=O) cm⁻¹; MS *m/z* (%): 353 (M⁺, 38), 262 (3), 91 (100), 43 (40). Anal. calcd for C₂₀H₂₃N₃OS: C 67.96, H 6.56, N 11.89; found C 67.82, H 6.51, N 11.97.

3.2.1 2-烷氧基-3-烷基-5,6,7,8-四氢苯并噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)酮(6a, 6c~6f)的合成

将所得碳二亚胺 3 (3 mmol)加入醇和相应醇的等物质的量的醇钠溶液 5 mL, 室温反应 5~6 h (TLC 监控反应过程), 反应完成后用乙醇和二氯甲烷 15 mL (*V*:*V*=1:1)重结晶, 以较高的产率得到 2-烷氧基-3-烷基-5,6,7,8-四氢苯并噻吩[2,3-*d*]并嘧啶酮衍生物 6a 和 6c~6f。

2-乙氧基-3-异丙基-5,6,7,8-四氢苯并噻吩并嘧啶酮(6a): 白色固体(0.66 g, 76%)。m.p. 89~91 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.36 (t, *J*=7.2, 3H, CH₃); 1.48~

1.52 (d, $J=6.8$ Hz, 6H, $2\times\text{CH}_3$), 1.79~1.88 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 2.94~2.68 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 4.45~4.51 (m, 2H, OCH_2), 5.54 (bs, 1H, NCH); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 14.2, 20.1, 22.4, 23.1, 25.0, 25.6, 44.3, 64.5, 117.6, 129.3, 131.3, 153.8, 159.2, 161.7; IR (KBr) ν : 1681 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} ; MS m/z (%): 292 (M^+ , 100), 249 (21), 221 (41), 179 (38), 151 (11). Anal. calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C 61.62, H 6.89, N 9.58; found C 61.54, H 6.77, N 9.44.

2-丁氧基-3-异丙基-5,6,7,8-四氢苯并噻吩并嘧啶酮 (**6c**): 白色固体(0.68 g, 72%). m.p. 66~67 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0.99 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_3), 1.46 (d, $J=6.8$ Hz, 6H, $2\times\text{CH}_3$), 1.65~1.86 (m, 8H, $4\times\text{CH}_2$), 2.70~2.96 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 4.42 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, OCH_2), 5.54 (bs, 1H, NCH); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 13.8, 19.4, 20.1, 22.4, 23.2, 25.1, 30.6, 44.3, 68.6, 117.5, 129.3, 131.3, 154.0, 159.2, 161.7; IR (KBr) ν : 1685 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} ; MS m/z (%): 320 (M^+ , 100), 264 (91), 222 (98), 193 (15), 178 (52), 57 (4). Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C 63.72, H 7.55, N 8.74; found C 63.84, H 7.43, N 8.62.

2-乙氧基-3-丁基-5,6,7,8-四氢苯并噻吩并嘧啶酮 (**6d**): 白色固体(0.74 g, 80%). m.p. 77~78 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0.95 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_3), 1.35~1.44 (m, 5H, CH_2CH_3), 1.62~1.65 (m, 2H, CH_2), 1.80~1.87 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 2.69~2.98 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 4.02 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, NCH_2), 4.49 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, OCH_2); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 13.8, 14.3, 20.2, 22.4, 23.2, 25.0, 25.5, 30.4, 40.9, 64.7, 117.4, 129.3, 131.2, 153.3, 158.9, 161.9; IR (KBr) ν : 1683 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} ; MS m/z (%): 306 (M^+ , 100), 291 (10), 278 (7), 250 (24), 222 (18), 206 (20), 178 (23), 151 (16), 57 (36), 43 (76). Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C 62.71, H 7.24, N 9.14; found C 62.43, H 7.13, N 9.02.

2-丙氧基-3-丁基-5,6,7,8-四氢苯并噻吩并嘧啶酮 (**6e**): 白色固体(0.72 g, 75%). m.p. 41~43 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0.95 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_3), 1.05 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_3), 1.38 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, CH_2), 1.62~1.65 (m, 2H, CH_2), 1.80~1.87 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 2.69~2.98 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 4.01~4.05 (m, 2H, NCH_2), 4.37 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, OCH_2); IR (KBr) ν : 1685 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} ; MS m/z (%): 320 (M^+ , 95), 278 (75), 261 (66), 222 (100), 206 (56), 194 (40), 179 (97), 151 (85), 57 (18), 43 (59). Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C 63.72, H 7.55, N 8.74; found C 63.54, H 7.47, N 8.56.

2-丁氧基-3-丁基-5,6,7,8-四氢苯并噻吩并嘧啶酮 (**6f**): 白色固体(0.71 g, 70%). m.p. 61~62 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR

(CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0.93~1.00 (m, 6H, $2\times\text{CH}_3$), 1.36~1.41 (m, 2H, CH_2), 1.46~1.51 (m, 2H, CH_2), 1.61~1.65 (m, 2H, CH_2), 1.76~1.87 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 2.69~2.98 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 4.02 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, NCH_2), 4.41 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, OCH_2); IR (KBr) ν : 1689 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} ; MS m/z (%): 334 (M^+ , 100), 278 (73), 261 (53), 222 (70), 206 (41), 179 (94), 57 (18), 41 (42). Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C 64.64, H 7.84, N 8.38; found C 64.72, H 7.72, N 8.22.

3.2.2 2-芳氧基-3-烷基-5,6,7,8-四氢苯并噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)酮(**7a**~**7f**)的合成

在碳二亚胺 **3** (3 mmol)的乙腈溶液中, 加入稍过量的酚(3.5 mmol)和无水碳酸钾(1.5 mmol)固体, 加热到 50~60 $^{\circ}\text{C}$ 反应 10~12 h (TLC 监控反应过程). 反应完成后用乙醇和二氯甲烷 15 mL ($V:V=1:1$)重结晶进行纯化, 以 70%~84%的产率得到 **7a**~**7f**.

2-(2,4-二氯-苯氧基)-3-异丙基-5,6,7,8-四氢苯并噻吩并嘧啶酮(**7a**): 白色固体(1.10 g, 84%). m.p. 165~167 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.61 (d, $J=6.8$ Hz, 6H, $2\times\text{CH}_3$), 1.82~1.83 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 2.68~2.98 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 5.63 (bs, 1H, NCH), 7.17~7.51 (m, 3H, Ar-H); IR (KBr) ν : 1687 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} ; MS m/z (%): 410 (M^+ , 46), 408 (100), 366 (56), 331 (82), 323 (15), 303 (19), 288 (85), 205 (13), 43 (26). Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C 55.75, H 4.43, N 6.84; found C 55.56, H 4.52, N 6.72.

2-(2,6-二氯-4-甲基-苯氧基)-3-异丙基-5,6,7,8-四氢苯并噻吩并嘧啶酮(**7b**): 白色固体(1.00 g, 82%). m.p. 237~239 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.61 (d, $J=7.2$ Hz, 6H, $2\times\text{CH}_3$), 1.82~1.83 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 2.21 (s, 3H, Ar- CH_3), 2.66~3.00 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 5.67 (bs, 1H, NCH), 7.19~7.34 (m, 2H, Ar-H); IR (KBr) ν : 1680 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} ; MS m/z (%): 425 (M^+ , 46), 422 (79), 379 (21), 345 (79), 317 (14), 302 (100), 258 (14), 222 (7), 43 (22). Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C 56.74, H 4.76, N 6.62; found C 56.54, H 4.84, N 6.52.

2-(4-甲基-苯氧基)-3-丁基-5,6,7,8-四氢苯并噻吩并嘧啶酮(**7c**): 白色固体(0.88 g, 80%). m.p. 98~100 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0.97 (t, $J=4.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.37~1.53 (m, 2H, CH_2), 1.65~1.87 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 2.39 (s, 3H, Ar- CH_3), 2.66~3.00 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 4.20 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, NCH_2), 7.06~7.24 (m, 4H, Ar-H); IR (KBr) ν : 1677 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} ; MS m/z (%): 368 (M^+ , 82), 351 (17), 311 (32), 269 (100), 204 (53), 176 (22), 91 (70), 77 (48), 64 (42), 57 (29). Anal. calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C

68.45, H 6.56, N 7.60; found C 68.54, H 6.43, N 7.53.

2-(2,4-二氯-苯氧基)-3-丁基-5,6,7,8-四氢苯并噻吩并嘧啶酮(**7d**): 白色固体(1.00 g, 83%). m.p. 165~167 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0.98 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_3), 1.43~1.49 (m, 2H, CH_2), 1.78~1.83 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 2.67~3.00 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 4.22 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, NCH_2), 7.22~7.55 (m, 3H, Ar-H); IR (KBr) ν : 1689 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} ; MS m/z (%): 422 (M^+ , 100), 405 (30), 387 (15), 365 (18), 331 (58), 288 (75), 261 (32), 205 (19), 57 (6). Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C 55.75, H 4.43, N 6.84; found C 55.56, H 4.52, N 6.72.

2-(2,6-二氯-4-甲基-苯氧基)-3-丁基-5,6,7,8-四氢苯并噻吩并嘧啶酮(**7e**): 白色固体(1.00 g, 80%). m.p. 178~179 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0.9 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_3), 1.45~1.49 (m, 2H, CH_2), 1.76~1.84 (m, 4H, $3\times\text{CH}_2$), 2.21 (s, 3H, Ar- CH_3), 2.69~2.99 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 4.22 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, NCH_2), 7.20~7.33 (m, 2H, Ar-H); IR (KBr) ν : 1683 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} ; MS m/z (%): 436 (M^+ , 99), 419 (42), 380 (61), 345 (91), 317 (20), 302 (100), 162 (15), 77 (5), 57 (6) cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C 57.67, H 5.07, N 6.40; found C 57.54, H 4.99, N 6.46.

2-(4-氯-苯氧基)-3-丁基-5,6,7,8-四氢苯并噻吩并嘧啶酮(**7f**): 白色固体(0.97 g, 86%). m.p. 127 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0.98 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_3), 1.42~1.48 (m, 2H, CH_2), 1.74~1.84 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 2.69~3.00 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 4.19 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, NCH_2), 7.13~7.42 (m, 4H, Ar-H); IR (KBr) ν : 1685 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} ; MS m/z (%): 388 (M^+ , 100), 371 (29), 331 (18), 288 (31), 261 (39), 254 (60), 205 (13), 57 (4). Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$: C 60.87, H 5.11, N 7.47; found C 60.56, H 5.17, N 7.32.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 5, 6, 7 的核

磁共振氢谱、碳谱. 这些材料可以免费从本刊网站 (<http://sioc-journal.cn/>) 上下载.

References

- [1] (a) Walter, H. *WO* 99/14202, **1999** [*Chem. Abstr.* **1999**, 130, 252368k].
(b) Walter, H. *WO* 0034286, **2000** [*Chem. Abstr.* **2000**, 133, 30738d].
- [2] (a) Demirayak, S.; Mohsen, U. A. *Heterocycl. Chem.* **2001**, 38, 507.
(b) Santagati, A.; Santagati, M.; Modica, M. *Heterocycles* **1993**, 36, 1315.
- [3] Jennings, L. D.; Kincaid, S. L.; Wang, Y. D.; Krishnamurthy, G.; Beyer, C. F.; McGinnis, J. P.; Miranda, M.; Discifani, C. M.; Rabindran, S. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 4731.
- [4] Duval, E.; Case, A.; Stein, R. L.; Cuny, G. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 1885.
- [5] Perspicace, E.; Jouan-Hureau, V.; Ragno, R.; Ballante, F.; Sartini, S.; La Motta, C.; Da Settimo, F.; Chen, B.; Kirsch, G.; Schneider, S.; Faivr, B.; Hesse, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 63, 765.
- [6] Wu, C.-H.; Coumar, M. S.; Chu, C.-Y.; Lin, W.-H.; Chen, Y.-R.; Chen, C.-T.; Shiao, H.-Y.; Rafi, S.; Wang, S.-Y.; Hsu, H.; Chen, C.-H.; Chang, C.-Y.; Chang, T.-Y.; Lien, T.-W.; Fang, M.-Y.; Yeh, T.-K.; Hsieh, S.-H.; Hsu, J. T.-A.; Liao, C.-C.; Chao, Y.-S.; Hsieh, H.-P. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 7316.
- [7] Zeng, G.; Zheng, P. *Acta Chim. Sinica* **2012**, 70(6), 759.
- [8] Hu, Y.-G.; Wang, Y.; Du, S.-M.; Chen, X.-B.; Ding, M.-W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 6188.
- [9] Hu, Y. G.; Lu, M. Y.; Song, H. L.; Ding, M. W. *Chin. J. Org. Chem.* **2005**, 25, 295 (in Chinese).
(胡扬根, 吕茂云, 宋鹤丽, 丁明武, 有机化学, **2005**, 25, 295.)
- [10] Hu, Y. G.; Gao, H.-T.; Wang, G.; Wang, Y.; Qu, Y. N.; Xu, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, 32, 1468 (in Chinese).
(胡扬根, 高海涛, 王刚, 王燕, 屈永年, 徐靖, 有机化学, **2012**, 32, 1468.)
- [11] Hu, Y.-G.; Xu, J.; Chen, X.-B.; Qu, Y.-N. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, 29, 1853 (in Chinese).
(胡扬根, 徐靖, 陈小保, 屈永年, 有机化学, **2009**, 29, 1853.)
- [12] Ding, M.-W.; Yang, S.-J.; Zhu, J. *Synthesis* **2004**, 75.
- [13] (a) Zeng, X.-H.; Wang, H.-M.; Cui, Z.-P.; Ding, M.-W.; He, H.-W. *Acta Crystallogr.* **2006**, E62, o228.
(b) Zeng, X.-H.; Yuan, J.-Z.; Huang, N.-Y.; Ding, M.-W.; He, H.-W. *Acta Crystallogr.* **2005**, E61, o4336.
- [14] Ding, M. W.; Huang, N. Y.; He, H. W. *Synthesis* **2005**, 1601.

(Qin, X.)