4-[二(4-氟苯基)甲基]哌嗪-1-二硫代甲酸酯衍生物的合成及
抗肿瘤活性研究

邓杰 李爱暖 李清寒* 丁勇 杨学军 陈峰

(西南民族大学化学与环境保护工程学院 成都 610041)

摘要 以 1-[二(4-氟苯)甲基]哌嗪、溴代物及二硫化碳为原料, 在 K_3PO_4 催化下, 经一步反应合成了 13 个新的 4-[二(4-氟苯)甲基]哌嗪-1-二硫代甲酸酯衍生物, 其结构均经红外、高分辨率质谱、核磁共振氢谱所确证. 并进行了体外抗肿瘤活性测试和抑菌活性测试. 结果表明, 有 12 个化合物对 CDC25B 具有抑制作用, 其抑制率最高可达 99%; 有 3 个化合物对白血病 HL-60 肿瘤细胞具有抑制作用, 其抑制率最高可达 54.59%.

关键词 1-[二(4-氟苯)甲基]哌嗪; 二硫代甲酸酯; 有机合成; 抗肿瘤活性

Synthesis and Antitumor Activities of Alkyl 4-(Bis(4-fluorophenyl)-methyl)piperazine-1-carbodithioate Derivatives

Deng, Jie Li, Ainuan Li, Qinghan* Ding, Yong Yang, Xuejun Chen, Feng

(College of Chemistry and Environmental Protection Engineering, Southwest University for Nationalities, Chengdu 610041)

Abstract Thirteen new alkyl 4-(bis(4-fluorophenyl)methyl)piperazine-1-carbodithioate derivatives were synthesized with 1-(bis(4-fluorophenyl)methyl)piperazine, substituted benzyl or alkyl bromide and methane-dithione as starting material in the presence of K_3PO_4 . Their structures were determined by IR, MS and 1H NMR. Preliminary bioassay indicated that twelve compounds exhibited good activities against CDC25B (the inhibition rates up to 99% at the concentration of 20 $\mu g/mL$), three compounds exhibited a certain degree against Leukemia HL-60 cell (the inhibition rates up to 54.59% at the concentration of 40 $\mu mol/L$).

Keywords 1-(bis(4-fluorophenyl)methyl)piperazine; carbodithioate; organic synthesis; antitumor activity

二硫代氨基甲酸酯衍生物是一类非常重要的有机化合物, 在医药、农药上有广泛的应用, 大量研究表明该类化合物具有广泛的生物活性和药理特征, 如有抗菌^[1,2]、抗病毒^[3]、抗肿瘤^[4-6]及酶抑制剂^[5]的作用, 同时还可用于多肽合成中的保护基^[7]、固相有机合成的连接剂^[8,9]、硫化剂^[10]及光引发剂^[11]等, 因而以二硫代氨基甲酸酯为先导结构进行新药开发与研究是一个非常活跃的领域^[12-14]. 因此, 对于该类化合物的合成及生物活性研究引起了广大药物化学家的极大兴趣. 目前已经合成了多种结构的二硫代氨基甲酸酯衍生物, 并测试了它们的多种生物活性. 为了筛选新型具有高效生物活性的药物, 合成具有不同功能团的二硫代氨基甲酸酯衍生物仍

是人们热衷的研究课题.

由于氟原子具有模拟效应、电子效应等特殊性质, 氟原子与含氟基团引入到化合物分子中, 可使化合物的生物活性倍增, 同时使其物理特性得到改善, 比如增大膜的渗透性, 改变疏水功能及在新陈代谢中抗氧化的能力等^[15]. 含氟化合物的生物化学研究已成为有机氟化学和药物化学的重要研究领域^[16-19]. 虽然人们熟知 1-[二(4-氟苯)甲基]哌嗪是一种非常重要的药物中间体, 其衍生物具有抗氧化剂、钙拮抗剂和抗肿瘤等重要的生物活性^[20,21], 但是对于含 1-[二(4-氟苯)甲基]哌嗪功能基的二硫代氨基甲酸酯衍生物的合成及抗肿瘤活性研究则罕见报道. 鉴于不同活性的基团在同一分子中聚集能

* E-mail: lqhchem@163.com

Received April 18, 2016; revised July 19, 2016; published online August 21, 2016.

Project supported by the Sichuan Provincial Department of Science and Technology (No. 2015NZ0033) and the Southwest University for Nationalities Students Innovation and Entrepreneurship Training (No. S201510656121).

四川省科技厅科技支撑计划(No. 2015NZ0033)和西南民族大学大学生创新创业训练基金(No. S201510656121)资助项目.

明显改善化合物的生物活性这一特性, 本文在已有研究的基础上^[5,6,22], 应用活性亚结构拼接原理, 将 1-[2-(4-氟苯)甲基]哌嗪基团引入到二硫代氨基甲酸酯化合物中, 设计合成了系列 1-[4-二(4-氟苯)甲基]哌嗪二硫代氨基甲酸酯类化合物, 以期从中筛选得到具有显著生物活性和应用前景的化合物. 合成路线见 Eq. 1.

3a: R = C₆H₅; **3b:** R = 3-CH₃C₆H₄; **3c:** R = 4-CH₃C₆H₄;
3d: R = 4-NO₂C₆H₄; **3e:** R = 4-ClC₆H₄; **3f:** R = 3-F₂C₆H₃;
3g: R = 4-F₂C₆H₃; **3h:** R = 4-CF₃C₆H₄; **3i:** R = 2,4-F₂C₆H₃;
3j: R = 3,4-Cl₂C₆H₃; **3k:** R = COOC₂H₅; **3l:** R = (CH₂)₂CH₃;
3m: R = (CH₂)₄CH₃

1 结果与讨论

1.1 取代苄溴对目标物制备的影响

1-[4-二(4-氟苯)甲基]哌嗪与二硫化碳及取代苄溴的反应过程是一类典型的亲核加成-取代反应(Scheme 1), 因此, 取代苄溴的结构对产物的合成有较大的影响. 实验结果表明: 当取代苄溴的苯环上连有吸电子基团如 NO₂ 和卤素(X)时, 能使硫羰基碳原子上的亲(正)电性增强, 有利于亲核试剂的进攻, 反应容易进行, 收率高, 如化合物 **3f** 的收率可达 74.0%. 当取代苄溴的苯环上连有供电子基团如 CH₃ 时, 反应不容易进行, 收率相对较低, 如化合物 **3b** 和 **3c** 的收率分别为 51.0% 和 54.0%. 当使用溴乙酸乙酯或溴代烷进行取代反应时, 其反应速度相对于取代苄溴慢很多, 目标产物的收率也较低, 化合物 **3k** 和 **3m** 的收率仅为 32.0% 和 38.0%. 这可能是受到空间位阻和溴原子难以离去的因素所致.

1.2 目标化合物的抗肿瘤活性

抗肿瘤活性采用测试化合物对细胞周期分裂蛋白 25B (CDC25B) 的抑制率进行初步评价, 然后再测试化合物对白血病 HL-60 及肺癌 A-549 肿瘤细胞的抑制率.

1.2.1 对细胞周期分裂蛋白 25B 的抑制活性

采用荧光底物邻甲基荧光磷酸酯(OMFP), 经 CDC25B 去磷酸化后得到的产物邻甲基荧光素(OMF)在被 485 nm 激发光激发后可发射出波长为 535 nm 的可检测的荧光信号, 从而观察酶的活性变化以及化合物对其的抑制情况. 实验中 CDC25B 所采用的阳性参照化合物为 Na₃VO₄, 阴性参照物为二甲亚砜(DMSO). 测试结果如表 1 所示, 除化合物 **3h** 外, 化合物 **3a~3g** 以及 **3i~3m** 均显示出中等至优异的抗 CDC25B 活性, 其抑制率

为 59.45%~99.31%, IC₅₀ 为 7.67~20.87 μg/mL, 其中化合物 **3b**, **3d**, **3e**, **3g** 及 **3j~3m** 对 CDC25B 的抑制率都在 93% 以上, IC₅₀ 可达 7.67 μg/mL. 同时可以看出当苯环上连有供电子基和吸电子基时, 目标化合物都能表现出良好的抗 CDC25B 活性, 当苯环上连有吸电子基团如氟、氯和硝基时, 能够增强化合物对 CDC25B 的抑制活性. 应该注意的是, 当硫代氨基甲酸酯的 2 位上连有饱和脂肪烷基时(化合物 **3k~3m**)显示出优良的抗 CDC25B 活性, 这说明在硫代氨基甲酸酯的 2 位上引入取代芳基和饱和脂肪烷基可以增强化合物的抗 CDC25B 活性.

图式 1 可能的反应机理

Scheme 1 Possible reaction mechanism

表 1 化合物 **3a~3m** 对 CDC25B 的抑制活性^a

Table 1 Inhibition rates (*in vitro*) for CDC25B of the compounds **3a~3m**

Compd.	Concentration/ (μg·mL ⁻¹)	Inhibition rate/%	IC ₅₀ / (μg·mL ⁻¹)
3a	20	59.45	20.87
3b	20	99.31	7.67
3c	20	61.11	16.91
3d	20	95.94	10.69
3e	20	94.58	11.96
3f	20	67.90	16.68
3g	20	97.99	9.55
3h	20	13.94	—
3i	20	88.65	17.10
3j	20	98.38	9.77
3k	20	93.03	11.19
3l	20	97.96	10.46
3m	20	97.27	11.34
Na ₃ VO ₄ ^b	1	100	0.55

^a CDC25B: cell division cycle 25 homolog B (*S. pombe*). ^b Reference compound.

1.2.2 对白血病 HL-60 及肺癌 A-549 肿瘤细胞生长的抑制活性

在初步评价化合物对细胞周期分裂蛋白 25B (CDC25B) 的抑制率基础上, 我们采用噻唑兰(MTT)法测试了化合物对白血病 HL-60 及肺癌 A-549 肿瘤细胞的

抑制率和 IC_{50} . 实验中所采用的阳性参照化合物为顺铂和紫杉醇, 阴性参照物为 DMSO, 结果见表 2 所示. 在浓度为 40 $\mu\text{mol/L}$ 时, 化合物 **3d**, **3g** 和 **3j** 对白血病 HL-60 肿瘤细胞生长的抑制率分别为 54.59%, 51.45% 及 50.46%, IC_{50} 分别为 21.23, 26.15 及 28.97 $\mu\text{g/mL}$, 因此具有一定的抗肿瘤活性, 而其余化合物 **3a~3c**, **3e**, **3f**, **3h**, **3i**, **3k~3m** 均没有显示出抗白血病 HL-60 及肺癌 A-549 肿瘤细胞的活性, 这可能与我们所选择的肿瘤细胞模型有限有关. 可以看出当苯环上连有如氟、氯和硝基等吸电子基团时可增强化合物对白血病 HL-60 及肺癌 A-549 肿瘤细胞的抑制活性.

表 2 化合物 **3a~3m** 对白血病 HL-60 及肺癌 A-549 肿瘤细胞的抑制活性^a

Table 2 Inhibition rates for HL-60 and A-549 cell of compounds **3a~3m** in 40 $\mu\text{mol/L}$

Compd.	HL-60 cell		A-549 cell	
	Inhibition/ %	IC_{50} ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	Inhibition/ %	IC_{50} ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)
3a	16.8	—	11.10	—
3b	27.49	—	6.02	—
3c	34.89	—	16.04	—
3d	54.59	21.23	23.64	—
3e	19.77	—	4.96	—
3f	15.58	—	5.00	—
3g	51.45	26.15	14.56	—
3h	8.3	—	26.58	—
3i	3.21	—	2.12	—
3j	50.46	28.97	16.66	—
3k	18.45	—	2.3	—
3l	2.98	—	3.58	—
3m	31.61	—	18.87	—
顺铂 ^b		3.16		26.15
紫杉醇 ^b		<0.008		<0.008

^aInhibition (%)>50% 有抑制作用; — No tested. ^bStandard drug.

2 结论

本文以 1-[二(4-氟苯)甲基]哌嗪、取代苄溴和二硫化碳为原料, 以乙腈作溶剂, 磷酸钾为催化剂, 在室温经加成-取代反应合成了 13 个 1-[4-二(4-氟苯)甲基]哌嗪二硫代氨基甲酸酯类衍生物 **3a~3m**. 体外生物活性测试表明, 在 20 $\mu\text{g/mL}$ 的浓度下, 有 12 个化合物对 CDC25B 的具有抑制作用, 其抑制率为 59.45%~99.31%, IC_{50} 为 20.87~7.67 $\mu\text{g/mL}$; 在 40 $\mu\text{g/mL}$ 的浓度下, 化合物 **3d**, **3g** 和 **3j** 对白血病 HL-60 肿瘤细胞生长具有一定的抑制作用, 其抑制率最高可达 59.45%, IC_{50} 最高可达 21.23 $\mu\text{g/mL}$. 由于测试的模型有限, 尚需在今后的研究中进一步的扩展模型进行抗肿瘤活性研究, 深入探讨其结构与生物活性之间的关系.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

^1H NMR 由 Varian400 MHz 核磁共振仪(Me_4Si 为内标, CDCl_3 为溶剂)测定; 质谱分析由 Finnigan- MAT4510 型质谱仪测定(离子源为 ESI); 高分辨率质谱由 Thermo Scientific LTQ Orbitrap XL 质谱仪测定(离子源为 ESI); FT-IR169 型红外光谱仪(固体用 KBr 压片, 液体用液膜法). 薄层层析硅胶板(TLC)使用 GF-254 硅胶. 柱层析硅胶使用 200~400 目的中性硅胶; 中间体 **1** 按照文献[6]合成. 其它所用试剂均为市售化学纯或分析纯, 除特别注明外, 未经进一步处理.

3.2 目标化合物 **3** 的合成

将化合物 **1** (0.32 g, 1.1 mmol)、二硫化碳(0.114 g, 1.5 mmol)和磷酸钾(0.021 g, 10.0 mol%)加入干燥的反应试管中, 在氮气流下向反应试管中加入无水乙腈(2 mL), 搅拌 15 min, 然后再缓慢滴加取代苄溴或溴代烷烃(1.1 mmol). 加毕, 于室温反应 3~4 h, TLC 跟踪反应进程. 反应完毕后, 加入适量的水及乙酸乙酯, 搅拌 5 min, 分出有机层, 无水 Na_2SO_4 干燥. 过滤, 将溶剂减压蒸出, 得棕黄色油状物, 经柱层析 [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=10:1~15:1] 分离得到目标产物 **3**.

1-[4-二(4-氟苯)甲基]哌嗪二硫代氨基甲酸苄酯(**3a**): 收率 72%. 淡黄色固体, m.p. 76~78 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.29~7.37 (m, 8H, ArH), 6.98~7.02 (m, 5H, ArH), 4.57 (s, 2H, ArCH₂), 4.35 (br, 2H, piperazine), 4.26 (s, 1H, Ar₂CH), 3.93 (br, 2H, piperazine), 2.46 (br, 4H, piperazine); IR (KBr) ν : 3036 (=CH, Ar), 2917 (CH, CH₂), 1608, 1511, 1475, 1430, 1334 (C=C, Ar), 1224 (C=S), 1134 (C—F) cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 455 ($\text{M}^+ + 1$). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_2\text{S}_2$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺ 455.14217, found 455.14218.

1-[4-二(4-氟苯)甲基]哌嗪二硫代氨基甲酸-2-(3-甲基苯)甲酯(**3b**): 收率 51%. 淡黄色固体, m.p. 122~124 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.33~7.36 (m, 4H, ArH), 7.15~7.21 (m, 3H, ArH), 6.97~7.08 (m, 5H, ArH), 4.51 (s, 2H, ArCH₂), 4.34 (br, 2H, piperazine), 4.25 (s, 1H, Ar₂CH), 3.90 (br, 2H, piperazine), 2.44 (br, 4H, piperazine), 2.32 (s, 3H, CH₃); IR (KBr) ν : 3032 (=C—H, Ar), 2934 (C—H, CH₂), 1606, 1511, 1464, 1425, 1367 (C=C, Ar), 1230 (C=S), 1149 (C—F) cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 469 ($\text{M}^+ + 1$). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_2\text{S}_2$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺ 469.15782, found 469.15744.

1-[4-二(4-氟苯)甲基]哌嗪二硫代氨基甲酸-2-(4-甲基苯)甲酯(**3c**): 收率 54%. 淡黄色固体, m.p. 79~81 $^{\circ}\text{C}$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.23~7.34 (m, 6H, ArH), 7.10~7.16 (m, 3H, ArH), 6.95~7.09 (m, 3H, ArH), 4.50 (s, 2H, ArCH_2), 4.32 (br, 2H, piperazine), 4.23 (s, 1H, Ar_2CH), 3.89 (br, 2H, piperazine), 2.43 (br, 4H, piperazine), 2.31 (s, 3H, CH_3); IR (KBr) ν : 3147 ($=\text{C}-\text{H}$, Ar), 2925 ($\text{C}-\text{H}$, CH_2), 1609, 1512, 1473, 1439, 1340 ($\text{C}=\text{C}$, Ar), 1230 ($\text{C}=\text{S}$), 1155 ($\text{C}-\text{F}$) cm^{-1} ; EI-MS m/z : 469 ($\text{M}^+ + 1$). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_2\text{S}_2$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 469.15782, found 469.15746.

1-[4-二(4-氟苯)甲基]哌嗪二硫代氨基甲酸-2-(4-硝基苯)甲酯(**3d**): 收率 71%. 淡黄色固体, m.p. 146~148 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.35~7.56 (m, 2H, ArH), 7.29~7.34 (m, 5H, ArH), 6.92~7.01 (m, 5H, ArH), 4.62 (s, 2H, ArCH_2), 4.34 (br, 2H, piperazine), 4.25 (s, 1H, Ar_2CH), 3.92 (br, 2H, piperazine), 2.46 (br, 4H, piperazine), 2.31 (s, 3H, CH_3); IR (KBr) ν : 3015 ($=\text{C}-\text{H}$, Ar), 2913 ($\text{C}-\text{H}$, CH_2), 1613, 1516, 1425, 1367 ($\text{C}=\text{C}$, Ar), 1227 ($\text{C}=\text{S}$), 1159 ($\text{C}-\text{F}$) cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 500 ($\text{M}^+ + 1$). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 500.12725, found 500.12723.

1-[4-二(4-氟苯)甲基]哌嗪二硫代氨基甲酸-2-(4-氯苯)甲酯(**3e**): 收率 63%. 淡黄色固体, m.p. 97~100 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.32~7.37 (m, 6H, ArH), 6.96~7.01 (m, 6H, ArH), 4.52 (s, 2H, ArCH_2), 4.34 (br, 2H, piperazine), 4.25 (s, 1H, Ar_2CH), 3.91 (br, 2H, piperazine), 2.45 (br, 4H, piperazine); IR (KBr) ν : 3021, ($=\text{C}-\text{H}$, Ar), 2925 ($\text{C}-\text{H}$, CH_2), 1608, 1511, 1475, 1430, 1342 ($\text{C}=\text{C}$, Ar), 1230 ($\text{C}=\text{S}$), 1137 ($\text{C}-\text{F}$) cm^{-1} ; EI-MS m/z : 489 ($\text{M}^+ + 1$). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{ClN}_2\text{S}_2$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 489.10320, found 489.10321.

1-[4-二(4-氟苯)甲基]哌嗪二硫代氨基甲酸-2-(3-氟苯)甲酯(**3f**): 收率 74%. 淡黄色固体, m.p. 115~117 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.28~7.36 (m, 4H, ArH), 7.22~7.24 (m, 1H, ArH), 7.10~7.15 (m, 2H, ArH), 6.92~7.07 (m, 5H, ArH), 4.56 (s, 2H, ArCH_2), 4.33 (br, 2H, piperazine), 4.25 (s, 1H, Ar_2CH), 3.91 (br, 2H, piperazine), 2.45 (br, 4H, piperazine); IR (KBr) ν : 3032 ($=\text{C}-\text{H}$, Ar), 2917 ($\text{C}-\text{H}$, CH_2), 1609, 1508, 1460, 1425, 1369 ($\text{C}=\text{C}$, Ar), 1231 ($\text{C}=\text{S}$), 1145 ($\text{C}-\text{F}$) cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 473 ($\text{M}^+ + 1$). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_2\text{S}_2$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 473.13275, found 473.13251.

1-[4-二(4-氟苯)甲基]哌嗪二硫代氨基甲酸-2-(4-氟苯)甲酯(**3g**): 收率 68%. 淡黄色固体, m.p. 105~106 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.32~7.37 (m, 6H, ArH), 6.96~7.01 (m, 6H, ArH), 4.52 (s, 2H, ArCH_2), 4.34 (br,

2H, piperazine), 4.25 (s, 1H, Ar_2CH), 3.91 (br, 2H, piperazine), 2.46 (br, 4H, piperazine); IR (KBr) ν : 3041 ($=\text{C}-\text{H}$, Ar), 2926 ($\text{C}-\text{H}$, CH_2), 1610, 1512, 1476, 1427, 1367 ($\text{C}=\text{C}$, Ar), 1227 ($\text{C}=\text{S}$), 1159 ($\text{C}-\text{F}$) cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 473 ($\text{M}^+ + 1$). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_2\text{S}_2$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 473.13275, found 473.13252.

1-[4-二(4-氟苯)甲基]哌嗪二硫代氨基甲酸-2-(4-三氟甲基苯)甲酯(**3h**): 收率 73%. 淡黄色固体, m.p. 111~113 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.48~7.56 (m, 6H, ArH), 7.34~7.37 (m, 3H, ArH), 6.97~7.01 (m, 3H, ArH), 4.62 (s, 2H, ArCH_2), 4.34 (br, 2H, piperazine), 4.25 (s, 1H, Ar_2CH), 3.92 (br, 2H, piperazine), 2.46 (br, 4H, piperazine); IR (KBr) ν : 3031 ($=\text{C}-\text{H}$, Ar), 2936 ($\text{C}-\text{H}$, CH_2), 1611, 1513, 1466, 1424, 1337 ($\text{C}=\text{C}$, Ar), 1228 ($\text{C}=\text{S}$), 1155 ($\text{C}-\text{F}$) cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 523 ($\text{M}^+ + 1$). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{F}_5\text{N}_2\text{S}_2$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 523.12956, found 523.12872.

1-[4-二(4-氟苯)甲基]哌嗪二硫代氨基甲酸-2-(2,4-二氟苯)甲酯(**3i**): 收率 71%. 淡黄色固体, m.p. 89~91 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.50~7.58 (m, 3H, ArH), 7.31~7.38 (m, 4H, ArH), 6.93~7.03 (m, 4H, ArH), 4.64 (s, 2H, ArCH_2), 4.36 (br, 2H, piperazine), 4.27 (s, 1H, Ar_2CH), 3.94 (br, 2H, piperazine), 2.48 (br, 4H, piperazine); IR (KBr) ν : 3037 ($=\text{C}-\text{H}$, Ar), 2967 ($\text{C}-\text{H}$, CH_2), 1608, 1511, 1472, 1424, 1341 ($\text{C}=\text{C}$, Ar), 1230 ($\text{C}=\text{S}$), 1153 ($\text{C}-\text{F}$) cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 491 ($\text{M}^+ + 1$). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_2\text{S}_2$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 491.12333, found 491.12332.

1-[4-二(4-氟苯)甲基]哌嗪二硫代氨基甲酸-2-(3,4-二氯苯)甲酯(**3j**): 收率 70%. 淡黄色固体, m.p. 152~154 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.38~7.48 (m, 1H, ArH), 7.35~7.37 (m, 5H, ArH), 7.21~7.23 (m, 2H, ArH), 6.98~7.02 (m, 4H, ArH), 4.53 (s, 2H, ArCH_2), 4.34 (br, 2H, piperazine), 4.26 (s, 1H, Ar_2CH), 3.92 (br, 2H, piperazine), 2.47 (br, 4H, piperazine); IR (KBr) ν : 3047 ($=\text{C}-\text{H}$, Ar), 2966 ($\text{C}-\text{H}$, CH_2), 1607, 1512, 1465, 1432, 1342 ($\text{C}=\text{C}$, Ar), 1234 ($\text{C}=\text{S}$), 1158 ($\text{C}-\text{F}$) cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 523 ($\text{M}^+ + 1$). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{Cl}_2\text{N}_2\text{S}_2$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 523.06423, found 523.06427.

1-[4-二(4-氟苯)甲基]哌嗪二硫代氨基甲酸-2-(2-乙酸乙酯基)甲酯(**3k**): 收率 32%. 淡黄色蜡状固体, m.p. 54~56 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.31~7.37 (m, 4H, ArH), 6.97~7.05 (m, 4H, ArH), 4.30 (br, 2H, piperazine), 4.26 (s, 1H, Ar_2CH), 4.19~4.24 (m, 2H, OCH_2CH_3), 4.14 (s, 1H, SCH_2CO), 3.96 (br, 2H, piperazine),

zine), 2.48 (br, 4H, piperazine), 1.26 ~ 1.31 (m, 3H, OCH₂CH₃); IR (KBr) ν : 3027 (=C—H, Ar), 2966 (C—H, CH₂), 1687 (C=O), 1609, 1512, 1475, 1430, 1340 (C=C, Ar), 1232 (C=S), 1158 (C—F) cm⁻¹; ESI-MS m/z : 451 (M⁺+1). HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₂₅F₂N₂O₂S₂ (M+H)⁺ 451.13200, found 451.13202.

1-[4-二(4-氟苯)甲基]哌嗪二硫代氨基甲酸-2-(正丁基)甲酯(**3l**): 收率 53%. 淡黄色蜡状固体, m.p. 73 ~ 76 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.35 ~ 7.39 (m, 4H, ArH), 6.99 ~ 7.03 (m, 4H, ArH), 4.35 (br, 2H, piperazine), 4.27 (s, 1H, ArCH), 3.96 (br, 2H, piperazine), 3.29 ~ 3.33 (m, 2H, SCH₂), 2.47 (br, 4H, piperazine), 1.65 ~ 1.71 (m, 2H, SCH₂CH₂), 1.42 ~ 1.48 (m, 2H, SCH₂CH₂CH₂), 0.93 ~ 0.97 (m, 3H, SCH₂CH₂CH₂CH₃); IR (KBr) ν : 3023 (=C—H, Ar), 2976 (C—H, CH₂), 1609, 1522, 1465, 1422, 1341 (C=C, Ar), 1231 (C=S), 1160 (C—F) cm⁻¹; EI-MS m/z : 421 (M⁺+1). HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₂₇F₂N₂S₂ (M+H)⁺ 421.15782, found 421.15781.

1-[4-二(4-氟苯)甲基]哌嗪二硫代氨基甲酸-2-(正己基)甲酯(**3m**): 收率 38%. 淡黄色蜡状固体, m.p. 67 ~ 68 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.29 ~ 7.37 (m, 6H, ArH), 6.92 ~ 7.01 (m, 6H, ArH), 4.33 (br, 2H, piperazine), 4.25 (s, 1H, ArCH), 3.94 (br, 2H, piperazine), 3.26 ~ 3.29 (m, 2H, SCH₂), 2.45 (br, 4H, piperazine), 1.66 ~ 1.70 (m, 2H, SCH₂CH₂), 1.38 ~ 1.42 (m, 2H, SCH₂CH₂CH₂), 1.29 ~ 1.31 (m, 4H, SCH₂CH₂CH₂CH₂), 0.86 ~ 0.90 (m, 3H, SCH₂(CH₂)₄CH₃); IR (KBr) ν : 3021 (=C—H, Ar), 2985 (C—H, CH₂), 1612, 1514, 1467, 1432, 1343 (C=C, Ar), 1226 (C=S), 1155 (C—F) cm⁻¹; ESI-MS m/z : 449 (M⁺+1). HRMS (ESI) calcd for C₂₄H₃₁F₂N₂S₂ (M+H)⁺ 449.18912, found 449.18903.

辅助材料(Supporting Information): 化合物 **3a** ~ **3m** 的波谱数据. 这些材料可以免费从本刊网站 (<http://sioc-journal.cn/>) 上下载.

References

- [1] Goel, A.; Mazur, S. J.; Fattah, R. J.; Hartman, T. L.; Turpin, J. A.; Huang, M.-J.; Rice, W. G.; Appella, E.; Inman, J. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 767.
- [2] Soledade, M.; Pedras, C.; Sarma-Mamillapalle, V. K. *J. Agric. Food Chem.* **2012**, *60*, 7792.
- [3] Carta, F.; Aggarwal, M.; Maresca, A.; Scozzafava, A.; McKenna, R.; Masini, E.; Supuran, C. T. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 172.
- [4] Suh, Y.-G.; Lee, Y.-S.; Min, K.-H.; Park, O.-H.; Kim, J.-K.; Seung, H.-S.; Seo, S.-Y.; Lee, B.-Y.; Nam, Y.-H.; Lee, K.-O.; Kim, H.-D.; Park, H.-G.; Lee, J.-W.; Oh, U.; Lim, J.-O.; Kang, S.-U.; Kil, M.-J.; Koo, J.-Y.; Shin, S.-S.; Joo, Y.-H.; Kim, J.-K.; Jeong, Y.-S.; Kim, S.-Y.; Park, Y.-H. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5823.
- [5] Li, Q.-H.; Ding, Y.; Huang, N.-W. *Chin. Chem. Lett.* **2014**, *25*, 1296.
- [6] Ding, Y.; Zhang, Z.; Zhang, G.; Mo, S.; Li, Q.-H.; Zhao, Z.-G. *Res. Chem. Intermed.* **2016**, *42*, 3105.
- [7] Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed., Wiley Interscience, New York, **1999**, pp. 484 ~ 485.
- [8] Bhadra, S.; Saha, A.; Ranu, B. C. *Green Chem.* **2008**, *10*, 1224.
- [9] Morf, P.; Raimondi, F.; Nothofer, H. G.; Schnyder, B.; Yasuda, A.; Wessels, J. M.; Thomas, A.; Jung, T. A. *Langmuir* **2006**, *22*, 658.
- [10] Nieuwenhuizen, P. J.; Ehlers, A. W.; Haasnoot, J. G.; Janse, S. R.; Reedi, J.; Baerends, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 163.
- [11] Wood, M. R.; Duncalf, D. J.; Rannard, S. P.; Perrier, S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 553.
- [12] Tan, J.; Liang, F.-H.; Wang, Y.-M.; Cheng, X.; Liu, Q.; Yuan, H.-J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2485.
- [13] Carta, F.; Aggarwal, M.; Maresca, A.; Scozzafava, A.; McKenna, R.; Masini, E.; Supuran, C. T. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 1721.
- [14] Guo, S.-R.; Yuan, Y.-Q.; Zhang, C.-N. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 907 (in Chinese).
(郭圣荣, 袁艳琴, 张春牛, 有机化学, **2012**, *32*, 907.)
- [15] Kuznetsova, L.; Ungureanu, M. I.; Pepe, A. *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 415.
- [16] Sun, X. H.; Li, S. J.; Liu, Y. F.; Chen, B.; Jia, Y. Q.; Tao, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2007**, *27*, 82 (in Chinese).
(孙晓红, 李淑娟, 刘源发, 陈邦, 贾婴琦, 陶燕, 有机化学, **2007**, *27*, 82.)
- [17] Haga, T.; Fujikawa, K.; Koyanag, T.; Nakajima, T.; Hayashi, K. *Heterocycles* **1984**, *22*, 117.
- [18] Yoshida, S.; Meyer, O. G. J.; Rosen, T. C.; Haufe, G.; Song, Y.; Sloan, M. J.; Kirk, K. L. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1796.
- [19] Shelke, S. N.; Mhaske, G. R.; Bonifácio, V. D. B.; Gawande, M. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 5727.
- [20] Adsule, S.; Barve, V.; Chen, D.; Ahmed, F.; Dou, Q. P.; Padhye, S.; Sarkar, F. H. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 7242.
- [21] Ge, Z.-M.; Guo, B.-G.; Wang, H.-Y.; Cheng, T.-M.; Li, R.-T. *J. Peking Univ. (Health Sci.)* **2001**, *33*, 213 (in Chinese).
(葛泽梅, 郭保国, 王红宇, 程铁明, 李润涛, 北京大学学报(医学版), **2001**, *33*, 213.)
- [22] Li, Q.-H.; Ding, Y.; Zhang, G.; Zhang, Z.; Mong, S. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, *36*, 83 (in Chinese).
(李清寒, 张刚, 张震, 莫松, 有机化学, **2016**, *36*, 83.)

(Zhao, X.)