苯并噻吩并[3',2':2,3]吡啶并[4,5-*d*]噻唑并[3,2-*a*]嘧啶酮类衍生物的有效合成

王冬 王道林* 钱建华

(渤海大学化学化工学院 辽宁省功能化合物合成与应用重点实验室 锦州 121003)

摘要 报道了氨基磺酸作用下, 通过 Pictet-Spengler 反应合成苯并噻吩并[3',2':2,3]吡啶并[4,5-*d*]噻唑并[3,2-*a*]嘧啶酮衍生物的有效合成方法. 其中, 该反应关键中间体 7-(3-氨基苯并噻吩-2-基)噻唑并[3,2-*a*]嘧啶-5-酮, 经由 7-氯甲基噻唑并[3,2-*a*]嘧啶-5-酮与 2-巯基苯甲腈的烷基化及 Thorpe-Ziegler 环化制得. 该合成过程原料易得, 反应条件温和, 收率高, 为新型稠杂环嘧啶类化合物的合成提供了简便的新途径.

关键词 7-氯甲基噻唑并[3,2-*a*]嘧啶-5-酮; 2-巯基苯甲腈; 苯并噻吩并[3',2':2,3]吡啶并[4,5-*d*]噻唑并[3,2-*a*]嘧啶酮; Thorpe-Ziegler 环化; Pictet-Spengler 反应; 合成

An Efficient Synthesis of Benzothieno[3',2':2,3]pyrido[4,5-*d*]-thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-5-ones

Wang, Dong Wang, Daolin* Qian, Jianhua

(Key Laboratory of Synthesis & Application of Functional Compound, College of Chemistry, Chemical Engineering, Bohai University, Jinzhou 121003)

Abstract A series of novel benzothieno[3',2':2,3]pyrido[4,5-*d*]thiazolo[3,2-*a*]pyrimidinone derivatives are prepared via sulfamic acid-catalyzed Pictet-Spengler cyclization of 7-(3-amino-5-phenylaminothiazolo-2-yl)thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-5-one, which in turn were obtained from the Thorpe-Ziegler isomerization of 7-(chloromethyl)thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-5-one with 2-mercaptobenzonitrile. The method was characterized with raw material easy to get, mild reaction conditions, good yields and a facile and efficient synthetic method of novel fused pyrimidines.

Keywords 7-(chloromethyl)thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-5-one; 2-mercaptobenzonitrile; benzothieno[3',2':2,3]pyrido[4,5-*d*]thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-5-one; Thorpe-Ziegler cyclization; Pictet-Spengler reaction; synthesis

嘧啶及其稠环化合物是一类在生物化学中非常重要的杂环化合物, 已经成为临床治疗的有效药物^[1]. 其中, 含有噻唑并嘧啶骨架结构的噻唑并[3,2-*a*]嘧啶类化合物由于其结构的多样性及表现出的多种生物活性和药理活性, 如抗癌^[2]、抗炎^[3]、抗病毒^[4]、镇痛^[5]等, 近年来引起极大的关注^[6].

另一方面, 苯并噻吩作为药物化学中的一种特权结构单元^[7], 被用作微管蛋白聚合抑制剂^[8]、乙酰辅酶 A 羧化酶抑制剂^[9]、抗抑郁药^[10]和雌激素受体调节剂^[11]等. 含有苯并噻吩类化合物的许多药物应用于临床, 如选择性雌激素受体调节剂雷洛昔芬(Raloxifene)^[12], 用于治

疗哮喘的白三烯生物合成抑制剂齐留通(Zileuton)^[13], 和抑制麦角甾醇合成的抗真菌剂硝酸舍他康唑(Sertaconazole)^[14]等.

Pictet-Spengler 反应(P-S 反应)发展至今已有百年历史^[15], 目前该反应仍然是合成含氮杂环化合物, 如异喹啉、喹啉衍生物等非常有效的方法^[16]. 近年来, P-S 反应在合成天然产物及小分子杂环化合物^[17], 特别是在稠杂环化合物合成领域得到广泛应用^[18]. 基于嘧啶类化合物良好的化学及生物活性, 最近, 我们以噻唑并嘧啶为研究对象, 应用 Pictet-Spengler 反应成功合成了苯并呋喃^[19a]及吡啶并噻吩^[19b]耦合的噻唑并[3,2-*a*]嘧啶酮类

* Corresponding author. E-mail: wangdaolin@sina.com

Received September 29, 2016; revised November 7, 2016; published online November 22, 2016.

Project supported by the Innovation Team Project of Liaoning Province Education Department (No. 2015001).

辽宁省教育厅创新团队(No. 2015001)资助项目.

化合物. 为进一步拓展此领域的研究工作, 本文以 7-氯甲基噻唑并[3,2-*a*]嘧啶-5-酮为反应底物, 通过 Thorpe-Ziegler 环化及 Pictet-Spengler 反应, 将苯并噻吩单元引入到噻唑并嘧啶结构中, 合成苯并噻吩并[3',2':2,3]吡啶并[4,5-*d*]噻唑并[3,2-*a*]嘧啶衍生物, 并期待获得良好生物活性的嘧啶衍生物新结构体系. 合成路线如 Scheme 1 所示.

图式 1 新型噻唑并嘧啶衍生物的合成路线

Scheme 1 Synthetic routes of novel thiazolo[3,2-*a*]pyrimidines derivatives

1 结果与讨论

1.1 中间体 3 的合成

Thorpe-Ziegler 环化反应^[20]是制备杂环化合物非常重要的反应之一. 本工作设计以易得的 7-氯甲基噻唑并[3,2-*a*]嘧啶-5-酮(1)^[21]为基础原料, 于 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)中, 在碳酸钾作用下, 通过与 2-巯基苯甲腈(2)的 Thorpe-Ziegler 环化反应, 以 85% 收率, 成功制备本研究工作的重要中间体 7-(3-氨基苯并噻吩-2-基)噻唑并[3,2-*a*]嘧啶-5-酮(3) (Eq. 1).

该产物结构由 ^1H NMR 谱图中, 在 δ 5.97 处出现的单峰, δ 7.39~8.10 范围出现的多重吸收峰; IR 谱图中, 3426, 3356, 1682 cm^{-1} 处出现的强伸缩振动峰, 给予证实.

1.2 目标化合物 5 的合成条件

氨基磺酸(SA, $\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$)是有机合成的重要催化剂^[22], 在我们的研究中发现^[19], 该催化剂对噻唑并嘧啶类稠杂环化合物的合成过程中同样起到良好的催化作用.

为进一步扩展研究内容, 以 SA 为催化剂考察了 4-(3-氨基苯并噻吩-2-基)-6-甲氧基喹啉-2-酮(3)与苯甲

醛(4a)的 P-S 反应性能. 实验结果见表 1. 在反应过程中, 催化剂的用量和反应温度对反应影响较大. 且当 SA 的用量为 10 mol%, 在 120 $^{\circ}\text{C}$ 时产物收率达到最高(85%) (Entry 2). 增加催化剂用量(15 mol%)以及升高(140 $^{\circ}\text{C}$)或降低(100 $^{\circ}\text{C}$)反应温度, 产物收率均有所降低(Entries 3~5). 同时, 考察了 DMSO、甲苯、EtOH、HOAc 等反应溶剂对该反应的影响(Entries 6~9). 发现在 DMSO 中反应较快, 但收率较低(60%); 在 HOAc 中该反应也可顺利进行, 但反应时间稍长; 在 EtOH 中反应较为缓慢. 另外, 作为对比性试验, 考查了对甲基苯磺酸(*p*-TsOH)和三氟乙酸(TFA)对该反应的影响(Entries 10, 11). 依据以上实验结果, 选择 SA (10 mol%)为催化剂, DMF 作为该反应溶剂, 在 120 $^{\circ}\text{C}$ 下进行, 作为该反应的优化条件.

表 1 合成化合物 5a 的反应条件的优化^a

Table 1 Optimization of the reaction conditions for the synthesis of 5a

Entry	Catalyst (mol%)	Solvent	Temp./ $^{\circ}\text{C}$	Time/h	Yield/%
1	SA (5)	DMF	120	16	36
2	SA (10)	DMF	120	7	85
3	SA (15)	DMF	120	9	80
4	SA (10)	DMF	140	7	76
5	SA (10)	DMF	100	13	72
6	SA (10)	DMSO	120	5	60
7	SA (10)	Toluene	110	18	66
8	SA (10)	HOAc	120	12	77
9	SA (10)	EtOH	80	22	54
10	<i>p</i> -TsOH (10)	DMF	120	12	76
11	TFA (10)	DMF	120	10	78

^a Reaction conditions: 3a (1.0 mmol), benzaldehyde (4a, 1.0 mmol), solvent (20 mL).

在以上优化的反应条件下, 对苯并噻吩并[3',2':2,3]吡啶并[4,5-*d*]噻唑并[3,2-*a*]嘧啶-5-酮类衍生物(5)的合成进行扩展实验(表 2).

表 2 化合物 5 的反应时间及产率^a

Table 2 Reaction times and yields of the products 5

Entry	Products	R	Time ^a /h	Yield ^b /%
1	5a	C_6H_5	7	85
2	5b	4-MeC ₆ H ₄	6	83
3	5c	2-MeOC ₆ H ₄	8	76
4	5d	3-MeOC ₆ H ₄	5	80
5	5e	4-MeOC ₆ H ₄	5	88
6	5f	4-HOC ₆ H ₄	6	80
7	5g	4-ClC ₆ H ₄	9	77
8	5h	4-NO ₂ C ₆ H ₄	13	74
9	5i	2-Furyl	10	73
10	5j	2-Thienyl	12	76
11	5k	<i>n</i> -Pr	14	63
12	5l	<i>n</i> -Bu	15	67

^a Reaction progress monitored by TLC. ^b Isolated yield.

从以上反应结果(表 2)中可以看出, 在 SA 作用下, 7-(3-氨基苯并噻吩-2-基)噻唑并[3,2-*a*]嘧啶-5-酮(**3**)与芳香醛(**4**)在 Pictet-Spengler 反应中表现出较高的反应活性和选择性: 无论是芳香醛苯环上含有供电子取代基(Me、OMe、OH) (Entries 2~6), 还是含有吸电子取代基(Cl、NO₂) (Entries 7, 8)该反应都得以顺利进行, 并得到良好收率(74%~88%)。另外, 杂环芳醛(糠醛和噻吩-2-甲醛)(Entries 9, 10)和脂肪醛(Entries 11, 12)在该类反应中也表现出较好的反应性能(63%~76%)。

1.3 目标化合物 5 的波谱特征

目标化合物 **5** 结构经过 IR、¹H NMR、¹³C NMR 和元素分析确认。在该系列化合物的 ¹H NMR 谱图中, 在 δ 7.6 及 8.2 附近出现的两处双重峰, 归属于噻唑环上 2 个氢质子吸收; δ 7.4~8.5 范围内出现的多重峰, 归属于苯并噻吩结构中的 4 个氢质子吸收; ¹³C NMR 谱图中, δ 168 附近出现嘧啶酮 5-位羰基碳的吸收峰; δ 106~163 范围内处出现苯并噻吩并[3',2':2,3]吡啶并[4,5-*d*]噻唑并[3,2-*a*]嘧啶结构体系中的 15 个碳吸收峰。IR 谱图中, 发现在 1680 cm⁻¹ 附近出现嘧啶酮 5-位羰基的强伸缩振动峰。另外, 该产物的元素分析数据也与推测的化合物结构相符。

1.4 目标化合物 5 的形成机理

依据以上实验结果, 对该反应进行的可能机理推测如 Scheme 2 所示。在碱作用下, 7-氯甲基噻唑并[3,2-*a*]嘧啶酮(**1**)与 2-巯基苯甲腈(**2**)进行 S_N2-烷基化, 然后烷基化产物 **A** 通过 Thorpe-Ziegler 环化、异构化, 得到关键中间体: 7-(3-氨基苯并噻吩-2-基)噻唑并[3,2-*a*]嘧啶酮(**3**), 接着在 Pictet-Spengler 反应条件下与芳香醛(**4**)进行缩合, 得到 P-S 反应产物 **D**, 最后经自动氧化得到最终

产物苯并噻吩并[3',2':2,3]吡啶并[4,5-*d*]噻唑并[3,2-*a*]嘧啶酮衍生物(**5**)。

2 结论

通过 7-氯甲基噻唑并[3,2-*a*]嘧啶酮与 2-巯基苯甲腈的 Thorpe-Ziegler 环化, 及其环化产物的 Pictet-Spengler 反应, 成功合成了一系列苯并噻吩并[3',2':2,3]吡啶并[4,5-*d*]噻唑并[3,2-*a*]嘧啶酮类化合物; 该方法具有原料易得、反应选择性好、反应条件温和、操作简便等优点; 该方法拓展了 Pictet-Spengler 反应在稠杂环化合物合成中的应用, 为构建新型噻唑并[3,2-*a*]嘧啶酮类衍生物提供了有效的合成途径。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

熔点用 WRS-1B 数字熔点仪测定, 熔点未校正; NMR 用 Bruker DPX-400 MHz 核磁共振仪测定, 四甲基硅烷为内标; IR 用 BIO-RAD FTS-40 型傅立叶变换红外分光光度计测定, KBr 压片; MS 采用 ZAB-HS 型质谱仪测定; 元素分析用 Vario EL 元素分析仪测定。所用试剂均为分析纯试剂或按照文献方法合成。

3.2 实验方法

3.2.1 7-氯甲基噻唑并[3,2-*a*]嘧啶酮(**1**)的制备

按照文献[21]方法, 以 2-氨基噻唑和 4-氯乙酰乙酸乙酯为反应原料, 在多聚磷酸作用下制得(收率 65%)。m.p. 133~135 °C(文献值^[21] 133 °C); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 4.63 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 7.59 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 8.08 (d, *J*=4.8 Hz, 1H)。

图式 2 可能的反应机理
Scheme 2 Proposed reaction mechanism

3.2.2 7-(3-氨基苯并噻吩-2-基)噻唑并[3,2-*a*]嘧啶酮(**3**)的制备

将 7-氯甲基噻唑并[3,2-*a*]嘧啶酮(**1**) (2.01 g, 10.0 mmol), 2-巯基苯甲腈(**2**) (1.35 g, 10.0 mmol), 无水碳酸钾(2.76 g, 20.0 mmol), 加入到 DMF (25 mL)中, 100 °C 下反应 6 h, 薄层色谱(TLC)监控反应. 冷却至室温, 将反应液转入水(50 mL)中, 过滤、水洗, 得到粗产物, 干燥, DMF 重结晶, 得到中间体 **3**. 黄色结晶. $R_f=0.55$ [V (正己烷): V (乙酸乙酯)=2:1]. m.p. > 300 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 5.97 (s, 1H), 7.39~7.49 (m, 5H), 7.83 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=8.0$ Hz, 1H); IR (KBr) ν : 3426, 3356 (NH₂), 1682 (C=O) cm^{-1} . Anal. calcd for C₁₄H₉N₃O₂S₂: C 56.17, H 3.03, N 14.04; found C 56.23, H 3.14, N 14.15.

3.2.3 苯并噻吩并[3',2':2,3]吡啶并[4,5-*d*]噻唑并[3,2-*a*]嘧啶酮(**5**)的合成

将 7-(3-氨基苯并噻吩-2-基)噻唑并[3,2-*a*]嘧啶酮(**3**) (1.0 mmol)、醛 **4** (1.0 mmol)、氨基磺酸(0.1 mmol), 加入到 DMF (20 mL)中, 120 °C 下反应(TLC 监控反应). 反应完毕后, 冷却至室温, 将反应液转入水(25 mL)中, 过滤, 得到粗产物, 干燥, DMF 重结晶, 得到目标化合物 **5**.

6-苯基苯并噻吩并[3',2':2,3]吡啶并[4,5-*d*]噻唑并[3,2-*a*]嘧啶-5-酮(**5a**): 黄色结晶. $R_f=0.47$ [V (正己烷): V (乙酸乙酯)=2:1]. m.p. > 300 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.49~7.50 (m, 4H), 7.61~7.64 (m, 3H), 7.71 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J=8.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 105.9, 114.1, 122.5, 122.6, 123.6, 126.8, 127.1, 127.9, 128.8, 130.5, 131.5, 131.9, 132.1, 140.8, 142.7, 152.8, 156.2, 158.1, 168.9; IR (KBr) ν : 1674 (C=O) cm^{-1} . Anal. calcd for C₂₁H₁₁N₃O₂S₂: C 65.43, H 2.88, N 10.90; found C 65.51, H 2.96, N 10.97.

6-(4-甲基苯基)苯并噻吩并[3',2':2,3]吡啶并[4,5-*d*]噻唑并[3,2-*a*]嘧啶-5-酮(**5b**): 黄色结晶. $R_f=0.43$ [V (正己烷): V (乙酸乙酯)=2:1]. m.p. > 300 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.44 (s, 3H), 7.29 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.50~7.55 (m, 3H), 7.62~7.66 (m, 1H), 7.70~7.74 (m, 1H), 8.05 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J=7.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 19.5, 105.8, 114.1, 115.0, 122.5, 123.5, 126.7, 127.0, 127.4, 128.0, 129.4, 131.2, 131.8, 140.7, 142.6, 144.2, 152.7, 156.4, 158.3, 168.8; IR (KBr) ν : 1672 (C=O) cm^{-1} . Anal. calcd for C₂₂H₁₃N₃O₂S₂: C 66.14, H 3.82, N 10.52; found C 66.23, H 3.94, N 10.63.

6-(2-甲氧基苯基)苯并噻吩并[3',2':2,3]吡啶并

[4,5-*d*]噻唑并[3,2-*a*]嘧啶-5-酮(**5c**): 黄色结晶. $R_f=0.43$ [V (正己烷): V (乙酸乙酯)=2:1]. m.p. > 300 °C; ^1H NMR (CF₃CO₂D, 400 MHz) δ : 2.99 (s, 3H), 7.13~7.17 (m, 2H), 7.34~7.39 (m, 2H), 7.60~7.67 (m, 2H), 7.73~7.77 (m, 1H), 8.04 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.12~8.13 (m, 1H), 8.40 (d, $J=8.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CF₃CO₂D, 100 MHz) δ : 54.7, 107.1, 111.3, 114.0, 119.5, 121.0, 122.4, 122.5, 123.5, 126.7, 127.0, 128.8, 131.2, 131.7, 134.0, 141.0, 142.3, 152.2, 155.6, 155.9, 156.8, 168.5; IR (KBr) ν : 1686 (C=O) cm^{-1} . Anal. calcd for C₂₂H₁₃N₃O₂S₂: C 63.60, H 3.15, N 10.11; found C 63.69, H 3.21, N 10.23.

6-(3-甲氧基苯基)苯并噻吩并[3',2':2,3]吡啶并[4,5-*d*]噻唑并[3,2-*a*]嘧啶-5-酮(**5d**): 黄色结晶. $R_f=0.45$ [V (正己烷): V (乙酸乙酯)=2:1]. m.p. > 300 °C; ^1H NMR (CF₃CO₂D, 400 MHz) δ : 4.00 (s, 3H), 7.27~7.36 (m, 3H), 7.42 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J=7.6, 8.0$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J=8.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CF₃CO₂D, 100 MHz) δ : 55.1, 106.0, 114.1, 115.2, 116.6, 121.2, 122.5, 123.6, 126.7, 126.8, 127.0, 130.5, 131.7, 131.8, 131.9, 140.7, 142.6, 152.7, 156.1, 157.0, 158.6, 168.9; IR (KBr) ν : 1680 (C=O) cm^{-1} . Anal. calcd for C₂₂H₁₃N₃O₂S₂: C 63.60, H 3.15, N 10.11; found C 63.69, H 3.26, N 10.19.

6-(4-甲氧基苯基)苯并噻吩并[3',2':2,3]吡啶并[4,5-*d*]噻唑并[3,2-*a*]嘧啶-5-酮(**5e**): 黄色结晶. $R_f=0.40$ [V (正己烷): V (乙酸乙酯)=2:1]. m.p. > 300 °C; ^1H NMR (CF₃CO₂D, 400 MHz) δ : 4.02 (s, 3H), 7.21 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.64~7.73 (m, 3H), 7.84 (dd, $J=7.2, 8.0$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J=8.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CF₃CO₂D, 400 MHz) δ : 54.9, 105.8, 114.1, 114.5, 122.5, 122.6, 123.3, 123.5, 126.7, 127.0, 130.4, 131.1, 131.8, 140.7, 142.6, 152.8, 156.3, 157.6, 162.0, 168.7; IR (KBr) ν : 1678 (C=O) cm^{-1} . Anal. calcd for C₂₂H₁₃N₃O₂S₂: C 63.60, H 3.15, N 10.11; found C 63.68, H 3.23, N 10.20.

6-(4-羟基苯基)苯并噻吩并[3',2':2,3]吡啶并[4,5-*d*]噻唑并[3,2-*a*]嘧啶-5-酮(**5f**): 黄色结晶. $R_f=0.38$ [V (正己烷): V (乙酸乙酯)=2:1]. m.p. > 300 °C; ^1H NMR (CF₃CO₂D, 400 MHz) δ : 7.22 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.57~7.64 (m, 2H), 7.73~7.88 (m, 2H), 8.14~7.21 (m, 3H), 8.51 (d, $J=4.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CF₃CO₂D, 100 MHz) δ : 114.1, 115.9, 121.2, 122.6, 123.6, 126.8, 127.0, 129.9, 130.2, 130.6, 131.8, 132.0, 140.8,

142.7, 152.0, 152.8, 156.0, 157.8, 169.1; IR (KBr) ν : 3316 (OH), 1682 (C=O) cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$: C 62.83, H 2.76, N 10.47; found C 62.89, H 2.84, N 10.56.

6-(4-氯苯基)苯并噻吩并[3',2':2,3]吡啶并[4,5-*d*]噻唑并[3,2-*a*]嘧啶-5-酮(**5g**): 黄色结晶. $R_f=0.34$ [V (正己烷): V (乙酸乙酯)=2:1]. m.p. > 300 °C; ^1H NMR ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, 400 MHz) δ : 7.40~7.43 (m, 1H), 7.59~7.63 (m, 4H), 7.72~7.74 (m, 1H), 7.86~7.88 (m, 1H), 8.16~8.20 (m, 2H), 8.52 (d, $J=8.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, 100 MHz) δ : 106.0, 114.1, 122.5, 123.6, 126.8, 127.0, 128.6, 129.1, 129.3, 131.7, 131.9, 139.4, 139.5, 140.1, 142.6, 152.7, 156.1, 156.7, 168.9; IR (KBr) ν : 1684 (C=O) cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{OS}_2$: C 60.07, H 2.40, N 10.01; found C 60.14, H 2.52, N 10.12.

6-(4-硝基苯基)苯并噻吩并[3',2':2,3]吡啶并[4,5-*d*]噻唑并[3,2-*a*]嘧啶-5-酮(**5h**): 黄色结晶. $R_f=0.30$ [V (正己烷): V (乙酸乙酯)=2:1]. m.p. > 300 °C; ^1H NMR ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, 400 MHz) δ : 7.43 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.74~7.77 (m, 1H), 7.87~7.93 (m, 3H), 8.17~8.20 (m, 2H), 8.51~8.55 (m, 3H); ^{13}C NMR ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, 100 MHz) δ : 106.2, 114.0, 122.4, 122.5, 123.6, 123.8, 123.9, 126.9, 127.0, 129.7, 132.5, 137.3, 140.9, 142.7, 149.2, 152.7, 154.5, 155.8, 169.3; IR (KBr) ν : 1689 (C=O) cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$: C 58.59, H 2.34, N 13.02; found C 58.67, H 2.46, N 13.11.

6-(呋喃-2-基)苯并噻吩并[3',2':2,3]吡啶并[4,5-*d*]噻唑并[3,2-*a*]嘧啶-5-酮(**5i**): 黄色结晶. $R_f=0.44$ [V (正己烷): V (乙酸乙酯)=2:1]. m.p. > 300 °C; ^1H NMR ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, 400 MHz) δ : 6.85~6.86 (m, 1H), 7.37~7.38 (m, 1H), 7.63~7.67 (m, 1H), 7.73~7.77 (m, 1H), 7.89~8.01 (m, 2H), 8.23~8.24 (m, 1H), 8.39 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J=8.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, 100 MHz) δ : 103.6, 113.9, 114.4, 122.0, 122.8, 123.5, 126.1, 126.6, 126.7, 129.5, 131.7, 139.9, 142.4, 142.5, 143.6, 149.0, 153.2, 155.2, 168.3; IR (KBr) ν : 1676 (C=O) cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$: C 60.79, H 2.42, N 11.19; found C 60.87, H 2.49, N 11.26.

6-(噻吩-2-基)苯并噻吩并[3',2':2,3]吡啶并[4,5-*d*]噻唑并[3,2-*a*]嘧啶-5-酮(**5j**): 黄色结晶. $R_f=0.43$ [V (正己烷): V (乙酸乙酯)=2:1]. m.p. > 300 °C; ^1H NMR ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, 400 MHz) δ : 7.27~7.28 (m, 1H), 7.38 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.65~7.69 (m, 1H), 7.78~7.84 (m, 2H), 8.09 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J=8.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, 100 MHz) δ : 106.5, 114.1, 122.5, 122.6, 123.5,

126.8, 126.9, 127.6, 129.2, 131.9, 132.2, 132.6, 140.8, 142.6, 150.1, 151.3, 152.6, 155.9, 168.8; IR (KBr) ν : 1679 (C=O) cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_9\text{N}_3\text{OS}_3$: C 58.29, H 2.32, N 10.73; found C 58.37, H 2.44, N 10.46.

6-丙基苯并噻吩并[3',2':2,3]吡啶并[4,5-*d*]噻唑并[3,2-*a*]嘧啶-5-酮(**5k**): 黄色结晶. $R_f=0.51$ [V (正己烷): V (乙酸乙酯)=2:1]. m.p. > 300 °C; ^1H NMR ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, 400 MHz) δ : 1.22 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.97~1.99 (m, 2H), 3.82~3.85 (m, 2H), 7.44~7.45 (m, 1H), 7.75~7.76 (m, 1H), 7.85~7.86 (m, 1H), 8.12~8.13 (m, 1H), 8.37~8.39 (m, 1H), 8.51~8.53 (m, 1H); ^{13}C NMR ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, 100 MHz) δ : 12.2, 22.9, 36.0, 106.1, 113.8, 122.2, 122.8, 123.6, 126.7, 126.9, 130.0, 131.8, 140.6, 142.4, 152.8, 155.6, 163.3, 168.5; IR (KBr) ν : 1675 (C=O) cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}_2$: C 61.52, H 3.73, N 11.96; found C 61.63, H 3.85, N 12.05.

6-正丁基苯并噻吩并[3',2':2,3]吡啶并[4,5-*d*]噻唑并[3,2-*a*]嘧啶-5-酮(**5l**): 黄色结晶. $R_f=0.51$ [V (正己烷): V (乙酸乙酯)=2:1]. m.p. > 300 °C; ^1H NMR ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, 400 MHz) δ : 0.99 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.60~1.62 (m, 2H), 1.85~1.86 (m, 2H), 3.79~3.80 (m, 2H), 7.40 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.64~7.68 (m, 1H), 7.75~7.78 (m, 1H), 8.03 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J=8.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, 100 MHz) δ : 11.6, 22.2, 31.4, 34.1, 106.0, 113.8, 122.1, 122.8, 123.4, 126.6, 126.8, 129.8, 131.6, 140.5, 142.2, 152.6, 155.4, 163.5, 168.4; IR (KBr) ν : 1672 (C=O) cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}_2$: C 63.30, H 4.52, N 11.07; found C 63.39, H 4.61, N 11.13.

辅助材料(Supporting Information) 化合物**3**和**5**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] Dinakaran, V. S.; Bomma, B.; Srinivasan, K. K. *Pharma Chem.* **2012**, *4*, 255.
- [2] Flefel, E. E.; M. Salama, A.; El-Shahat, M. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2007**, *182*, 1739.
- [3] Tozkoparan, B.; Ertan, M.; Kelicen, P.; Demirdamar, R. *Farmaco* **1999**, *54*, 588.
- [4] Mohamed, S. F.; Flefel, E. M.; Amr, A. E.-G. E.; Abd El-Shafy, D. N. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 1494.
- [5] Alam, O.; Khan, S. A.; Siddiqui, N.; Ahsan, W. *Med. Chem. Res.* **2010**, *19*, 1245.
- [6] (a) Kulakov, I. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, *45*, 1019.
(b) Abbas, A. E.; Mahdieh, Z.; Ali, R. F.; Azizollah, H. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1351.
(c) Abd El-Galil, E. A.; Maigali, S. S.; Abdulla, M. M. *Monatsh. Chem.* **2008**, *139*, 1409.
- [7] (a) Huang, J.; Luo, H.; Wang, L.; Guo, Y.; Zhang, W.; Chen, H.;

- Zhu, M.; Liu Y.; Yu, G. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3300.
(b) Ni, Y.; Nakajima, K.; Kanno K.; Takahashi, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3702.
- [8] Romagnoli, R.; Baraldi, P. G.; Carrion, M. D.; Cara, C. L.; Preti, D.; Fruttarolo, F.; Pavani, M. G.; Tabrizi, M. A.; Tolomeo, M.; Grimaudo, S.; Cristina, A. D.; Balzarini, J.; Hadfield, J. A.; Brancale, A.; Hamel, E. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2273.
- [9] Chonan, T.; Wakasugi, D.; Yamamoto, D.; Yashiro, M.; Oi, T.; Tanaka, H.; Ohoka-Sugita, A.; Io, F.; Koretsune H.; Hiratate, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 1580.
- [10] Berrade, L.; Aisa, B.; Ramirez, M. J.; Galiano, S.; Guccione, S.; Moltzau, L. R.; Levy, F. O.; Nicoletti, F.; Battaglia, G.; Molinaro, G.; Aldana, I.; Monge, A.; Perez-Silanes, S. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3086.
- [11] Lee, K. C.; Moon, B. S.; Lee, J. H.; Chung, K. H.; Katzenellenbogen, J. A.; Chi, D. Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 3649.
- [12] Vogel, V. G.; Costantino, J. P.; Wickerham, D. L.; Cronin, W. M.; Cecchini, R. S.; Atkins, J. N.; Bevers, T. B.; Fehrenbacher, L.; Pajon, E. R.; Wade, J. L.; Robidoux, A.; Margolese, R. G.; James, J.; Lippman, S. M.; Runowicz, C. D.; Ganz, P. A.; Reis, S. E.; McCaskill-Stevens, W.; Ford, L. G.; Jordan V. C.; Wolmark, N. **2006**, *295*, 2727.
- [13] Lu, P.; Schrag, M. L.; Slaughter, D. E.; Raab, C. E.; Shou, M.; Rodrigues, A. D. *Drug Metab. Dispos.* **2003**, *31*, 1352.
- [14] Croxtall, J. D.; Plosker, G. L. *Drugs* **2009**, *69*, 339.
- [15] Pictet, A.; Spengler, T. T. *Ber.* **1911**, *44*, 2030.
- [16] Chrzanowska, M.; Rozwadowska, M. D. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3341.
- [17] (a) Kundu, B.; Sawant, D.; Partani, P.; Kesarwani, A. P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4889.
(b) Duggineni, S.; Sawant, D.; Saha, B.; Kundu, B. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3228.
(c) Saha, B.; Sharma, D.; Sawant, D.; Kundu, B. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8676.
- [18] Kundu, B.; Agarwal, P. K.; Sharma, S. K.; Sawant, D.; Mandadapu, A. K.; Saifuddin, M.; Gupta, S. *Curr. Org. Synth.* **2012**, *9*, 357.
- [19] (a) Wang, D. L.; Wang, D.; Yan, L.; Pan, G. Y.; Yang, J. N. *Heterocycles* **2016**, *92*, 552.
(b) Wang, D. L.; Wang, D.; Yan, L.; Pan, G. Y.; Yang, J. N. *Chin. Chem. Lett.* **2016**, *27*, 953.
- [20] (a) Litvinov, V. P.; Dotsenko, V. V.; Krivokolysko, S. G. *Russ. Chem. Bull.* **2005**, *54*, 864.
(b) Litvinov, V. P.; Dotsenko, V. V.; Krivokolysko, S. G. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Ed.: Katritzky, A. R., Academic, New York, **2007**, *93*, 117.
- [21] Djekou, S.; Gellisa, A.; Vanelle, P.; El-Kashef, H. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, *43*, 1225.
- [22] Zhou J. F.; Gong, G. X.; An, L. T.; Sun, X. J.; Zhu, F. X. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, *29*, 1988 (in Chinese).
(周建峰, 贡桂霞, 安礼涛, 孙小军, 朱凤霞, 有机化学, **2009**, *29*, 1988.)

(Li, L.; Lu, Z.)