含 1-[4-二(4-氟苯)甲基]哌嗪及 1,2,3-三唑官能团的二硫代氨基甲酸酯的合成及抗肿瘤活性研究

莫松 丁勇 张刚 张震 杓学蓓

李清寒* 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、苄溴、二硫化碳及溴丙炔为原料, 应用 5 mol% 的 CuI 为催化剂, DMF-H₂O (*V*:*V*=1:1) 为溶剂, 在 70 °C 反应 4 h 以 34%~65% 的收率制得了 16 个含有 1-[4-二(4-氟苯)甲基]哌嗪及 1,2,3-三唑官能团的二硫代氨基甲酸酯衍生物。合成的 16 个目标化合物通过熔点测定和质谱、红外光谱、元素分析及核磁共振氢谱分析对其结构进行确证。经体外抗肿瘤活性测试表明, 在 20 µg/mL 的浓度下, 有 14 个化合物对 CDC25B 具有较好的抑制活性, 其抑制率高达 97.96%, IC₅₀ 高达 11.55 µg/mL。在 40 µmol·L⁻¹ 的浓度下, 6 个二硫代氨基甲酸酯化合物对白血病 HL-60 细胞生长的抑制率和 IC₅₀ 分别可高达 99.99% 和 12.11 µg/mL, 对肺癌 A-549 肿瘤细胞生长的抑制率和 IC₅₀ 分别可高达 93.91% 和 22.45 µg/mL。

关键词 1-[二(4-氟苯)甲基]哌嗪; 1,2,3-三唑; 二硫代氨基甲酸酯; 有机合成; 抗肿瘤活性

Synthesis and Anti-tumor Activity Evaluation of a Novel Series of Dithiocarbamates Bearing 1,2,3-Triazole and [1-Bi(4-fluorophenyl)methyl]piperazine Unit

Mo, Song Ding, Yong Zhang, Gang Zhang, Zhen Shao, Xuebei

Li, Qinghan* Yang, Xuejun Chen, Feng

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

Abstract Sixteen novel dithiocarbamates containing 1,2,3-triazole and [1-bi(4-fluorophenyl)methyl]piperazine group were prepared via two steps starting from [1-bi(4-fluorophenyl)methyl]piperazine, propargyl bromide, methanedithione and sodium azide, using a very simple catalytic system composed of 5 mol% copper(I) iodide and DMF-H₂O (*V*:*V*=1:1) as solvent at 70 °C for 4 h with moderate yield (34%~65%). The structures of the new compounds were characterized by IR, MS, ¹H NMR, ¹³C NMR and elemental analysis. The bioactive assay for the newly prepared compounds manifested that fourteen dithiocarbamate derivatives exhibited good to excellent inhibitory activity against CDC25B in 20 µg/mL (inhibitory rate up to 97.96%, IC₅₀ value up to 11.55 µg/mL), and six dithiocarbamate derivatives exhibited excellent inhibitory activity against leukemia HL-60 and lung cancer A-549 cell in 40 µmol·L⁻¹ (inhibitory rate up to 99.99% and 93.91%, respectively; IC₅₀ value up to 12.11 and 22.45 µg/mL, respectively).

Keywords 1-[bi(4-fluorophenyl)methyl]piperazine; 1,2,3-triazole; 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, 具有抗菌^[1,2]、抗病毒^[3]、抗肿瘤^[4-6]及酶抑制剂^[5]作用等生理活性, 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^[7,8]。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

* Corresponding author. E-mail: lqhchem@163.com

Received November 28, 2016; revised January 7, 2017; published online February 15, 2017.

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

四川省科技厅科技支撑计划(No. 2015NZ0033)、西南民族大学研究生创新基金(No. CX2016SZ063)资助项目。

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,合成具有不同结构的二硫代氨基甲酸酯衍生物仍然是人们热衷的研究课题。

1,2,3-三唑及其衍生物是一类非常重要的杂环化合物,它们具有良好的抗菌^[9]、抗肿瘤^[10,11]、抗人类免疫缺陷病毒(HIV)^[12]、抗炎、抗痉挛及抗血小板凝聚^[13]等多种药理特征和生物活性,广泛应用于药物分子的设计和开发;同时,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,有可能使化合物的生物活性倍增,使其物理特性得到改善,比如改变疏水功能、增大膜的渗透性及在新陈代谢中抗氧化的能力等^[14]。目前人们已经认识到含氟药物对疾病的治疗效果要明显好于无氟的类似药物,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^[15-18]。而 1-[二(4-氟苯)甲基]哌嗪便是一种含氟的非常重要的药物中间体,其许多衍生物均具有抗氧化剂、钙拮抗剂和抗肿瘤等重要的生物活性^[19,20]。

因此,为了寻找一类新的、具有潜在抗肿瘤活性的含氟二硫代氨基甲酸酯衍生物,鉴于不同活性的基团在同一分子中聚集能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^[5,6,21-24],应用活性亚结构拼接原理,将 1-[(4-氟苯)甲基]哌嗪及 1,2,3-三唑功能基团引入到二硫代氨基甲酸酯类化合物中,合成一系列新型的含 1-[(4-氟苯)甲基]哌嗪及 1,2,3-三唑官能团的二硫代氨基甲酸酯衍生物,以期实现活性的叠加,这不仅具有一定学术价值,同时也具有潜在的应用前景。而这方面的研究还未见文献报道。合成的目标化合物通过熔点测定和质谱、红外光谱、元素分析及核磁共振氢谱分析对其结构进行确证,合成路线见 Scheme 1。

图1 化合物 3a~3p 的合成路线

Scheme 1 Synthetic route of compounds 3a~3p

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)哌嗪二硫代氨基甲酸-1-丙炔酯与取代苄溴及 NaN₃ 的反应是一类典型的[3+2]环化反应,即 Click 反应。实验结果表明:取代苄溴的苯环上连有吸电子基团(如 NO₂、卤素),或是供电子基团(如 CH₃, CH₃O)时,反应均容易进行,可以 42%~65%的中等收率得到目标化合物 3b~3m (表 1, Entries 2~13)。当使用溴乙酸乙酯或溴代烷进行反应时,也可以 34%~43%的收率得到目标物 3n~3p (表 1, Entries 14~16)。

1.2 目标化合物 3 的谱图分析

化合物 3 的 IR 谱图中,在 2900~3300 cm⁻¹ 有强的吸收峰,为苯环的 ν_{C-H} 的伸缩振动;在 1200~1300 cm⁻¹ 处的吸收峰为 ν_{C-S} 的吸收峰,同时在 1160~1170 cm⁻¹ 处的吸收峰为 ν_{C-F} 的吸收峰。¹H NMR 谱图中,在 δ 7.35~7.62 左右出现的单(宽)峰为目标化合物中 1,2,3-三唑环上的 C=C-H 氢质子的吸收峰,在 δ 6.80~7.34 范围内的多重峰为芳环上的质子吸收峰。在 δ 4.18~4.22 左右出现的单峰为目标化合物中 Ar₂CH 上的氢的位移,在 δ 2.30~2.52 和 3.82~4.29 左右出现的宽而矮的峰为哌嗪环上 NCH₂CH₂NCH₂CH₂ 中氢的信号,δ 5.42~5.48 左右出现的单峰为目标化合物中 NCH₂Ar 中氢的位移,ArCH₂-triazole 中氢的位移在 δ 3.63~3.67。化合物的 MS 谱图中,所得的目标化合物均给出分子离子峰和离子碎片峰,与相应的分子式一致。因此,化合物 3 为目标化合物。

1.3 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。

1.3.1 对细胞周期分裂蛋白 25B 的抑制活性

其方法是: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 DMSO。测试结果如表 2 所示,除化合物 3g, 3k 外,化合物 3a~3f, 3h~3j 以及 3l~3p 均显示出中等至优异的抑制 CDC25B 的活性,其抑制率为 57.20%~97.96%,除化合物 3m 对 CDC25B 的抑制率都仅为 57.20%外,其它化合物对 CDC25B 的抑制率都都在 94%以上,IC₅₀ 可达 11.52 μg/mL。同时可以看出当苯环上连有供电子基和吸电子

表 1 CuI 催化化合物 2 与苄溴及 NaN₃ 的反应^aTable 1 CuI-catalyzed the reaction of compounds 2 with benzyl bromide and NaN₃

$ \begin{array}{c} \text{(F-phenyl)}_2\text{CH-N(CH}_2)_2\text{N-C(=S)-SCH}_2\text{C}\equiv\text{CH} + \text{RCH}_2\text{Br} \xrightarrow[\text{DMF-H}_2\text{O (1:1), 70 }^\circ\text{C, 4 h}]{\text{NaN}_3, 5 \text{ mol\% CuI}} \\ \text{2} \hspace{15em} \text{3a ~ 3p} \end{array} $			
Entry	Benzyl bromide	Product 3	Yield ^b /%
1		3a	55
2		3b	53
3		3c	43
4		3d	65
5		3e	52
6		3f	50
7		3g	42
8		3h	50
9		3i	61
10		3j	59
11		3k	54

续表

Entry	Benzyl bromide	Product 3	Yield ^b /%
12			57
13			49
14	BrCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		43
15	BrCH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃		40
16	BrCH ₂ COOC ₂ H ₅		34

^a 1 mmol 2, 1 mmol RCH₂Br, 1.1 mmol NaN₃, 2 mL DMF-H₂O (V:V=1:1); ^b 分率产率.

表 2 化合物 3a~3p 对 CDC25B 的抑制活性^aTable 2 Inhibition of compounds 3a~3p for CDC25B *in vitro*

Compd.	Inhibition ^c /%	IC ₅₀ /(μg·mL ⁻¹)
3a	96.86	12.23
3b	96.82	16.91
3c	96.62	12.68
3d	97.67	11.98
3e	96.92	11.52
3f	97.94	12.68
3g	46.92	—
3h	94.89	13.32
3i	96.79	11.55
3j	96.05	12.23
3k	27.19	—
3l	97.41	11.89
3m	57.20	15.67
3n	97.75	13.12
3o	96.05	11.68
3p	97.96	12.34
Na ₃ VO ₄ ^b	100	0.55

^a CDC25B: cell division cycle 25 homolog B (*S. pombe*), 20 μg/mL. ^b Reference compound. ^c Inhibition (%)>50%, 有抑制作用

基时, 目标化合物都能表现出良好的对 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(即化合物 3n~3p), 也显示出优良的抗肿瘤活性, 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肿瘤活性.

1.3.2 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[3-(4,5-二甲基吡啶-2-基)-5-(3-羧基甲氧基苯基)-2-(4-磺苯基)-2H-四唑](MTS)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. 实验中所采用的阳性参照化合物为顺铂和紫杉醇, 阴性参照物为二甲基亚砜(DMSO). 首先将 3a~3f, 3h~3j, 3l~3p 14 种化合物配制成 2×PPC 的药物浓度, 各加入 100 μL 入 96 孔平底细胞培养板中(药物浓度为 1×PPC), 每孔中再加入 100 μL 肿瘤细胞悬浮液(使细胞量为 1×10⁴/孔), 每种药物均做复孔, 在 CO₂ 培养箱内 37 °C 共同孵育 48 h 后中止培养, 加入 MTS/PMS 液 40 μL, 再继续孵育 4 h 后, 用酶联免疫检测仪在 490 nm 波长下进行 OD 比色, 根据公式: 抑制率(%)=[OD(对照)-OD(加药)]/OD(对照)×100%, 计算出每种化合物对肿瘤细胞的抑制率. 然后测试活性与剂量的依赖关系, 通过计算软件 Graphpad Prism 对二者进行非线性拟和得到半抑制浓度(IC₅₀)值, 结果见表 3 所示. 在浓度为 20 μg/mL 时, 化合物 3b, 3c, 3e, 3i, 3j, 3n 对白血病 HL-60 肿瘤细胞生长均有抑制作用, 其中化合物 3e, 3i, 3j, 3n 的抑制率可高达 99.99%, IC₅₀ 达 12.11 μg/mL, 不过均弱于对照药物顺铂和紫杉醇. 令人高兴的是, 化合物 3c, 3e, 3i, 3j, 3n 对肺癌 A-549 肿瘤细胞生

长也均有抑制作用, 其抑制率最高可达 93.91%, IC_{50} 达 22.45 $\mu\text{g/mL}$, 并且从 IC_{50} 的值可以看出, 化合物 **3c**, **3i** 及 **3n** 对肺癌 A-549 肿瘤细胞生长的抑制率均比对照药物顺铂要好, 而且从总的结果也可初步看出, 当苯环的间位或对位上带有供电子(如 CH_3)或吸电子(如 F、Cl)基团时, 有利于化合物对肿瘤细胞的抑制作用. 而芳环上的吸电子基可使化合物的抗肿瘤作用得到加强, 同时也可以看出, 当三唑环上的氮原子带有长链烷基时也有利于加强化合物的抗肿瘤活性. 因此这类化合物值得进一步研究.

2 结论

本文以 1-[二(4-氟苯)甲基]哌嗪、取代苄溴、叠氮化钠和二硫化碳为原料, 以 DMF- H_2O (DMF: *N,N*-二甲基甲酰胺)作溶剂, 碘化亚铜为催化剂, 在 70 $^{\circ}\text{C}$ 经 Click 反应合成了 16 个新的含 1-[4-(二(4-氟苯)甲基)]哌嗪及 1,2,3-三唑官能团的二硫代氨基甲酸酯类衍生物 **3a**~**3p**. 经体外生物活性测试表明, 在 20 $\mu\text{g/mL}$ 的浓度下, 有 14 个化合物对 CDC25B 具有抑制作用, 其抑制率可达 94%, IC_{50} 可达 11.52 $\mu\text{g/mL}$; 在 40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的浓度下, 化合物 **3b**, **3c**, **3e**, **3i**, **3j**, **3n** 对白血病 HL-60 及化合物 **3c**, **3e**, **3i**, **3j**, **3n** 对肺癌 A-549 肿瘤细胞生长均具有较好的抑制作用, 其抑制率分别可高达 99.99% 及 93.91%, IC_{50} 分别高达 12.11 及 22.45 $\mu\text{g/mL}$. 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. 因此, 含 1-[4-(二(4-氟苯)甲基)]哌嗪及 1,2,3-三唑官能团的二硫代氨基甲酸酯类衍生物可以作为抗肿瘤药物的先导

分子进行进一步的研究.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

^1H NMR 由 Varian 400 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); 元素分析由 PE-2400 型元素分析仪测定; 红外光谱用 FT-IR169 型红外光谱仪(固体用 KBr 压片, 液体用液膜法测定). 薄层析硅胶板(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 中间体 2 的合成

称取无水磷酸钾 0.21 g (10 mmol)、3-溴丙炔 0.86 mL (10 mmol)和二硫化碳(0.91 mL, 15 mmol)加入 150 mL 圆底烧瓶, 加入 20 mL 乙醇, 在冰浴状态下缓慢滴加 50 mL 溶有 3.24 g (11.3 mmol)中间体 **1** 的乙醇溶液. 滴加完毕后, 0 $^{\circ}\text{C}$ 反应 30 min 后, 恢复至室温继续反应 2 h. 反应停止, 过滤, 旋出有机溶剂, 加水 20 mL, 用乙酸乙酯萃取(30 mL $\times$ 3), 合并乙酸乙酯层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗产品经柱层析[洗脱剂: $V(\text{石油醚}): V(\text{乙酸乙酯})=8:1$]得到橙色粘稠状液体, 收率 83%. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.32 (q, $J=6.8$ Hz, 4H, ArH), 6.95 (t, $J=6.4$ Hz, 4H, ArH), 4.64 (s, 2H, S- CH_2), 4.28 (s, 2H, pip), 3.87 (s, 2H, pip), 2.40 (s, 4H, pip), 2.33 (s, 1H, $\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$); IR (KBr) ν : 3001 ($=\text{C}-\text{H}$,

表 3 化合物 **3a**~**3f**, **3h**~**3j** 和 **3l**~**3p** 对白血病 HL-60 及肺癌 A-549 肿瘤细胞的抑制活性^a

Table 3 Inhibition and IC_{50} of compounds **3a**~**3f**, **3h**~**3j** and **3l**~**3p** for leukemia cell HL-60 and lung cancer cell A-549

Compd.	Leukemia cell HL-60		Lung cancer cell A-549	
	Inhibition/%	$IC_{50}/(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	Inhibition/%	$IC_{50}/(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$
3a	24.43	—	21.17	—
3b	54.22	19.23	10.39	—
3c	52.83	20.54	56.86	24.32
3d	36.51	—	24.92	—
3e	99.99	15.32	57.79	26.43
3f	45.78	—	—	—
3h	22.65	—	14.53	—
3i	99.99	17.51	86.32	22.45
3j	99.99	18.65	93.91	26.38
3l	30.55	—	12.35	—
3m	24.81	—	24.68	—
3n	99.99	12.11	55.54	23.23
3o	26.29	—	21.64	—
3p	30.73	—	21.01	—
顺铂 ^b		3.16		26.15
紫杉醇 ^b		<0.008		<0.008

^a Inhibition(>50%, 有抑制作用); ^b Standard drug.

Ph), 1610, 1517, 1451, 1425 (C=C, Ph), 1221 (C=S), 1157 (C—F) cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 403 ($M^+ + 1$).

3.3 目标化合物 3 的合成

取充分干燥的反应试管, 真空泵抽 30 min 至室温, 加入 0.05 mmol CuI, 0.0715 g (1.1 mmol) NaN_3 , 0.326 g (1 mmol) 中间体 **2**, 密封通氩气, 置换三次, 在氩气保护下加入 2 mL DMF 及 2 mL H_2O , 通过注射器注向反应试管中加入取代苄溴 (1 mmol), 加毕于 70 $^\circ\text{C}$ 反应 4 h. 反应完毕后, 冷却至室温, 加水 10 mL, 用乙酸乙酯萃取 (15 mL $\times$ 3). 合并有机相, 饱和食盐水洗两次 (25 mL $\times$ 2), 有机层用无水硫酸钠干燥, 蒸去溶剂, 粗产品经柱层析 (洗脱剂: 乙酸乙酯) 得到相应的目标化合物 **3**, 收率 34%~65%.

1-苄基-4-[[4-(二(4-氟苯)甲基)]哌嗪基硫代甲酰硫基甲基]-1*H*-1,2,3-三唑 (**3a**): 白色固体, 收率 55%. m.p. 149~152 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.62 (s, 1H, triazole), 7.41 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, ArH), 7.32~7.30 (m, 5H, ArH), 7.06 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, ArH), 6.97 (t, $J=7.2$ Hz, 4H, ArH), 5.44 (s, 2H, N- CH_2), 4.66 (s, 2H, Ar- CH_2), 4.29 (s, 2H, pip), 4.22 (s, 1H, Ar₂C-H), 3.87 (s, 2H, pip), 2.42 (s, 4H, pip); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 196.0, 163.0 (d, $J=244$ Hz), 144.8, 138.1 (d, $J=3$ Hz), 134.6, 131.04, 129.8 (q, $J=9.5$ Hz), 128.7, 128.0 (d, $J=8.3$ Hz), 122.9 (d, $J=24$ Hz), 115.8 (d, $J=21$ Hz), 74.0, 54.1, 52.8, 51.2, 48.8; IR (KBr) ν : 2936 (=C—H, Ar), 2817 (C—H, CH_2), 1608, 1511, 1475, 1430, 1334 (C=C, Ar), 1224 (C=S), 1134 (C—F) cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 536 ($M^+ + 1$). Anal. calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_5\text{S}_2$: C 62.78, H 5.08, N 13.07; found C 62.75, H 5.05, N 13.04.

1-(3-甲基苯基)-4-[[4-(二(4-氟苯)甲基)]哌嗪基硫代甲酰硫基甲基]-1*H*-1,2,3-三唑 (**3b**): 淡黄色固体, 收率 53%. m.p. 145~148 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.55 (s, 1H, triazole), 7.33 (t, $J=7.2$ Hz, 4H, Ar-H), 7.21 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, Ar-H), 7.13 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, Ar-H), 7.03 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 6.96 (t, $J=6.4$ Hz, 4H, Ar-H), 5.41 (s, 2H, N- CH_2), 4.64 (s, 2H, S- CH_2), 4.29 (s, 2H, pip), 4.22 (s, 1H, Ar₂C-H), 3.87 (s, 2H, pip), 2.42 (s, 4H, pip), 2.31 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 195.7, 163.2 (d, $J=244$ Hz), 144.9, 138.9, 137.3, 134.5, 129.4, 129.1 (d, $J=8.0$ Hz), 128.8 (d, $J=20$ Hz), 125.1, 122.8, 115.8, 115.6, 74.0, 54.1, 51.2, 48.8, 31.8, 21.4; IR (KBr) ν : 3132, 2933 (=C—H, Ar), 2824 (C—H, CH_2), 1608, 1511, 1464, 1425, 1367 (C=C, Ar), 1230 (C=S), 1149 (C—F) cm^{-1} ; ESI-MS m/z (%): 549.53 (M^+ , 100). Anal. calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{N}_5\text{S}_2$: C 63.36, H 5.32, N 12.74;

found C 63.38, H 5.34, N 12.71.

1-(4-甲基苯基)-4-[[4-(二(4-氟苯)甲基)]哌嗪基硫代甲酰硫基甲基]-1*H*-1,2,3-三唑 (**3c**): 淡黄色固体, 收率 43%. m.p. 77~79 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.54 (s, 1H, triazole), 7.32 (q, $J=6.8$ Hz, 4H, ArH), 7.15~7.12 (m, 4H, ArH), 6.95 (t, $J=6.4$ Hz, 4H, ArH), 5.38 (s, 2H, N- CH_2), 4.64 (s, 2H, S- CH_2), 4.28 (s, 2H, pip), 4.22 (s, 1H, Ar₂C-H), 3.85 (s, 2H, pip), 2.40 (s, 4H, pip), 2.30 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 195.7, 162.0 (d, $J=245$ Hz), 144.1, 138.6, 137.3, 129.7, 129.2 (d, $J=8.0$ Hz), 128.1, 122.7, 115.6 (d, $J=21$ Hz), 74.0, 53.9, 51.2, 48.8, 31.8, 21.2; IR (KBr) ν : 3147, 2933 (=C—H, Ar), 2825 (C—H, CH_2), 1609, 1512, 1473, 1439, 1340 (C=C, Ar), 1230 (C=S), 1155 (C—F) cm^{-1} ; ESI-MS m/z (%): 549.55 (M^+ , 100). Anal. calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{N}_5\text{S}_2$: C 63.36, H 5.32, N 12.74; found C 63.34, H 5.35, N 12.72.

1-(4-甲氧基苯基)-4-[[4-(二(4-氟苯)甲基)]哌嗪基硫代甲酰硫基甲基]-1*H*-1,2,3-三唑 (**3d**): 棕色固体, 收率 65%. m.p. 75~76 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.52 (s, 1H, triazole), 7.32 (t, $J=7.2$ Hz, 4H, ArH), 7.19 (d, $J=6.8$ Hz, 2H, ArH), 6.96 (t, $J=6.4$ Hz, 4H, ArH), 6.86 (d, $J=6.8$ Hz, 2H, ArH), 5.38 (s, 2H, N- CH_2), 4.62 (s, 2H, S- CH_2), 4.28 (s, 2H, pip), 4.21 (s, 1H, Ar₂C-H), 3.85 (s, 2H, pip), 3.18 (s, 3H, O- CH_3), 2.41 (s, 4H, pip); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 195.7, 162.0 (d, $J=245$ Hz), 159.8, 137.3, 129.6, 129.1 (d, $J=8.0$ Hz), 126.6, 122.5, 115.6 (d, $J=21$ Hz), 114.4, 74.0, 55.3, 53.7, 51.2, 49.1, 31.8; IR (KBr) ν : 3155, 2918 (=C—H, Ar), 2813 (C—H, CH_2), 1613, 1516, 1425, 1367 (C=C, Ar), 1227 (C=S), 1159 (C—F) cm^{-1} ; ESI-MS m/z (%): 565.42 (M^+ , 100). Anal. calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{N}_5\text{OS}_2$: C 61.57, H 5.17, N 12.38; found C 61.55, H 5.16, N 12.37.

1-(4-氟苯基)-4-[[4-(二(4-氟苯)甲基)]哌嗪基硫代甲酰硫基甲基]-1*H*-1,2,3-三唑 (**3e**): 棕色固体, 收率 52%. m.p. 137~140 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.56 (s, 1H, triazole), 7.32 (t, $J=7.2$ Hz, 4H, ArH), 7.22 (t, $J=6.8$ Hz, 2H, ArH), 7.03 (t, $J=8.4$ Hz, 2H, ArH), 6.96 (t, $J=6.4$ Hz, 4H, ArH), 5.42 (s, 2H, N- CH_2), 4.64 (s, 2H, S- CH_2), 4.29 (s, 2H, pip), 4.22 (s, 1H, Ar₂C-H), 3.86 (s, 2H, pip), 2.41 (s, 4H, pip); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 195.6, 164.9 (d, $J=246$ Hz), 163.15 (d, $J=245$ Hz), 144.4, 137.3, 129.9 (d, $J=8.0$ Hz), 129.1 (d, $J=8.0$ Hz), 122.7, 116.2, 116.0, 115.8 (d, $J=24$ Hz), 74.0, 53.3, 51.2, 48.7, 31.7; IR (KBr) ν : 3137, 2936 (=C—H, Ar), 2820 (C—H, CH_2), 1610, 1513, 1466, 1424, 1337 (C=C, Ar), 1230 (C=S),

1155 (C—F) cm^{-1} ; ESI-MS m/z (%): 553.33 (M^+ , 100). Anal. calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_5\text{S}_2$: C 60.74, H 4.73, N 12.65; found C 60.72, H 4.75, N 12.63.

1-(4-硝基苯基)-4-[[4-(二(4-氟苯)甲基)]哌嗪基硫代甲酰硫基甲基]-1*H*-1,2,3-三唑(**3f**): 棕色固体, 收率 56%. m.p. 68~73 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.20 (d, $J=6.4$ Hz, 2H, ArH), 7.68 (s, 1H, triazole), 7.35 (t, $J=7.2$ Hz, 6H, ArH), 6.97 (t, $J=6.4$ Hz, 4H, ArH), 5.58 (s, 2H, NCH_2), 4.66 (s, 2H, SCH_2), 4.29 (s, 2H, pip), 4.22 (s, 1H, Ar_2CH), 3.86 (s, 2H, pip), 2.42 (s, 4H, pip); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 195.7, 161.5 (d, $J=235$ Hz), 148.0, 145.1, 141.7, 137.1, 129.1 (d, $J=7.0$ Hz), 128.5, 124.5, 123.2, 115.6 (d, $J=21$ Hz), 74.0, 53.0, 51.2, 50.0, 31.5; IR (KBr) ν : 3145, 2934 (=C—H, Ar), 2825 (C—H, CH_2), 1608, 1511, 1475, 1430, 1342 (C=C, Ar), 1230 (C=S), 1137 (C—F) cm^{-1} ; ESI-MS m/z (%): 580.46 (M^+ , 100). Anal. calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$: C 57.92, H 4.51, N 14.47; found C 57.93, H 4.53, N 14.48.

1-(4-三氟甲氧基苯基)-4-[[4-(二(4-氟苯)甲基)]哌嗪基硫代甲酰硫基甲基]-1*H*-1,2,3-三唑(**3g**): 淡黄色固体, 收率 42%. m.p. 163~165 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.61 (s, 1H, triazole), 7.34~7.32 (m, 4H, ArH), 7.26 (d, $J=7.6$ Hz, 2H, ArH), 7.19 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, ArH), 6.96 (t, $J=6.4$ Hz, 4H, ArH), 5.46 (s, 2H, NCH_2), 4.65 (s, 2H, SCH_2), 4.29 (s, 2H, pip), 4.22 (s, 1H, CH), 3.87 (s, 2H, pip), 2.42 (s, 4H, pip); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 195.6, 162.0 (d, $J=245$ Hz), 149.3, 137.4, 133.33, 129.4, 129.1 (d, $J=6.0$ Hz), 121.5, 115.6 (d, $J=21$ Hz), 110.0, 74.0, 53.2, 51.2, 49.9, 31.69; IR (KBr) ν : 3146, 2928 (=C—H, Ar), 2826 (C—H, CH_2), 1610, 1514, 1474, 1431, 1340 (C=C, Ar), 1230 (C=S), 1164 (C—F) cm^{-1} ; ESI-MS m/z (%): 619.22 (M^+ , 100). Anal. calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{F}_5\text{N}_5\text{OS}_2$: C 56.21, H 4.23, N 11.30; found C 56.23, H 4.23, N 11.28.

1-(2-氟苯基)-4-[[4-(二(4-氟苯)甲基)]哌嗪基硫代甲酰硫基甲基]-1*H*-1,2,3-三唑(**3h**): 棕色固体, 收率 50%. m.p. 159~162 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.60 (s, 1H, triazole), 7.31 (s, 5H, ArH), 6.98~6.93 (m, 7H, ArH), 5.46 (s, 2H, NCH_2), 4.65 (s, 2H, SCH_2), 4.29 (s, 2H, pip), 4.22 (s, 1H, Ar_2CH), 3.87 (s, 2H, pip), 2.42 (s, 4H, pip); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 195.7, 162.6 (d, $J=245$ Hz), 162.2 (d, $J=245$ Hz), 144.3, 137.3, 133.2, 129.8 (d, $J=8.0$ Hz), 129.1 (d, $J=8.0$ Hz), 122.70, 116.2, 116.0, 115.8, 115.6, 74.0, 53.4, 51.2, 48.6, 31.6; IR (KBr) ν : 3141, 2934 (=C—H, Ar), 2817 (C—H, CH_2), 1609, 1508,

1460, 1425, 1369 (C=C, Ar), 1231 (C=S), 1145 (C—F) cm^{-1} ; ESI-MS m/z (%): 553.35 (M^+ , 100). Anal. calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_5\text{S}_2$: C 60.74, H 4.73, N 12.65; found C 60.72, H 4.72, N 12.64.

1-(3-氟苯基)-4-[[4-(二(4-氟苯)甲基)]哌嗪基硫代甲酰硫基甲基]-1*H*-1,2,3-三唑(**3i**): 淡黄色固体, 收率 61%. m.p. 79~81 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.57 (s, 1H, triazole), 7.32 (t, $J=7.2$ Hz, 4H, ArH), 7.23 (t, $J=6.8$ Hz, 2H, ArH), 7.03 (t, $J=8.4$ Hz, 2H, ArH), 6.96 (t, $J=6.4$ Hz, 4H, ArH), 5.42 (s, 2H, NCH_2), 4.65 (s, 2H, SCH_2), 4.29 (s, 2H, pip), 4.22 (s, 1H, Ar_2CH), 3.86 (s, 2H, pip), 2.41 (s, 4H, pip); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 195.6, 162.6 (d, $J=245$ Hz), 162.2 (d, $J=245$ Hz), 160.7, 144.4, 137.2, 130.5, 129.8 (d, $J=8.0$ Hz), 129.1 (d, $J=8.0$ Hz), 122.7, 116.2, 116.0, 115.6 (d, $J=21$ Hz), 80.6, 74.0, 53.3, 51.2, 31.6; IR (KBr) ν : 3141, 2936 (=C—H, Ar), 2826 (C—H, CH_2), 1610, 1512, 1476, 1427, 1367 (C=C, Ar), 1230 (C=S), 1159 (C—F) cm^{-1} ; ESI-MS m/z (%): 553.37 (M^+ , 100). Anal. calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_5\text{S}_2$: C 60.74, H 4.73, N 12.65; found C 60.76, H 4.71, N 12.63.

1-(3-氯苯基)-4-[[4-(二(4-氟苯)甲基)]哌嗪基硫代甲酰硫基甲基]-1*H*-1,2,3-三唑(**3j**): 棕色固体, 收率 59%. m.p. 141~144 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.64 (s, 1H, triazole), 7.32~7.31 (m, 5H, ArH), 7.22 (t, $J=7.6$ Hz, 1H, ArH), 7.10 (q, $J=6.4$ Hz, 2H, ArH), 6.96 (t, $J=6.4$ Hz, 4H, ArH), 5.52 (s, 2H, NCH_2), 4.64 (s, 2H, SCH_2), 4.29 (s, 2H, pip), 4.22 (s, 1H, Ar_2CH), 3.87 (s, 2H, pip), 2.42 (s, 4H, pip); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 195.6, 161.9 (d, $J=245$ Hz), 160.4 (d, $J=246$ Hz), 144.2, 137.3, 130.6 (d, $J=42$ Hz), 129.1 (d, $J=8.0$ Hz), 124.8 (d, $J=2.0$ Hz), 123.6, 122.5, 115.8 (d, $J=12$ Hz), 115.6 (d, $J=21$ Hz), 74.0, 51.2, 47.62, 47.58, 31.7; IR (KBr) ν : 3137, 2979 (=C—H, Ar), 2818 (C—H, CH_2), 1608, 1509, 1465, 1426, 1337 (C=C, Ar), 1288, 1230 (C=S), 1151 (C—F) cm^{-1} ; ESI-MS m/z (%): 570.12 (M^+ , 100). Anal. calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{ClF}_2\text{N}_5\text{S}_2$: C 58.99, H 4.60, N 12.28; found C 58.97, H 4.58, N 12.30.

1-(3-三氟甲基苯基)-4-[[4-(二(4-氟苯)甲基)]哌嗪基硫代甲酰硫基甲基]-1*H*-1,2,3-三唑(**3k**): 淡黄色固体, 收率 54%. m.p. 69~72 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.60 (s, 1H, triazole), 7.32~7.27 (m, 6H, ArH), 7.21 (s, 1H, ArH), 7.10 (d, $J=6.8$ Hz, 1H, ArH), 6.96 (t, $J=6.4$ Hz, 4H, ArH), 5.46 (s, 2H, NCH_2), 4.65 (s, 2H, SCH_2), 4.29 (s, 2H, pip), 4.22 (s, 1H, Ar_2CH), 3.87 (s, 2H, pip), 2.42 (s, 4H, pip); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 195.5,

161.9 (d, $J=245$ Hz), 144.7, 137.3, 135.7, 131.2, 129.7, 129.2, 129.1, 125.6, 124.6, 123.0, 115.8, 115.6, 74.0, 53.4, 51.2, 31.6, 26.9; IR (KBr) ν : 3144, 2937 (C—H, Ar), 2825 (C—H, CH₂), 1610, 1512, 1471, 1430, 1335 (C=C, Ar), 1232 (C=S), 1168 (C—F) cm^{-1} ; ESI-MS m/z (%): 603.17 (M^+ , 100). Anal. calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{F}_5\text{N}_5\text{S}_2$: C 57.70, H 4.34, N 11.60; found C 57.72, H 4.36, N 11.62.

1-(2,4-二氟苯基)-4-[[4-(二(4-氟苯)甲基)]哌嗪基硫代甲酰硫基甲基]-1*H*-1,2,3-三唑(3l): 棕色固体, 收率 57%. m.p. 116~168 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.60 (s, 1H, triazole), 7.30 (t, $J=7.2$ Hz, 6H, ArH), 7.23 (t, $J=8.4$ Hz, 1H, ArH), 7.22 (t, $J=8.4$ Hz, 2H, ArH), 6.96 (t, $J=6.4$ Hz, 4H, ArH), 5.42 (s, 2H, NCH_2), 4.64 (s, 2H, SCH_2), 4.29 (s, 2H, pip), 4.22 (s, 1H, Ar_2CH), 3.86 (s, 2H, pip), 2.41 (s, 4H, pip); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 195.53, 161.9 (d, $J=245$ Hz), 144.6, 137.3, 136.6, 134.9, 130.4, 129.1 (d, $J=8.0$ Hz), 128.9, 128.0, 126.0, 122.9, 115.6 (d, $J=21$ Hz), 74.0, 53.4, 51.2, 49.9, 31.6; IR (KBr) ν : 3137, 2936 (C—H, Ar), 2817 (C—H, CH₂), 1608, 1511, 1472, 1424, 1341 (C=C, Ar), 1230 (C=S), 1153 (C—F) cm^{-1} ; ESI-MS m/z (%): 571.35 (M^+ , 100). Anal. calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{N}_5\text{S}_2$: C 58.83, H 4.41, N 12.25; found C 58.86, H 4.43, N 12.22.

1-(2,4-二氯苯基)-4-[[4-(二(4-氟苯)甲基)]哌嗪基硫代甲酰硫基甲基]-1*H*-1,2,3-三唑(3m): 棕色固体, 收率 49%. m.p. 71~74 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.56 (s, 1H, triazole), 7.33~7.31 (m, 6H, ArH), 7.23 (s, 1H, ArH), 6.96 (t, $J=0.4$ Hz, 4H, ArH), 5.45 (s, 2H, NCH_2), 4.63 (s, 2H, SCH_2), 4.28 (s, 2H, pip), 4.21 (s, 1H, Ar_2CH), 3.86 (s, 2H, pip), 2.41 (s, 4H, pip); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 195.6, 161.9 (d, $J=245$ Hz), 144.6, 137.3, 134.6, 131.4, 129.2 (d, $J=8.0$ Hz), 129.1, 128.7, 128.1, 123.4, 115.8, 115.6 (d, $J=22$ Hz), 74.0, 54.1, 51.2, 48.6, 31.7; IR (KBr) ν : 3147, 2974 (C—H, Ar), 2826 (C—H, CH₂), 1609, 1512, 1475, 1430, 1340 (C=C, Ar), 1230 (C=S), 1158 (C—F) cm^{-1} ; ESI-MS m/z (%): 605.62 (M^+ , 100). Anal. calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_5\text{S}_2$: C 55.63, H 4.17, N 11.58; found C 55.66, H 4.15, N 11.56.

1-正丁基-4-[[4-(二(4-氟苯)甲基)]哌嗪基硫代甲酰硫基甲基]-1*H*-1,2,3-三唑(3n): 棕色固体, 收率 43%. m.p. 42~45 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.60 (s, 1H, triazole), 7.30 (q, $J=6.8$ Hz, 4H, ArH), 6.94 (t, $J=6.4$ Hz, 4H, ArH), 4.64 (s, 2H, SCH_2), 4.27 (s, 2H, pip), 4.23~4.21 (m, 2H, CH₂), 4.22 (s, 1H, Ar_2CH), 3.86 (s, 2H, pip), 2.41 (s, 4H, pip), 1.84~1.80 (m, 2H, CH₂), 1.31~1.27 (m,

2H, CH₂), 0.90 (t, $J=0.8$ Hz, 3H, CH₃); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 195.8, 162.1 (d, $J=246$ Hz), 143.8, 137.3, 129.2 (d, $J=8.0$ Hz), 122.7, 115.8 (d, $J=22$ Hz), 74.0, 53.5, 51.2, 50.1, 32.2, 31.7, 19.7, 13.5; IR (KBr) ν : 3145, 2942 (C—H, Ar), 2827 (C—H, CH₂), 1609, 1510, 1473, 1429, 1335 (C=C, Ar), 1229 (C=S), 1158 (C—F) cm^{-1} ; ESI-MS m/z (%): 501.23 (M^+ , 100). Anal. calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{N}_5\text{S}_2$: C 59.86, H 5.83, N 13.96; found C 59.88, H 5.85, N 13.94.

1-正己基-4-[[4-(二(4-氟苯)甲基)]哌嗪基硫代甲酰硫基甲基]-1*H*-1,2,3-三唑(3o): 棕色固体, 收率 37%. m.p. 68~71 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.60 (s, 1H, triazole), 7.31 (q, $J=6.8$ Hz, 4H, ArH), 6.94 (t, $J=6.4$ Hz, 4H, ArH), 4.64 (s, 2H, SCH_2), 4.26 (s, 2H, pip), 4.24~4.22 (m, 2H, CH₂), 4.21 (s, 1H, Ar_2CH), 3.86 (s, 2H, pip), 2.40 (s, 4H, pip), 1.84~1.81 (m, 2H, CH₂), 1.26 (s, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 0.84 (t, $J=0.8$ Hz, 3H, CH₃); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 195.7, 161.9 (d, $J=246$ Hz), 143.7, 137.3, 129.1 (d, $J=8.0$ Hz), 122.7, 115.6 (d, $J=22$ Hz), 74.0, 51.2, 50.3, 31.7, 31.1, 30.2, 26.9, 26.1, 22.4, 14.0; IR (KBr) ν : 3153, 2940 (C—H, Ar), 2827 (C—H, CH₂), 1610, 1512, 1473, 1429, 1340 (C=C, Ar), 1229 (C=S), 1155 (C—F) cm^{-1} ; ESI-MS m/z (%): 531.21 (M^+ , 100). Anal. calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_5\text{S}_2$: C 61.22, H 6.28, N 13.22; found C 61.20, H 6.25, N 13.24.

1-(2-乙酸乙酯基)-4-[[4-(二(4-氟苯)甲基)]哌嗪基硫代甲酰硫基甲基]-1*H*-1,2,3-三唑(3p): 棕色固体, 收率 34%. m.p. 57~59 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.76 (s, 1H, triazole), 7.31 (q, $J=6.8$ Hz, 4H, ArH), 6.93 (t, $J=6.4$ Hz, 4H, ArH), 5.06 (s, 2H, NCH_2), 4.65 (s, 2H, SCH_2), 4.22 (s, 2H, pip), 4.21~4.19 (m, 2H, CH₂), 4.18 (s, 1H, Ar_2CH), 3.85 (s, 2H, pip), 2.40 (s, 4H, pip), 1.24 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH₃); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 195.6, 166.2, 162.0 (d, $J=245$ Hz), 143.7, 137.3 (d, $J=3.0$ Hz), 129.1 (d, $J=8.0$ Hz), 124.3, 115.6 (d, $J=22$ Hz), 73.9, 62.4, 53.5, 51.2, 50.8, 31.5, 14.2; IR (KBr) ν : 3167, 2937 (C—H, Ar), 2813 (C—H, CH₂), 1764 (C=O), 1740, 1609, 1512, 1474, 1430, 1335 (C=C, Ar), 1229 (C=S), 1153 (C—F) cm^{-1} ; ESI-MS m/z (%): 531.22 (M^+ , 100). Anal. calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2$: C 56.48, H 5.12, N 13.17; found C 56.51, H 5.15, N 13.15.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 3a~3p 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*, 1721.
- [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] Tan, J.; Liang, F.-H.; Wang, Y.-M.; Cheng, X.; Liu, Q.; Yuan, H.-J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2485.
- [8] 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.)
- [9] Genin, M. J.; Allwine, D. A.; Anderson, D. J.; Barbachyn, M. R.; Emmert, D. E.; Garmon, S. A.; Graber, D. R.; Grega, K. C.; Hester, J. B.; Hutchinson, D. K.; Morris, J.; Reischer, R. J.; Ford, C. W.; Zurenko, G. E.; Hamel, J. C.; Schaadt, R. D.; Stapert, D.; Yagi, B. H. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 953.
- [10] Pagliai, F.; Pirali, T.; Grosso, E. D.; Brisco, R. D.; Tron, G. C.; Sorba, G.; Genazzani, A. A. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 467.
- [11] Bakunov, S. A.; Bakunova, S. M.; Wenzler, T.; Ghebru, M.; Werbovetz, K. A.; Brun, R.; Tidwell, R. R. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 254.
- [12] Alvarez, R.; Velazquez, S.; San-Felix, A.; Aquaro, S.; De Clercq, E.; Perno, C. F.; Karlsson, A.; Balzarini, J.; Camarasa, M. J. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 4185.
- [13] Palhagen, S.; Canger, R.; Henriksen, O.; van Parys, J. A.; Riviere, M. E.; Karolchyk, M. A. *Epilepsy Res.* **2001**, *43*, 115.
- [14] Kuznetsova, L.; Ungureanu, M. I.; Pepe, A. *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 415.
- [15] 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.)
- [16] Haga, T.; Fujikawa, K.; Koyanag, T.; Nakajima, T.; Hayashi, K. *Heterocycles* **1984**, *22*, 117.
- [17] 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.
- [18] Shelke, S. N.; Mhaske, G. R.; Bonifacio, V. D. B.; Gawande, M. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 5727.
- [19] Adsule, S.; Barve, V.; Chen, D.; Ahmed, F.; Dou, Q. P.; Padhye, S.; Sarkar, F. H. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 7242.
- [20] Ge, Z.-M.; Guo, B.-G.; Wang, H.-Y.; Cheng, T.-M.; Li, R.-T. *J. Peking Univ. (Heal. 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.)
- [21] Li, Q.-H.; Zhang, G.; Ding, Y.; Chen, F.; Zhang, Z.; Mo, S. *J. Southwest Univ. Natl. (Nat. Sci. Ed.)* **2014**, *40*, 826 (in Chinese). (李清寒, 张刚, 丁勇, 陈峰, 张震, 莫松, 西南民族大学学报(自然科学版), **2014**, *40*, 826.)
- [22] Li, Q.-H.; Zhao, Z.-G. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, *29*, 119 (in Chinese). (李清寒, 赵志刚, 有机化学, **2009**, *29*, 119.)
- [23] Deng, J.; Li, A.-N.; Li, Q.-H.; Ding, Y.; Yang, X.-J.; Chen, F. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, *36*, 2981 (in Chinese). (邓杰, 李爱暖, 李清寒, 丁勇, 杨学军, 陈峰, 有机化学, **2016**, *36*, 2981.)
- [24] 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.)

(Li, L.; Fan, Y.)