新型 2-烷硫基-噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮衍生物的设计、合成与除草活性赵安林^a 刘 姝^a 朱咏梅^b 王 涛^{*,a} 罗 劲^{*,a,b}^(a) 江西省化学生物学重点实验室 江西师范大学化学化工学院 南昌 330022)^(b) 江西师范大学分析测试中心 南昌 330022)

摘要 为了寻找具有超高效除草活性的稠杂环化合物,以 2-氨基-3-乙氧羰基-5-乙基噻吩为原料设计、合成了 16 个新型的 2-烷硫基-噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮衍生物,通过 ¹H NMR、IR、LC-MS 和元素分析等测试手段对其结构进行了表征确证。初步对单、双子叶植物的除草活性测试结果表明,部分目标化合物对单、双子叶的根和茎的生长具有很好的抑制作用,其中 2-环戊硫基-3-正丙基-6-乙基噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮(**4e**)和 2-正十六烷硫基-3-正丙基-6-乙基噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮(**4o**)在 100 mg/L 浓度下对单子叶植物稗草根和茎长的抑制率都达到了 100%。

关键词 噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮衍生物;合成;除草活性

Designed, Synthesis and Herbicidal Activity of Novel 2-Alkylthio-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-onesZhao, Anlin^a Liu, Shu^a Zhu, Yongmei^b Wang, Tao^{*,a} Luo, Jin^{*,a,b}^(a) Jiangxi Province Key Laboratory of Chemical Biology, College of Chemistry and Chemical Engineering, Jiangxi Normal University, Nanchang 330022)^(b) Analytical & Testing Center, Jiangxi Normal University, Nanchang 330022)

Abstract In an attempt to discover novel fuse heterocyclic compound with high herbicidal activity, sixteen newly 2-alkylthio-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-ones have been designed and synthesized by the reaction of 3-propyl-6-ethylthieno[2,3-*d*]pyrimidine-2-thione with halo-hydrocarbon. Their structures were clearly verified by ¹H NMR, IR, LC-MS and elemental analysis. Preliminary bioassay results indicate that some target compounds have excellent inhibitory activities on barnyard grass and rape. 2-Cyclopentylthio-3-*n*-propyl-6-ethylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one (**4e**) and 2-*n*-hexadecylthio-3-*n*-propyl-6-ethylthieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one (**4o**) show 100% inhibition rate to barnyard grass at the concentration of 100 mg/L.

Keywords thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-ones; synthesis; herbicidal activities

噻吩并嘧啶衍生物因其在抗菌^[1]、抗过敏^[2]、抗炎^[3]、杀菌^[4]、磷酸二酯酶抑制剂^[5]、抗过滤性病原体^[6]、杀虫^[7]及抗惊厥^[8]等方面所表现的良好生物活性,早在 20 世纪 70 年代开始就受到人们的广泛注意。近些年研究发现一些噻吩并嘧啶衍生物可以抗肿瘤^[9-11]、治疗帕金森氏综合症^[12]、抗血小板活性^[13],还可以作为镇定剂^[14],但在农药上的应用报道较少^[15]。同时有文献报道噻吩并嘧啶类衍生物(如化合物 **1a**, **1b**)通过抑制 IL-1 (interleukin-1)的增加可以防止关节中软骨退化^[16-20],软骨衰退的主要原因之一是 IL-1 (interleukin-1)通过产生大量

* Corresponding authors. E-mail: wangtao@jxnu.edu.cn, jinluo@jxnu.edu.cn

Received December 19, 2019; revised February 19, 2017; published online March 1, 2017.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21262018, 21562026) and the Natural Science Foundation of Jiangxi Province (Nos. 20161BAB203085, 20161BAB213072).

国家自然科学基金(Nos. 21262018, 21562026)、江西省自然科学基金(Nos. 20161BAB203085, 20161BAB213072)资助项目。

的分解蛋白酶来刺激软骨退化. 还有文献报道含有噻吩并嘧啶衍生物(如化合物 **1c**, **1d**)表现出很好的抗结核、抗哮喘活性^[21~23]. 由此可见, 新型噻吩并嘧啶类衍生物的设计、合成及生物活性具有广阔的研究价值.

本课题组曾以 2-氨基-3-乙氧羰基-5-乙基噻吩为原料制备了具有一定除草活性的噻吩并嘧啶化合物^[24], 为了进一步优化噻吩并嘧啶化合物结构并系统研究其在农药上的生物活性, 本文设计合成了一系列未见文献报道的 2-烷硫基-3-丙基-6-乙基噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮衍生物(Scheme 1), 通过 ¹H NMR、IR、LC-MS 和元素分析确定其结构. 初步测试研究了目标化合物的除草活性, 结果表明部分化合物具有优异的除草活性, 并探讨了该类噻吩并嘧啶化合物结构与活性的关系.

图式 1 目标化合物的合成线路

Scheme 1 Synthetic route of the target compound

1 结果与讨论

1.1 合成部分

中间体 **2** 与正丙胺在 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)为溶剂高温加热回流下关环得到中间体 **3**. DMF 极性大, 溶解性好, 且沸点高, 有利于关环生成中间体 **3**. 与氢氧化钾等强碱作用下硫代烷基化相比, 本文在合成目标化合物 **4** 时是以 DMF 为溶剂, 三乙胺作缚酸剂, 在 60 °C 恒温搅拌反应 4 h 即可, 既降低了反应温度, 又缩短了时间.

1.2 波谱性质

分析目标化合物的核磁共振氢谱, 发现化学位移在 δ 7.05 左右的单峰是噻吩环上氢, 噻吩环上连接的乙基中甲基的化学位移在 δ 1.31~1.35 之间而亚甲基的化学位移在 δ 2.80~2.86 之间. 嘧啶环上直接相连的丙基中甲基的化学位移在 δ 0.86~1.05 之间. 在红外光谱图谱中, 羰基的吸收峰在 1680 cm^{-1} 左右, 碳碳双键和碳氮双键的强吸收峰在 1500~1600 cm^{-1} 之间. 液相质谱所示目标化合物的分子量与理论值相同, 元素分析的计算值与理论值相对误差基本在 0.4% 范围内.

1.3 生物活性

本文采用文献[25]的离体培养皿方法测定了目标化合物在浓度为 10 和 100 mg/L 时对供试植物稗草(Barnyard grass, 单子叶杂草)和油菜(Rape, 双子叶杂草)茎长和根长的抑制率(%), 结果见表 1.

表 1 化合物 **4a**~**4p** 对单、双子叶植物的抑制率(%)^a
Table 1 Inhibition percentage (%) of compounds **4a**~**4p** to barnyard grass and rape

化合物	R	稗草				油菜			
		茎		根		茎		根	
		10 mg/L	100 mg/L	10 mg/L	100 mg/L	10 mg/L	100 mg/L	10 mg/L	100 mg/L
4a	CH ₃	18	84	87	94	17	27	14	77
4b	C ₂ H ₅	44	87	79	98	5	20	39	78
4c	<i>i</i> -C ₃ H ₇	57	85	58	92	26	46	17	90
4d	<i>n</i> -C ₃ H ₇	45	47	77	57	16	26	60	95
4e	Cyclopentyl	22	100	69	100	33	56	56	100
4f	Cyclohexyl	53	95	85	97	28	45	29	100
4g	CH ₂ =CHCH ₂	35	57	68	74	2	21	28	76
4h	PhCOCH ₂	30	45	66	85	8	2	-22	57
4i	<i>p</i> -O ₂ NC ₆ H ₄ COCH ₂	60	68	82	84	51	54	45	86
4j	CH ₂ COOC ₂ H ₅	26	63	65	68	60	61	-2	76
4k	PhCH ₂	24	62	72	78	28	35	18	51
4l	CH ₃ CHCOOC ₂ H ₅	8	60	81	86	15	32	44	72
4m	<i>n</i> -C ₁₂ H ₂₅	8	30	77	88	4	20	23	45
4n	<i>n</i> -C ₁₄ H ₂₉	51	92	86	100	50	61	63	98
4o	<i>n</i> -C ₁₆ H ₃₃	25	100	82	100	60	53	61	100
4p	<i>n</i> -C ₁₈ H ₃₇	56	71	83	90	15	41	24	80

^a 负抑制率表示促进植物生长, 活性标准: A 级 $\geq 90\%$, B 级 $\geq 70\%$, C 级 $\geq 50\%$, D 级 $< 50\%$.

由表 1 所示的测试数据表明: 当浓度为 100 mg/L 时, 目标化合物对稗草的茎的抑制率有 4 个达到 A 级、4 个 B 级和 5 个 C 级, 尤其是化合物 **4e** 和 **4o** 的抑制率都达到了 100%. 对稗草的根的抑制率 8 个达到 A 级和 6 个 B 级, 化合物 **4e**, **4f** 和 **4o** 的抑制率也达到 100%. 浓度在 10 mg/L 时, 对稗草的根和茎的抑制率明显下降, 没有 A 级只有 11 个达到 B 级.

当浓度为 100 mg/L 时, 目标化合物对油菜的茎的抑制率只有 5 个达到 C 级; 对油菜的根的抑制率有 6 个达到 A 级和 7 个 B 级, 并且化合物 **4e**, **4f** 和 **4o** 的抑制率均为 100%. 浓度在 10 mg/L 时, 对油菜的根和茎的抑制率只有 8 个达到 C 级, 化合物 **4h**、**4j** 抑制率为 -22% 和 -2%, 即说明具有一定的促进作用.

总体上看, 随着浓度从 100 mg/L 降至 10 mg/L, 目标化合物对稗草和油菜的根和茎的抑制率也随之减弱. 在 100 mg/L 浓度下, 目标化合物对稗草和油菜根长的抑制作用普遍优于其茎长的抑制作用; 化合物 **4e**, **4f** 和 **4o** 对稗草和油菜根长的抑制作用非常优异, 抑制率均到达了 100%. 当 R 基团为 CH₃、CH₃CH₂、环己基和正十六烷等烷基时, 对油菜和稗草的抑制作用明显比 PhCH₂、PhCOCH₂ 和 CH₂COOC₂H₅ 等芳基、酯基强; 而当 R 基团为 *p*-O₂NC₆H₄COCH₂ 时, 抑制作用比 PhCOCH₂ 好. 随着 R 基团链长不断增大, 目标化合物对稗草和油菜的茎长和根长的抑制作用并不是很有规律的变化, 这些有可能是由于空间效应和诱导效应引起的, 进一步的优化和复筛工作正在进行之中.

2 结论

以 2-氨基-3-乙氧羰基-5-乙基噻吩为原料, 经硫脲化、缩合关环以及硫代烷(芳)基化合成了 16 个未见文献报道的 2-烷硫基-3-丙基-6-乙基噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮衍生物. 除草活性测试显示, 浓度为 100 mg/L 时, 部分目标化合物具有优异的除草活性, 其中 **4e** 和 **4o** 对单子叶植物和双子叶植物的根长抑制活性达到了 100%. 从构效关系上看, 在往后的工作中可以对噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮上取代基进行不同修饰, 适当引入吸电子和供电子能力更强的基团, 以期能寻找出具有超高生物活性的农药先导.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

傅里叶红外光谱仪(Spectrum one 型, KBr 压片, 美国 Perkin Elmer 公司), 超导核磁共振波谱仪(AVANCE 400 型, 瑞士 Bruker 公司, CDCl₃ 为溶剂), 1100 LC/MSD Trap 液相色谱/质谱/质谱联用仪(美国 Agilent 公司), X-4

型显示显微熔点测定仪(北京泰克仪器有限公司, 温度未矫正). 三乙胺经氢化钙干燥处理后重新蒸馏, 其他试剂均为分析纯.

3.2 实验方法

3.2.1 中间体 2 的合成

中间体 **1** 是根据文献[26]方法合成的, 收率 70%, 熔点 71~73 °C, 与文献值相同.

中间体 **2** 的合成: 在装有搅拌装置和恒压滴液漏斗的 100 mL 三颈烧瓶中, 分别加入中间体 **1** (20 mmol, 3.98 g) 和 DMF (40 mL), 搅拌下滴加二硫化碳 (20 mmol, 19.2 mL) 和氢氧化钠水溶液 3.6 g/6 mL. 滴加完毕, 溶液在 15~20 °C 下反应 30 min 后, 在 10~15 °C 下缓慢滴加硫酸二甲酯, 滴毕, 升至室温继续搅拌反应 4 h 后, 将反应液倾入大量的冰水中, 有大量固体析出, 过滤后粗产品用无水乙醇重结晶, 产率 82%.

3.2.2 中间体 3 的合成

将中间体 **2** (10 mmol, 2.89 g)、正丙胺(12 mmol, 0.6 g) 和 10 mL DMF (30 mL) 依次加入到 50 mL 烧瓶中, 先搅拌加热回流反应 6 h, 然后在室温下继续反应 24 h, 反应液倾入 60 mL 水中, 过滤得到粗产物白色固体, 双溶剂 DMF/异丙醇重结晶即得纯品, 产率 65%. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.00 (s, 1H), 4.41~4.45 (m, 2H), 2.77~2.83 (m, 2H), 1.79~1.85 (m, 2H), 1.30~1.34 (t, *J*=7.5 Hz, 3H), 0.99~1.03 (t, *J*=7.4 Hz, 3H).

3.2.3 目标化合物 4 的合成

向 50 mL 烧瓶中加入中间体 **3** (2 mmol, 0.508 g)、三乙胺(6 mmol)、卤代烃(2.4 mmol) 和 10 mL DMF, 60 °C 下搅拌反应 4~6 h, 冷却至室温后将反应液倒入 40 mL 水中, 抽滤, 滤饼再用乙醇/DMF 重结晶即得目标化合物 **4a**~**4p**.

2-甲硫基-3-正丙基-6-乙基噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮(**4a**): 淡黄色固体, 产率 83%. m.p. 53~54 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.07 (s, 1H), 4.06~4.10 (m, 2H), 2.82~2.88 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.77~1.81 (m, 2H), 1.33~1.36 (t, *J*=7.5 Hz, 3H), 1.00~1.04 (t, *J*=7.4 Hz, 3H); IR (KBr) ν : 3065, 2958, 2872, 1681, 1552, 1502, 1383, 904, 658 cm⁻¹; LC-MS (EI) *m/z*: 269 [M+1]⁺. Anal. calcd for C₁₂H₁₆N₂OS₂: C 53.70, H 6.01, N 10.44; found C 53.93, H 6.14, N 10.58.

2-乙硫基-3-正丙基-6-乙基噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮(**4b**): 淡黄色固体, 产率 75%. m.p. 83~84 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.05 (s, 1H), 4.04~4.07 (m, 2H), 3.20~3.26 (m, 2H), 2.80~2.84 (m, 2H), 1.72~1.82 (m, 2H), 1.39~1.43 (m, 3H), 1.29~1.33 (m, *J*=7.5

Hz, 3H), 0.98~1.02 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); IR (KBr) ν : 3065, 2931, 2874, 1674, 1551, 1505, 1379, 899, 649 cm^{-1} ; LC-MS (EI) m/z : 283 $[\text{M}+1]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OS}_2$: C 55.28, H 6.42, N 9.92; found C 55.43, H 6.64, N 9.98.

2-异丙硫基-3-正丙基-6-乙基噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮(**4c**): 淡黄色固体, 产率 64%. m.p. 55~56 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.05 (s, 1H), 4.02~4.08 (m, 3H), 2.80~2.86 (m, 2H), 1.73~1.78 (m, 2H), 1.44~1.46 (d, $J=6.8$ Hz, 6H), 1.31~1.34 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 0.97~1.01 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); IR (KBr) ν : 3062, 2933, 2873, 1681, 1552, 1504, 1382, 898, 670 cm^{-1} ; LC-MS (EI) m/z : 297 $[\text{M}+1]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{OS}_2$: C 56.72, H 6.80, N 9.45; found C 56.93, H 6.94, N 9.67.

2-正丙硫基-3-正丙基-6-乙基噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮(**4d**): 淡黄色固体, 产率 82%. m.p. 57~58 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.05 (s, 1H), 4.05~4.09 (m, 2H), 3.19~3.23 (m, 2H), 2.80~2.86 (m, 2H), 1.76~1.79 (m, 2H), 1.73~1.75 (m, 2H), 1.31~1.35 (m, 3H), 1.05~1.09 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 0.98~1.02 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); IR (KBr) ν : 3061, 2967, 2874, 1669, 1551, 1508, 1377, 903, 662 cm^{-1} ; LC-MS (EI) m/z : 297 $[\text{M}+1]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{OS}_2$: C 56.72, H 6.80, N 9.45; found C 56.83, H 6.94, N 9.63.

2-环戊硫基-3-正丙基-6-乙基噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮(**4e**): 白色固体, 产率 85%. m.p. 81~82 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.04 (s, 1H), 4.01~4.11 (m, 2H), 2.80~2.84 (m, 2H), 2.25~2.28 (m, 2H), 1.59~1.79 (m, 8H), 1.31~1.34 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 0.98~1.01 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); IR (KBr) ν : 2972, 2932, 2874, 1683, 1551, 1511, 1371, 896, 667 cm^{-1} ; LC-MS (EI) m/z : 323 $[\text{M}+1]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{OS}_2$: C 59.59, H 6.88, N 8.69; found C 59.71, H 6.94, N 8.86.

2-环己硫基-3-正丙基-6-乙基噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮(**4f**): 淡黄色固体, 产率 62%. m.p. 84~85 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.04 (s, 1H), 4.03~4.07 (m, 2H), 3.90~3.92 (m, 1H), 2.80~2.84 (m, 2H), 2.11~2.14 (m, 2H), 1.45~1.79 (m, 10H), 1.31~1.35 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 0.98~1.01 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); IR (KBr) ν : 3065, 2931, 2874, 1682, 1553, 1504, 1381, 884, 655 cm^{-1} ; LC-MS (EI) m/z : 337 $[\text{M}+1]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{OS}_2$: C 60.68, H 7.19, N 8.32; found C 60.83, H 7.34, N 8.48.

2-烯丙硫基-3-正丙基-6-乙基噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮(**4g**): 白色固体, 产率 71%. m.p. 54~55 $^{\circ}\text{C}$; ^1H

NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.05 (s, 1H), 5.92~6.02 (m, 1H), 5.34~5.38 (d, $J=16.9$ Hz, 1H), 5.19~5.21 (d, $J=10$ Hz, 1H), 4.04~4.08 (m, 2H), 3.89~3.90 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.81~2.86 (m, 2H), 1.64~1.78 (m, 2H), 1.31~1.35 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 0.98~1.02 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); IR (KBr) ν : 3064, 2958, 2874, 1680, 1505, 1495, 1384, 881, 652 cm^{-1} ; LC-MS (EI) m/z : 295 $[\text{M}+1]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OS}_2$: C 57.11, H 6.16, N 9.51; found C 57.23, H 6.34, N 9.78.

2-苯甲酰乙硫基-3-正丙基-6-乙基噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮(**4h**): 淡黄色固体, 产率 78%. m.p. 130~131 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.08~8.09 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.63~7.67 (m, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.52~7.56 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.10~4.14 (m, 2H), 2.76~2.81 (m, 2H), 1.79~1.87 (m, 2H), 1.27~1.31 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 1.01~1.05 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); IR (KBr) ν : 2967, 2932, 2875, 1687, 1509, 1378, 885, 647 cm^{-1} ; LC-MS (EI) m/z : 373 $[\text{M}+1]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$: C 61.26, H 5.41, N 7.52; found C 61.33, H 5.74, N 7.77.

2-对硝基苯甲酰乙硫基-3-正丙基-6-乙基噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮(**4i**): 淡黄色固体, 产率 69%. m.p. 95~96 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.18~8.20 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.61~7.63 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.01~4.05 (m, 2H), 2.82~2.89 (m, 2H), 1.67~1.79 (m, 2H), 1.32~1.35 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 0.97~1.00 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); IR (KBr) ν : 3065, 2966, 2876, 1689, 1606, 1510, 1494, 1377, 878, 714 cm^{-1} ; LC-MS (EI) m/z : 418 $[\text{M}+1]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$: C 54.66, H 4.59, N 10.06; found C 54.51, H 4.74, N 10.27.

2-乙氧羰基乙硫基-3-正丙基-6-乙基噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮(**4j**): 白色固体, 产率 86%. m.p. 74~75 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.05 (s, 1H), 4.22~4.47 (m, 2H), 4.05~4.09 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 2.80~2.85 (m, 2H), 1.76~1.86 (m, 2H), 1.39~1.43 (m, 3H), 1.30~1.34 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 1.00~1.03 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); IR (KBr) ν : 3069, 2930, 2874, 1744, 1687, 1555, 1512, 1497, 1379, 886, 662 cm^{-1} ; LC-MS (EI) m/z : 341 $[\text{M}+1]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$: C 52.92, H 5.92, N 8.23; found C 53.13, H 5.84, N 8.47.

2-苄硫基-3-正丙基-6-乙基噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮(**4k**): 淡黄色固体, 产率 78%. m.p. 78~79 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.26~7.44 (m, 5H), 7.06 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.01~4.05 (m, 2H), 2.81~2.89 (m,

2H), 1.70~1.78 (m, 2H), 1.32~1.36 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 0.95~0.99 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); IR (KBr) ν : 3064, 2931, 2875, 1675, 1638, 1552, 1509, 1375, 896, 589 cm^{-1} ; LC-MS (EI) m/z : 345 $[\text{M}+1]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{OS}_2$: C 62.76, H 5.85, N 8.13; found C 62.49, H 5.94, N 8.27.

2-乙氧羰基甲基乙硫基-3-正丙基-6-乙基噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮(**4l**): 白色固体, 产率 82%. m.p. 39~40 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.04 (s, 1H), 4.50~4.56 (m, 1H), 4.16~4.30 (m, 2H), 4.02~4.06 (m, 2H), 2.80~2.85 (m, 2H), 1.75~1.80 (m, 2H), 1.64~1.66 (d, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.29~1.34 (m, 6H), 0.99~1.03 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); IR (KBr) ν : 2969, 2935, 2876, 1738, 1686, 1551, 1511, 1375, 897, 669 cm^{-1} ; LC-MS (EI) m/z : 355 $[\text{M}+1]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$: C 54.21, H 6.26, N 7.90; found C 54.43, H 6.44, N 7.79.

2-正十二烷硫基-3-正丙基-6-乙基噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮(**4m**): 白色固体, 产率 87%. m.p. 40~41 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.05 (s, 1H), 4.05~4.09 (m, 2H), 3.20~3.24 (m, 2H), 2.80~2.84 (m, 2H), 1.70~1.80 (m, 4H), 1.42~1.45 (m, 2H), 1.26~1.35 (m, 19H), 0.98~1.02 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 0.87~0.92 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); IR (KBr) ν : 2921, 2851, 1687, 1553, 1505, 1379, 876, 654 cm^{-1} ; LC-MS (EI) m/z : 423 $[\text{M}+1]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{OS}_2$: C 65.35, H 9.06, N 6.63; found C 65.51, H 9.24, N 6.87.

2-正十四烷硫基-3-正丙基-6-乙基噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮(**4n**): 淡黄色固体, 产率 85%. m.p. 44~46 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.05 (s, 1H), 4.05~4.08 (m, 2H), 3.19~3.23 (m, 2H), 2.80~2.86 (m, 2H), 1.70~1.80 (m, 4H), 1.43~1.45 (m, 2H), 1.26~1.34 (m, 23H), 0.98~1.02 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 0.86~0.90 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); IR (KBr) ν : 3067, 2920, 2850, 1686, 1552, 1503, 1380, 900, 654 cm^{-1} ; LC-MS (EI) m/z : 451 $[\text{M}+1]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{OS}_2$: C 66.62, H 9.39, N 6.21; found C 66.41, H 9.54, N 6.37.

2-正十六烷硫基-3-正丙基-6-乙基噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮(**4o**): 白色固体, 产率 90%. m.p. 51~52 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.05 (s, 1H), 4.04~4.08 (m, 2H), 3.19~3.23 (m, 2H), 2.82~2.84 (m, 2H), 1.72~1.78 (m, 4H), 1.43~1.45 (m, 2H), 1.26~1.34 (m, 27H), 0.98~1.02 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 0.86~0.90 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); IR (KBr) ν : 2921, 2849, 1686, 1553, 1503, 1371, 876, 654 cm^{-1} ; LC-MS (EI) m/z : 479 $[\text{M}+1]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{OS}_2$: C 67.73, H 9.68, N 5.85; found C 67.52,

H 9.82, N 5.97.

2-正十八烷硫基-3-正丙基-6-乙基噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮(**4p**): 白色固体, 产率 78%. m.p. 60~61 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.05 (s, 1H), 4.05~4.09 (m, 2H), 3.20~3.23 (m, 2H), 2.82~2.84 (m, 2H), 1.72~1.78 (m, 4H), 1.43~1.45 (m, 2H), 1.25~1.33 (m, 31H), 0.98~1.02 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 0.86~0.89 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); IR (KBr) ν : 3067, 2920, 2849, 1685, 1553, 1503, 1371, 876, 654 cm^{-1} ; LC-MS (EI) m/z : 507 $[\text{M}+1]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{OS}_2$: C 68.72, H 9.94, N 5.53; found C 68.43, H 10.12, N 5.77.

辅助材料(Supporting Information) 中间体 **3** 的 ^1H NMR 谱图, 所有目标化合物 **4a**~**4p** 的 ^1H NMR 和 IR 谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Ravindr, V. C.; Barsu, G. K.; Anil, S. B.; Rajesh, H. B. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *34*, 89.
- [2] Temple, D. L. *US 4054656*, **1977** [*Chem. Abstr.* **1977**, *88*, 37830].
- [3] Panico, A. M.; Santagati, A.; Cardile, V. *Colloids Surf. B* **2003**, *28*, 77.
- [4] Zeng, G. P.; Zheng, P. *Acta Chim. Sinica* **2012**, *70*, 759 (in Chinese). (曾国平, 郑平, 化学学报, **2012**, *70*, 759.)
- [5] Crespo, M. I.; Pages, L. L.; Vega, A.; Segarra, V.; Lopez, M.; Domenech, T.; Miralpeix, M.; Beleta, J.; Ryder, H.; Palacios, J. M. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4021.
- [6] Samsonova, N. V.; Kharizomenova, L. A.; Givenv, A. N.; Kaplina, E. K. *Pharm. Chem. J.* **1981**, *15*, 645.
- [7] Tokio, O.; Katsutoshi, F.; Isamu, N. *EP 0356158*, **1990** [*Chem. Abstr.* **1990**, *113*, 59210].
- [8] Rosowsky, A.; Chaykovsk, M.; Chen, K. K. N.; Lin, M.; Modest, E. *J. J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 185.
- [9] Perspicace, E.; Ragno, R.; Ballante, F.; Hesse, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *63*, 765.
- [10] Chen, Y.; Bai, S.; He, W. H.; Yang, G. Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 2362 (in Chinese). (陈玉, 柏舜, 贺红武, 杨光忠, 有机化学, **2014**, *34*, 2362.)
- [11] Bozorov, K.; Zhao, J. Y.; Elmuradov, B.; Pataer, a.; Aisa, H. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *102*, 552.
- [12] John, G. R.; Joanne, L.; Elizabeth, D. C. *WO 02055524*, **2002** [*Chem. Abstr.* **2002**, *137*, 109287].
- [13] Leistner, S.; Wagner, G.; Guetscharo, M.; Glusa, E. *Pharmazie*, **1986**, *41*, 54.
- [14] Wang, H. M.; Guo, S. B.; Hu, Y. G.; Zeng, X. H.; Yang, G. Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 1075 (in Chinese). (王红梅, 郭树兵, 胡扬根, 曾小华, 杨光义, 有机化学, **2015**, *35*, 1075.)
- [15] Liu, H.; Wang, H. Q.; Liu, Z. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *38*, 2203.
- [16] Shield, M. *Eur. J. Rheumatol. Inflammation* **1993**, *13*, 7.
- [17] Palmoski, M. J.; Brandt, K. D. *Arthritis Rheum.* **1983**, *26*, 528.
- [18] Hess, E. V.; Herman, J. H. *Am. J. Med.* **1986**, *81*, 36.
- [19] Redini, F.; Mauviel, A.; Loyau, G.; Pujol, J. P. *Agents Actions* **1990**, *31*, 358.
- [20] Rainsford, K. D. *Am. J. Med.* **1999**, *107*, S27.
- [21] Krell, R. D.; Aharon, D.; Buckner, C. K.; Keith, R. A.; Kusner, E.

- J.; Snyder, D. W.; Bernstein, P. R.; Matassa, V. G.; Yee, Y. K.; Gilles, R. E. *Am. Rev. Respir. Dis.* **1990**, *141*, 978.
- [22] Jarvis, B.; Markham, A. *Drugs* **2000**, *59*, 891
- [23] Krell, R. D.; Aharony, D.; Buckner, C. K.; Keith, R. A.; Kusner, E. J.; Snyder, D. W.; Bernstein, P. R.; Matassa, V. G.; Yee, Y. K.; Brown, F. J.; Hesp, B.; Giles, R. E. *Am. Rev. Respir. Dis.* **1990**, *141*, 978.
- [24] Wang, T.; Zheng, C. H.; Liu, S.; Chen, H. Z. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2010**, *185*, 1543.
- [25] Wang, T. *Ph.D. Dissertation*, Central China Normal University, Wuhan, **2004** (in Chinese).
(王涛, 博士论文, 华中师范大学, 武汉, **2004**.)
- [26] Guo, Y. C.; Li, J.; Ma, J. L.; Yu, Z. R.; Wang, H. W.; Zhu, W. J.; Liao, X. C.; Zhao, Y. F. *Chin. Chem. Lett.* **2015**, *26*, 755.

(Zhao, X.)