

新型苯并噻吩稠合吡啶并[1,2-*a*]嘧啶衍生物的合成及其抑菌活性徐 姣^{†,a,b} 马 玲^{†,a} 刘秀波^b 马 伟^{*,a,b}
马 岩^c 王道林^{*,d}^(a) 东北林业大学 林木遗传育种国家重点实验室 哈尔滨 150040)^(b) 黑龙江中医药大学药学院 哈尔滨 150040)^(c) 哈尔滨商业大学工商管理学院 哈尔滨 150040)^(d) 渤海大学化学化工学院 锦州 121003)

摘要 利用 Thorpe-Ziegler 反应, 通过 2-氯甲基-4*H*-吡啶并[1,2-*a*]嘧啶-4-酮与 2-巯基苯甲腈的环化制得 2-(3-氨基苯并噻吩-2-基)-4*H*-吡啶并[1,2-*a*]嘧啶酮, 继而在氨基磺酸作用下, 通过 Pictet-Spengler 反应, 设计合成了新型苯并噻吩并[3',2':2,3]吡啶并[4,5-*d*]吡啶并[1,2-*a*]嘧啶衍生物。初步抑菌活性试验表明, 当浓度为 50 mg/L 时, 化合物 **5b** 对黄瓜灰霉病菌和小麦赤霉病菌的抑制率达 96% 以上, **5f** 对油菜菌核病菌的抑制率为 98%, **5g** 和 **5i** 对烟草赤星病菌的抑制率达 93% 以上。

关键词 吡啶并[1,2-*a*]嘧啶; 苯并噻吩; 2-巯基苯甲腈; Pictet-Spengler 反应; 合成; 抑菌活性

Synthesis and Fungicidal Activity of Novel Benzothiophene-Fused Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine DerivativesXu, Jiao^{†,a,b} Ma, Ling^{†,a} Liu, Xiubo^b Ma, Wei^{*,a,b} Ma, Yan^c Wang, Daolin^{*,d}^(a) State Key Laboratory of Tree Genetics and Breeding, Northeast Forestry University, Harbin 150040)^(b) College of Pharmacy, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040)^(c) School of business administration, Harbin University of Commerce, Harbin 150040)^(d) College of Chemistry and Chemical Engineering, Bohai University, Jinzhou 121003)

Abstract A series of novel benzothieno[3',2':2,3]pyrido[4,5-*d*]pyrido[1,2-*a*]pyrimidines are prepared via Pictet-Spengler reaction of 2-(3-aminobenzothiophene-2-yl)-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one using sulfamic acid as a catalyst, which in turn were obtained from the Thorpe-Ziegler isomerization of 2-(chloromethyl)-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one with 2-mercaptobenzonitrile. The structures of the products were characterized by FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR spectra and elemental analysis. The fungicidal activities of the prepared compounds were also preliminarily evaluated. For example, **5b** exhibited more than 96% inhibition rate to *Botrytis cinerea* and *Gibberella zeae* at 50 mg/L, **5f** exhibited 98% inhibition rate to *Sclerotinia sclerotiorum* at 50 mg/L, and **5g**, **5i** exhibited more than 93% inhibition rate to *Alternaria alternata* at 50 mg/L.

Keywords pyrido[1,2-*a*]pyrimidine; benzothiophene; 2-mercaptobenzonitrile; Pictet-Spengler reaction; synthesis; fungicidal activity

含氮杂环化合物在医药、农药以及先进材料的研发、生产中占有十分重要的地位。嘧啶及其稠环化合物是一类在生物化学领域非常重要的杂环化合物^[1], 尤其是含有吡啶并嘧啶骨架结构的嘧啶类化合物, 由于显著

的生物活性和药理活性, 如杀菌^[2]、抗肿瘤^[3]、抗痛风^[4]、抗组胺^[5], 以及高效、低毒、作用方式独特等优点, 对其分子设计、合成与生物活性研究仍然是杂环化合物研究中的一个十分活跃的领域^[6]。

* Corresponding authors. E-mail: mawei@hljuem.net; wangdaolin@sina.com

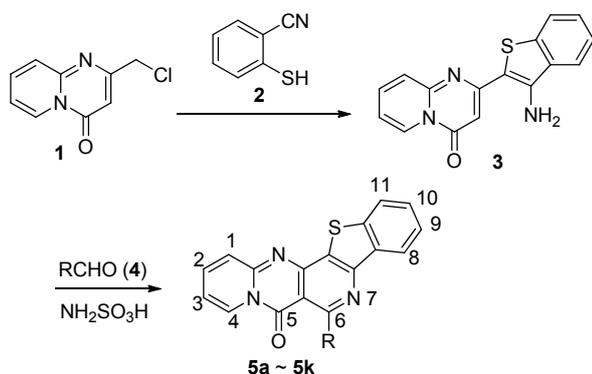
Received January 8, 2018; revised March 25, 2018; published online April 12, 2018.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 31770688), the National Public Welfare Industry Special (No. 201404718), the Harbin Research and Development Fund of Applied Technology (No. 2017RAQXJ129) and the Scientific Research Fund of the Health Planning Committee of Heilongjiang (No. 2017-579).

国家自然科学基金(No. 31770688)、国家公益性行业专项(No. 201404718)、哈尔滨市应用技术与开发资金(No. 2017RAQXJ129)和黑龙江省卫生计生委科研基金(No. 2017-579)资助项目。

另外, 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一些药物, 如选择性雌激素受体调节剂雷洛昔芬(Raloxifene)^[12], 治疗哮喘的白三烯生物合成抑制剂齐留通(Zileuton)^[13]以及抑制麦角甾醇合成的抗真菌剂硝酸舍他康唑(Sertaconazole)^[14]等, 在临床治疗中广为应用.

从噻啉类化合物的杀菌活性研究来看, 噻啉环上反应位点的多样性变化, 使得杀菌活性的噻啉类化合物日益丰富. 噻啉环分子中引入杂环、稠杂环等结构, 可得到具有较好生物活性的化合物. 最近, 我们以多环噻啉为研究对象, 应用 Pictet-Spengler 反应成功合成了噻啉^[15a]、苯并咪唑^[15b]、吡啉并噻啉^[15c]及苯并噻吩^[15d]稠合的噻啉类化合物. 为了寻找具有更高活性的噻啉类杀菌剂, 本文以 2-氯甲基-4*H*-吡啉并[1,2-*a*]噻啉酮为反应底物, 设计利用活性亚结构拼接原理, 将具有广泛生物活性的苯并噻吩和吡啉并噻啉通过吡啉环稠和连接, 探讨苯并噻吩稠合的吡啉并[1,2-*a*]噻啉衍生物合成方法, 并期待获得良好抑菌活性的噻啉衍生物新结构体系 (Scheme 1).



5a, R = C₆H₅; **5b**, R = 4-MeC₆H₄; **5c**, R = 2-MeOC₆H₄; **5d**, R = 3-MeOC₆H₄; **5e**, R = 4-MeOC₆H₄; **5f**, R = 3,4-(MeO)₂C₆H₃; **5g**, R = 2-HOC₆H₄; **5h**, R = 4-HOC₆H₄; **5i**, R = 4-ClC₆H₄; **5j**, R = 4-O₂NC₆H₄; **5k**, R = 2-Furyl

图式 1 新型吡啉并噻啉衍生物及其合成路线

Scheme 1 Synthetic route of novel pyrido[1,2-*a*]pyrimidines

1 结果与讨论

1.1 中间体 3 的合成

Thorpe-Ziegler 环化反应^[16]是制备杂环化合物重要的反应之一. 本工作设计以易得的 2-氯甲基-4*H*-吡啉并[1,2-*a*]噻啉酮^[17](**1**)为基础原料, 在碳酸钾作用下, 通过与 2-巯基苯甲腈(**2**)的 Thorpe-Ziegler 环化反应, 成功制备了本研究工作的重要中间体: 2-(3-氨基苯并噻吩-2-基)-4*H*-吡啉并[1,2-*a*]噻啉酮(**3**) (Scheme 1).

1.2 目标化合物 5 的合成

氨基磺酸(Sulfamic acid, SA, NH₂SO₃H)是有机合成的重要催化剂^[18], 在我们的实验研究^[15]中发现, 该催化剂对噻啉类稠杂环化合物的合成有着良好的催化作用.

为进一步扩展研究内容, 以 SA 为催化剂考察了 2-(3-氨基苯并噻吩-2-基)-4*H*-吡啉并[1,2-*a*]噻啉酮(**3**)与苯甲醛(**4a**)的 Pictet-Spengler 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 °C 时产物收率达到最高(86%) (Entry 2). 增加催化剂用量(15 mol%)以及升高(130 °C)或降低(110 °C)反应温度, 产物收率均有所降低(Entries 3~5). 同时, 考察了甲苯、EtOH、HOAc 等反应溶剂对该反应的影响(Entries 6~8). 发现该反应在 DMF 和 HOAc 中可顺利进行, 但在 HOAc 中反应时间稍长. 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 9, 10). 依据以上实验结果, 选择 SA (10 mol%) 为催化剂, DMF 作为溶剂, 在 120 °C 下进行, 作为该反应的优化条件(Entry 2).

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./°C	Time ^b /h	Yield ^c /%
1	SA (5)	DMF	120	20	61
2	SA (10)	DMF	120	9	86
3	SA (15)	DMF	120	9	85
4	SA (10)	DMF	130	7	79
5	SA (10)	DMF	110	13	78
6	SA(10)	Toluene	110	19	54
7	SA (10)	HOAc	120	12	83
8	SA (10)	EtOH	80	22	52
9	<i>p</i> -TsOH (10)	DMF	120	10	78
10	TFA (10)	DMF	120	8	72

^a Reaction conditions: **3a** (1.0 mmol), benzaldehyde (**4a**, 1.0 mmol), solvent (25 mL); ^b Reaction progress monitored by TLC; ^c Isolated yield.

在以上优化的反应条件下, 对苯并噻吩稠合的吡啉并[1,2-*a*]噻啉类衍生物(**5**)的合成进行扩展实验(表 2).

从以上反应结果(表 2)中可以看出, 在 SA 作用下, 2-(3-氨基苯并噻吩-2-基)-4*H*-吡啉并[1,2-*a*]噻啉酮(**3**)与芳香醛(**4**)在 Pictet-Spengler 反应中表现出较高的反应活性: 无论是芳香醛苯环上含有供电子取代基(Me、OMe、OH) (Entries 2~8), 还是含有吸电子取代基(Cl、NO₂) (Entries 9, 10)该反应都得以顺利进行, 并得到良好收率(75%~89%). 另外, 杂环芳醛(糠醛和噻吩-2-甲醛)(Entries 11, 12)以及脂肪醛(Entries 13, 14)在该类反应中也表现出较好的反应性能(70%~77%).

表 2 化合物 5 的反应时间及产率

Table 2 Reaction times and yields of the products 5

Entry	Product	R	Time ^a /h	Yield ^b /%
1	5a	C ₆ H ₅	9	86
2	5b	4-MeC ₆ H ₄	9	82
3	5c	2-MeOC ₆ H ₄	10	79
4	5d	3-MeOC ₆ H ₄	8	84
5	5e	4-MeOC ₆ H ₄	8	85
6	5f	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	7	89
7	5g	2-HOC ₆ H ₄	8	80
8	5h	4-HOC ₆ H ₄	7	83
9	5i	4-ClC ₆ H ₄	10	78
10	5j	4-NO ₂ C ₆ H ₄	12	75
11	5k	2-Furyl	11	73
12	5l	2-Thienyl	12	77
13	5m	Et	15	72
14	5n	<i>n</i> -Pr	15	70

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

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, 饱和碳上的质子化学位移位于 δ 1.24~4.38, 苯并噻吩稠合的吡啶并[1,2-*a*]嘧啶稠杂环结构体系中环中碳原子上氢的化学位移出现在 δ 7.79~9.55; ¹³C NMR 谱图中嘧啶酮羰基碳的化学位移出现在 δ 151~165; 在 δ 103~165 出现苯并噻吩并[3',2':2,3]吡啶并[4,5-*d*]吡啶并[1,2-*a*]嘧啶稠杂环结构体系中环上的 17 个碳吸收峰. IR 谱图中, 发现在 1669~1690 cm⁻¹ 附近出现嘧啶酮羰基的强伸缩振动吸收峰. 另外, 元素分析的实测数据与理论计算值是一致的, 进一步证实了目标化合物的结构.

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下: 在碱作用下, 2-氯甲基-4*H*-吡啶并[1,2-*a*]嘧啶酮

(1) 与 2-巯基苯甲腈(2) 通过亲核取代得到 *S*-烷基化产物 A, 然后经过 Thorpe-Ziegler 环化、异构化, 形成关键中间体: 2-(3-氨基苯并噻吩-2-基)-4*H*-吡啶并[1,2-*a*]嘧啶酮(3), 接着在酸催化的 Pictet-Spengler 反应下, 与醛(4) 进行环化, 得到 P-S 反应产物 D, 最后经氧化得到最终产物: 苯并噻吩并[3',2':2,3]吡啶并[4,5-*d*]吡啶并[1,2-*a*]嘧啶衍生物 5 (Scheme 2).

1.5 抗菌活性评价

对合成的目标化合物 5a~5n 进行了抑制植物病菌的活性测试. 以黄瓜灰霉病菌(*Botrytis cinerea*)、小麦赤霉病菌(*Gibberella zeae*)、油菜菌核病菌(*Sclerotinia sclerotiorum*)和烟草赤星病菌(*Alternaria alternata*)为供试材料. 采用含毒培养基法, 测试浓度为 25、50 μ g/mL. 用交叉交叉法测量菌落直径, 每个培养基测量两次, 取其平均值为菌落的平均直径, 并通过以下公式计算抑制率, 测试结果见表 3[对照药剂为百菌清(chlorothalonil)].

菌落扩散直径 = 菌落平均直径 - 菌饼直径

抑制率(%) = (对照菌落扩散直径 - 处理菌落扩散直径) / (对照菌落扩散直径) \times 100%.

以上测试结果表明, 目标化合物对上述病菌表现出一定的抗菌活性. 在测试浓度为 50 μ g/mL 时, 少数化合物对不同的病菌有较强的选择性抑制活性, 如 5b 对黄瓜灰霉病菌和小麦赤霉病菌的抑制率均在 96% 以上, 5f 对油菜菌核病菌的抑制率为 98%, 5g 和 5i 对烟草赤星病菌的抑制率在 93% 以上, 同对照药剂为百菌清的相应活性相当; 但在测试浓度为 25 μ g/mL 时, 化合物的抑菌活性不高, 与对照药剂百菌清相比, 还有差距. 另外, 连有芳环取代基的吡啶并[1,2-*a*]嘧啶化合物 5a~5l 的抑菌活性普遍高于烷基取代化合物 5m 和 5n.

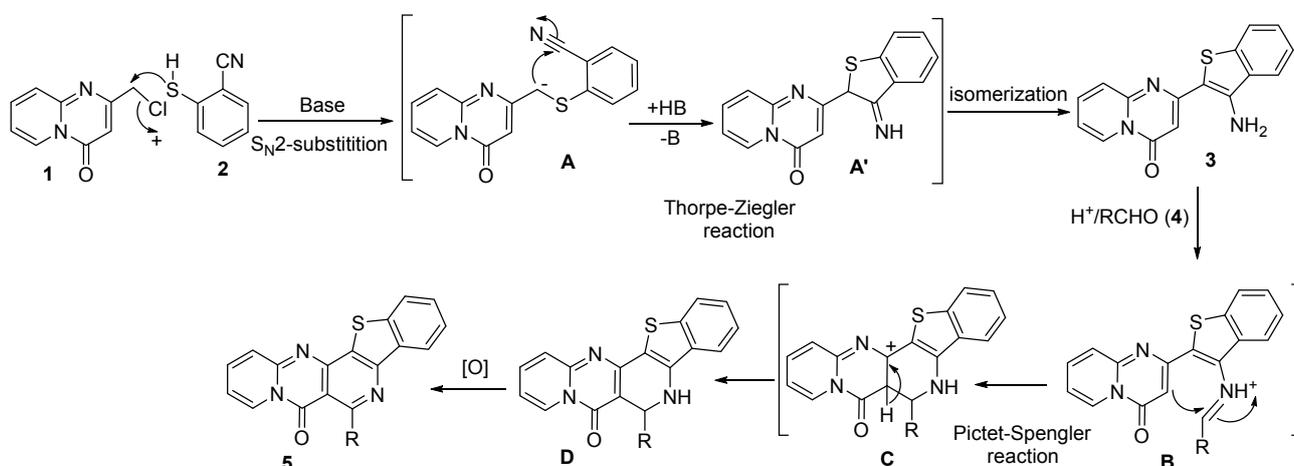
图式 2 新型吡啶并[1,2-*a*]嘧啶类化合物的合成机理推测Scheme 2 Probable mechanism of synthesizing novel pyrido[1,2-*a*]pyrimidines

表3 化合物5的抗菌活性(抑制率/%)
Table 3 Fungicidal activity (inhibition rate/%) of compounds 5a~5n

compound	<i>Botrytis cinerea</i>		<i>Gibberella zeae</i>		<i>Sclerotonia sclerotiorum</i>		<i>Alternaria alternata</i>	
	25 $\mu\text{g/mL}$	50 $\mu\text{g/mL}$	25 $\mu\text{g/mL}$	50 $\mu\text{g/mL}$	25 $\mu\text{g/mL}$	50 $\mu\text{g/mL}$	25 $\mu\text{g/mL}$	50 $\mu\text{g/mL}$
5a	46	76	42	69	38	72	45	74
5b	77	98	65	96	57	79	26	72
5c	42	74	43	72	31	69	41	78
5d	31	64	28	75	47	82	38	80
5e	28	75	34	67	29	80	24	71
5f	53	81	41	72	64	98	31	68
5g	29	60	37	78	49	71	59	95
5h	56	73	46	69	28	87	37	78
5i	47	78	26	75	36	63	52	93
5j	48	79	33	68	37	64	44	80
5k	35	63	41	74	26	72	33	64
5l	36	57	30	69	34	67	34	56
5m	26	42	29	52	26	41	16	28
5n	49	49	23	47	17	38	13	37
Chlorothalonil	83	98	76	94	79	98	86	96

2 结论

通过 2-氯甲基-4*H*-吡啶并[1,2-*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, 设计合成了一系列新型苯并噻吩稠合的吡啶并[1,2-*a*]嘧啶类衍生物; 该合成方法原料易得、反应条件温和、操作简便; 同时拓展了 Pictet-Spengler 反应在稠杂环化合物合成中的应用, 为新型嘧啶类化合物的合成提供了新的方法与策略. 研究了目标化合物的抑制植物病菌活性, 个别化合物表现出较好的抗菌活性, 具有进一步研究的价值.

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 2-氯甲基-4*H*-吡啶并[1,2-*a*]嘧啶酮(1)的制备

按照文献[17]方法, 以 2-氨基吡啶和 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 72%). m.p. 172~174 $^{\circ}\text{C}$ (文献值^[17]: 170 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, 400 MHz) δ : 4.68 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.85~7.86 (m, 1H), 8.15~8.17 (m, 1H), 8.55~8.56 (m, 1H), 9.33~9.34 (m, 1H); ^{13}C NMR ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, 100 MHz) δ : 38.7, 102.1, 117.8, 121.0, 129.6, 146.4, 146.6, 153.2,

155.6.

3.2.2 2-(3-氨基苯并噻吩-2-基)-4*H*-吡啶并[1,2-*a*]嘧啶酮(3)的制备

将 2-氯甲基-4*H*-吡啶并[1,2-*a*]嘧啶酮(1) (1.94 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 $^{\circ}\text{C}$ 下反应 5 h (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(收率 85%). 黄色结晶, m.p. >300 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, 400 MHz) δ : 7.01 (s, 1H), 7.86 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.93~7.95 (m, 3H), 8.05 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 9.26~9.27 (m, 1H), 9.37~9.38 (m, 1H); ^{13}C NMR ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, 100 MHz) δ : 102.4, 118.9, 120.3, 121.5, 124.2, 125.7, 128.8, 129.0, 131.1, 132.3, 133.6, 138.7, 142.4, 145.5, 146.9, 154.7; IR (KBr) ν : 3401, 3342 (NH_2), 1673 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OS}$: C 65.61, H 3.78, N 14.32; found C 65.70, H 3.80, N 14.31.

3.2.3 苯并噻吩并[3',2':2,3]吡啶并[4,5-*d*]吡啶并[1,2-*a*]嘧啶酮(5)的合成

合成的一般步骤: 将 2-(3-氨基苯并噻吩-2-基)-4*H*-吡啶并[1,2-*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 $^{\circ}\text{C}$ 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-5*H*-苯并噻吩并[3',2':2,3]吡啶并[4,5-*d*]吡啶并[1,2-*a*]嘧啶酮(5a): 黄色结晶, m.p. >300 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, 400 MHz) δ : 7.63~7.65 (m, 4H), 7.77~7.79

(m, 2H), 7.88~7.90 (m, 1H), 7.96~7.97 (m, 1H), 8.21 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.71~8.73 (m, 1H), 9.29~9.31 (m, 1H); ^{13}C NMR ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, 100 MHz) δ : 103.9, 113.2, 118.1, 121.5, 123.2, 123.7, 123.8, 126.2, 127.7, 127.8, 128.9, 129.0, 131.3, 132.6, 134.0, 142.9, 144.5, 147.1, 150.0, 151.1, 158.5; IR (KBr) ν : 1669 (C=O) cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}$: C 72.80, H 3.45, N 11.07; found C 72.91, H 3.46, N 11.09.

6-(4-甲基苯基)-5*H*-苯并噻吩并[3',2':2,3]吡啶并[4,5-*d*]吡啶并[1,2-*a*]嘧啶酮(**5b**): m.p. >300 °C; ^1H NMR ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, 400 MHz) δ : 2.87 (s, 3H), 7.83~7.87 (m, 4H), 8.14~8.15 (m, 1H), 8.32~8.34 (m, 2H), 8.55~8.58 (m, 1H), 8.78~8.79 (m, 1H), 8.98~9.00 (m, 1H), 8.63 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 9.06~9.08 (m, 1H), 9.67~9.68 (m, 1H); ^{13}C NMR ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, 100 MHz) δ : 19.6, 103.7, 118.0, 121.5, 122.8, 123.6, 123.7, 126.0, 126.2, 127.8, 127.9, 129.5, 131.3, 133.9, 142.9, 144.4, 144.5, 144.9, 147.0, 150.0, 151.5, 158.9; IR (KBr) ν : 1671 (C=O) cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}$: C 73.26, H 3.84, N 10.68; found C 73.32, H 3.85, N 10.71.

6-(2-甲氧基苯基)-5*H*-苯并噻吩并[3',2':2,3]吡啶并[4,5-*d*]吡啶并[1,2-*a*]嘧啶酮(**5c**): m.p. >300 °C; ^1H NMR ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, 400 MHz) δ : 3.77 (s, 3H), 7.19~7.22 (m, 2H), 7.43~7.45 (m, 1H), 7.74~7.77 (m, 2H), 7.80~7.98 (m, 2H), 8.21 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.70~8.72 (m, 1H), 9.31~9.32 (m, 1H); ^{13}C NMR ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, 100 MHz) δ : 54.7, 104.9, 111.2, 112.1, 116.0, 118.0, 118.1, 121.0, 121.5, 123.1, 123.7, 126.2, 127.8, 131.2, 133.9, 134.8, 142.7, 144.2, 144.7, 147.1, 149.9, 150.9, 156.3, 157.1; IR (KBr) ν : 1680 (C=O) cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: C 70.40, H 3.69, N 10.26; found C 70.54, H 3.73, N 10.30.

6-(3-甲氧基苯基)-5*H*-苯并噻吩并[3',2':2,3]吡啶并[4,5-*d*]吡啶并[1,2-*a*]嘧啶酮(**5d**): 黄色结晶, m.p. > 300 °C; ^1H NMR ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, 400 MHz) δ : 4.00 (s, 3H), 7.27~7.33 (m, 2H), 7.40~7.41 (m, 1H), 7.63~7.64 (m, 1H), 7.79~7.80 (m, 1H), 7.90~7.96 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.36~8.37 (m, 1H), 8.65~8.66 (m, 1H), 8.72~8.74 (m, 1H), 9.30~9.31 (m, 1H); ^{13}C NMR ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, 100 MHz) δ : 55.1, 104.0, 115.1, 117.2, 118.2, 121.1, 121.5, 123.5, 123.7, 123.8, 126.2, 127.9, 130.5, 130.7, 131.3, 134.0, 142.9, 144.4, 144.5, 147.1, 150.0, 151.5, 157.3, 158.6; IR (KBr) ν : 1684 (C=O) cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: C 70.40, H 3.69, N 10.26; found C 70.47, H

3.71, N 10.29.

6-(4-甲氧基苯基)-5*H*-苯并噻吩并[3',2':2,3]吡啶并[4,5-*d*]吡啶并[1,2-*a*]嘧啶酮(**5e**): m.p. >300 °C; ^1H NMR ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, 400 MHz) δ : 4.38 (s, 3H), 7.60 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 8.01 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 8.13~8.17 (m, 1H), 8.22~8.26 (m, 2H), 8.55 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.70 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 9.00 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 9.06~9.08 (m, 1H), 9.67~9.69 (m, 1H); ^{13}C NMR ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, 100 MHz) δ : 54.8, 103.6, 114.6, 115.9, 117.9, 121.5, 121.7, 122.6, 123.6, 123.7, 126.1, 127.7, 130.5, 131.3, 133.9, 142.8, 144.5, 146.9, 150.0, 151.5, 158.1, 162.7; IR (KBr) ν : 1673 (C=O) cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: C 70.40, H 3.69, N 10.26; found C 70.48, H 3.72, N 10.28.

6-(3,4-二甲氧基苯基)-5*H*-苯并噻吩并[3',2':2,3]吡啶并[4,5-*d*]吡啶并[1,2-*a*]嘧啶酮(**5f**): m.p. > 300 °C; ^1H NMR ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, 400 MHz) δ : 3.96 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 7.24 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.38 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.80~7.84 (m, 1H), 7.93~7.99 (m, 2H), 8.22 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.68 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.73~8.75 (m, 1H), 9.34~9.36 (m, 1H); ^{13}C NMR ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, 100 MHz) δ : 55.0, 55.4, 103.9, 111.3, 112.1, 118.1, 121.5, 121.9, 123.0, 123.1, 123.7, 123.8, 126.2, 127.9, 131.3, 134.0, 142.9, 144.5, 147.0, 148.4, 150.0, 151.6, 152.4, 157.5, 162.4; IR (KBr) ν : 1679 (C=O) cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: C 68.32, H 3.90, N 9.56; found C 68.41, H 3.93, N 9.59.

6-(2-羟基苯基)-5*H*-苯并噻吩并[3',2':2,3]吡啶并[4,5-*d*]吡啶并[1,2-*a*]嘧啶酮(**5g**): m.p. >300 °C; ^1H NMR ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, 400 MHz) δ : 7.61~7.74 (m, 3H), 7.84~7.85 (m, 2H), 7.93~7.96 (m, 1H), 8.20~8.21 (m, 2H), 8.61 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.78~8.79 (m, 1H), 8.90~8.91 (m, 1H); ^{13}C NMR ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, 100 MHz) δ : 99.6, 109.8, 114.9, 115.9, 118.2, 118.7, 122.7, 122.9, 123.8, 125.4, 126.4, 126.8, 127.5, 134.4, 137.4, 141.9, 142.7, 145.9, 146.1, 149.1, 152.0, 152.2, 161.1; IR (KBr) ν : 3312 (OH), 1684 (C=O) cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: C 69.86, H 3.31, N 10.63; found C 69.92, H 3.34, N 10.68.

6-(4-羟基苯基)-5*H*-苯并噻吩并[3',2':2,3]吡啶并[4,5-*d*]吡啶并[1,2-*a*]嘧啶酮(**5h**): m.p. >300 °C; ^1H NMR ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, 400 MHz) δ : 7.23~7.24 (m, 2H), 7.62~7.64 (m, 2H), 7.81~7.83 (m, 1H), 7.81~7.92 (m, 2H), 8.21 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.65~8.67 (m, 1H), 8.74~8.75 (m, 1H), 9.34~9.35 (m, 1H); ^{13}C NMR ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, 100 MHz) δ : 103.7, 116.0, 118.0, 121.6, 122.2,

122.8, 123.7, 126.2, 127.8, 130.7, 131.4, 132.3, 134.0, 142.9, 144.5, 147.0, 150.0, 151.2, 158.1, 158.4, 161.9; IR (KBr) ν : 3327 (OH), 1689 (C=O) cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: C 69.86, H 3.31, N 10.63; found C 69.92, H 3.34, N 10.65.

6-(4-氯苯基)-5*H*-苯并噻吩并[3',2':2,3]吡啶并[4,5-*d*]吡啶并[1,2-*a*]嘧啶酮 (**5i**): m.p. > 300 °C; ^1H NMR ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, 400 MHz) δ : 7.83~7.85 (m, 1H), 7.94~7.96 (m, 3H), 8.01~8.03 (m, 1H), 8.27 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.51~8.52 (m, 2H), 8.67~8.68 (m, 1H), 8.76~8.78 (m, 1H), 9.29~9.30 (m, 1H); ^{13}C NMR ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, 100 MHz) δ : 104.3, 118.4, 121.6, 123.8, 123.9, 124.4, 126.2, 128.0, 129.7, 131.5, 134.2, 135.9, 143.1, 144.4, 144.8, 147.2, 149.6, 150.2, 151.9, 155.1, 162.3; IR (KBr) ν : 1685 (C=O) cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{OS}$: C 66.75, H 2.92, N 10.15; found C 66.83, H 2.91, N 10.16.

6-(4-硝基苯基)-5*H*-苯并噻吩并[3',2':2,3]吡啶并[4,5-*d*]吡啶并[3,2-*a*]嘧啶酮 (**5j**): 黄色结晶, m.p. > 300 °C; ^1H NMR ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, 400 MHz) δ : 7.35~7.37 (m, 2H), 7.70~7.71 (m, 2H), 7.82~7.84 (m, 1H), 7.93~7.94 (m, 1H), 7.99~8.01 (m, 1H), 8.24~8.23 (m, 1H), 8.39~8.41 (m, 1H), 8.66~8.68 (m, 1H), 8.75~8.76 (m, 1H), 9.33~9.34 (m, 1H); ^{13}C NMR ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, 100 MHz) δ : 104.1, 116.2, 116.4, 121.5, 123.4, 123.8, 124.9, 126.2, 127.9, 130.6, 130.7, 131.3, 134.1, 142.9, 144.4, 144.5, 147.1, 150.0, 151.6, 157.4, 164.0; IR (KBr) ν : 1688 (C=O) cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: C 65.09, H 2.85, N 13.20; found C 65.14, H 2.89, N 13.25.

6-(呋喃-2-基)-5*H*-苯并噻吩并[3',2':2,3]吡啶并[4,5-*d*]吡啶并[1,2-*a*]嘧啶酮 (**5k**): 黄色结晶, m.p. > 300 °C; ^1H NMR ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, 400 MHz) δ : 6.87~6.93 (m, 1H), 7.74~7.79 (m, 1H), 7.93~8.09 (m, 3H), 8.09~8.10 (m, 1H), 8.24~8.29 (m, 1H), 8.46~8.51 (m, 1H), 8.63~8.69 (m, 2H), 9.43~9.47 (m, 1H); ^{13}C NMR ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, 100 MHz) δ : 100.9, 115.2, 117.7, 120.6, 121.7, 123.4, 123.7, 125.8, 127.6, 128.6, 131.4, 134.1, 141.7, 143.0, 143.2, 144.0, 145.0, 146.5, 150.0, 150.7, 151.6; IR (KBr) ν : 1673 (C=O) cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: C 68.28, H 3.00, N 11.38; found C 68.35, H 3.02, N 11.42.

6-(噻吩-2-基)-5*H*-苯并噻吩并[3',2':2,3]吡啶并[4,5-*d*]吡啶并[1,2-*a*]嘧啶酮 (**5j**): 黄色结晶, m.p. > 300 °C; ^1H NMR ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, 400 MHz) δ : 7.27~7.28 (m, 1H), 7.65~7.66 (m, 1H), 7.72~7.74 (m, 1H), 7.87~7.89 (m, 3H), 8.14 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J=8.0$ Hz, 1H),

8.59 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.67~8.68 (m, 1H), 9.29~9.30 (m, 1H); ^{13}C NMR ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, 100 MHz) δ : 104.2, 117.9, 121.6, 123.2, 123.7, 123.8, 126.0, 127.3, 127.8, 131.4, 133.7, 133.8, 134.0, 136.5, 142.8, 144.3, 144.6, 146.8, 150.0, 151.2, 151.8; IR (KBr) ν : 1678 (C=O) cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OS}_2$: C 65.43, H 2.88, N 10.90; found C 65.54, H 2.87, N 10.94.

6-乙基-5*H*-苯并噻吩并[3',2':2,3]吡啶并[4,5-*d*]吡啶并[1,2-*a*]嘧啶酮 (**5m**): 黄色结晶, m.p. 267~269 °C; ^1H NMR ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, 400 MHz) δ : 1.56~1.58 (m, 3H), 3.88~3.89 (m, 2H), 7.79~7.81 (m, 1H), 7.94~7.95 (m, 2H), 8.15~8.17 (m, 1H), 8.32~8.34 (m, 1H), 8.63~8.64 (m, 1H), 8.73~8.74 (m, 1H), 9.51~9.52 (m, 1H); ^{13}C NMR ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, 100 MHz) δ : 11.4, 27.9, 103.7, 118.0, 121.6, 122.3, 123.4, 123.7, 125.9, 127.7, 131.3, 133.9, 142.8, 144.3, 144.7, 146.8, 150.0, 151.8, 165.0; IR (KBr) ν : 1677 (C=O) cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}$: C 68.86, H 3.95, N 12.68; found C 68.93, H 3.94, N 12.71.

6-丙基-5*H*-苯并噻吩并[3',2':2,3]吡啶并[4,5-*d*]吡啶并[1,2-*a*]嘧啶酮 (**5n**): 黄色结晶, m.p. 274~276 °C; ^1H NMR ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, 400 MHz) δ : 1.24~1.25 (m, 3H), 1.97~1.98 (m, 2H), 3.85~3.89 (m, 2H), 7.82~7.84 (m, 1H), 7.97~7.98 (m, 2H), 8.19~8.20 (m, 1H), 8.36~8.38 (m, 1H), 8.66~8.67 (m, 1H), 8.74~8.76 (m, 1H), 9.54~9.55 (m, 1H); ^{13}C NMR ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, 100 MHz) δ : 12.2, 22.7, 36.0, 103.9, 118.1, 121.6, 122.3, 123.5, 123.7, 126.0, 127.7, 131.3, 133.9, 142.8, 144.3, 144.7, 146.9, 150.0, 151.9, 163.8; IR (KBr) ν : 1674 (C=O) cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}$: C 69.54, H 4.38, N 12.17; found C 69.62, H 4.41, N 12.20.

辅助材料(Supporting Information) 中间体及产物的核磁共振(氢谱、碳谱)谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] (a) Buron, F.; Merour, J. Y.; Akssira, M.; Guillaumet, G.; Routier, S. *Eur. J. Med. Chem.*, **2015**, *95*, 76.
(b) Dinakaran, V. S.; Bomma, B.; Srinivasan, K. K. *Pharm. Chem.* **2012**, *4*, 255.
(c) Wu, Q.; Song, J. B.; Jin, L. H.; Hu, D. Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, *29*, 365 (in Chinese).
(吴琴, 宋宝安, 金林红, 胡德禹, 有机化学, **2009**, *29*, 365.)
- [2] Nakayama, K.; Kawato, H.; Watanabe, J.; Ohtsuka, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 475.
- [3] Kraker, A. J.; Hartl, B. G.; Amar, A. M.; Barvian, M. R. *Biochem. Pharmacol.* **2000**, *60*, 885.
- [4] Jarvis, M. F.; Yu, H.; Wismer, C. T.; Zhu, C. *Pain* **2002**, *96*, 107.
- [5] Helena, S.; Ladowska, A.; Sabiniarz, B. *Farmaco* **2003**, *58*, 25.
- [6] (a) Wang, T.; Liu, X. Y.; Luo, J.; Xu, X. M.; Yu, D. H. *Chin. J. Org.*

- Chem.* **2011**, *31*, 1773 (in Chinese).
(王涛, 刘雪英, 罗劲, 徐晓明, 于丹红, 有机化学, **2011**, *31*, 1773.)
(b) Ren, Q. Y.; Wang, T.; Liu, J. C.; He, H. W. *Chin. J. Org. Chem.* **2005**, *25*, 1530 (in Chinese).
(任青云, 王涛, 刘建超, 贺红武, 有机化学, **2005**, *25*, 1530.)
(c) Zhao, A. L.; Liu, Z.; Zhu, Y. M.; Wang, T.; Luo, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 1877 (in Chinese).
(赵安林, 刘妹, 朱咏梅, 王涛, 罗劲, 有机化学, **2017**, *37*, 1877.)
(d) Song, P. P.; Li, N.; Cui, F.; Xin, J. C.; Zhang, X. S.; Cao, Q. P.; Wang, C. J.; Dai, W. J.; Meng, X. C.; Liu, M.; Chang, T. H.; Liu, J. Y.; Sun, Y. H.; Zhang, Q. R.; Liu, H. M. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 2725 (in Chinese).
(宋攀攀, 栗娜, 崔飞, 辛景超, 张孝松, 曹钦坡, 王超杰, 戴文杰, 孟祥川, 刘梦, 常通航, 柳晴怡, 孙月红, 可钰, 张秋荣, 刘宏民, 有机化学, **2017**, *37*, 2725.)
- [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. *JAMA, J. Am. Med. Assoc.* **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] (a) Wang, D. L.; Wang, D.; Li, Q. M.; Qian, J. H. *Heterocycles* **2016**, *92*, 2244.
(b) Wang, D. L.; Wang, D.; Yan, L.; Pan, G. Y.; Yang, J. N. *Heterocycles* **2016**, *92*, 552.
(c) Wang, D. L.; Wang, D.; Yan, L.; Pan, G. Y.; Yang, J. N. *Chin. Chem. Lett.*, **2016**, *27*, 953.
(d) Wang, D.; Wang, D. L.; Qian, J. H. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 698 (in Chinese).
(王冬, 王道林, 钱建华, 有机化学, **2017**, *37*, 698.)
- [16] (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.
- [17] Böhme, H.; Weisel, K. H. *Arch. Pharm.* **1977**, *310*, 26.
- [18] (a) Kamal, A.; Babu, K. S.; Hussaini, S. M. A.; Srikanth, P. S.; Balakrishna, M.; Alarifi, A. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 4619.
(b) 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.)

(Zhao, X.)