多取代-5-氨基-3,7-二苯基-7*H*-噻唑并[3,2-*a*]嘧啶-6-腈
衍生物的合成及生物活性任璇璇^a 苑睿^b 陈雯^a 周杭^a 叶菲^a 师雪莹^a
胡娟^a 张鹏^c 周生亮^b 宛瑜^{*,b} 吴翠^{*,b}^(a) 江苏师范大学化学与材料科学学院 江苏徐州 221116)^(b) 江苏师范大学江苏省药用植物生物技术重点实验室 江苏徐州 221116)^(c) 江苏师范大学生命科学学院 江苏徐州 221116)

摘要 以朝格尔碱衍生物(5,12-二甲基-3,10-二苯基-双-1*H*-吡唑[*b,f*][4,5]-1,5-二氮杂双环[3.3.1]-2,6-辛二烯, **1**)为催化剂,以取代的 α -溴代苯乙酮、芳香醛、丙二腈和硫脲为原料四组分一锅法合成了一系列噻唑并[3,2-*a*]嘧啶衍生物. 通过 ¹H NMR 和化学实验探讨了该反应的机理. 体外药理活性实验结果表明,多个产物对人肝癌细胞(HepG2)、人非小细胞肺癌细胞(247)和人非小细胞肺癌细胞(A549)中的一个或多个细胞株具有较高抑制活性,七个产物对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌具有抑菌活性. 这些结果表明该类化合物在新药开发中具有巨大潜力.

关键词 Tröger 碱衍生物; 催化; 噻唑并[3,2-*a*]嘧啶衍生物; 抗肿瘤; 抑菌

Synthesis and Biological Evaluation of Polysubstituted
5-Amino-3,7-diphenyl-7*H*-thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine-6-
carbonitrilesRen, Xuanxuan^a Yuan, Rui^b Chen, Wen^a Zhou, Hang^a Ye, Fei^a Shi, Xueying^a
Hu, Juan^a Zhang, Peng^c Zhou, Shengliang^b Wan, Yu^{*,b} Wu, Hui^{*,b}^(a) School of Chemistry and Materials Science, Jiangsu Normal University, Xuzhou, Jiangsu 221116)^(b) Key Laboratory of Biotechnology for Medicinal Plant of Jiangsu Province, Jiangsu Normal University, Xuzhou, Jiangsu 221116)^(c) School of Life Science, Jiangsu Normal University, Xuzhou 221116)

Abstract A series of thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine derivatives were synthesized from the reaction of α -bromoacetophenone, aromatic aldehyde, malononitrile and thiourea which was catalyzed by Tröger's base derivative 5,12-dimethyl-3,10-diphenylbis-1*H*-pyrazol[*b,f*][4,5]-1,5-diazadicyclo[3.3.1]-2,6-octadiene (**1**). The reaction mechanism was discussed by the ¹H NMR analysis and chemical experiments. The pharmacological activity results of the products indicated that most of products showed high inhibitory on one or more cancer cells in human hepatocarcinoma cell (HepG2), human non-small cell lung cancer cell (247) and human non-small cell lung cancer cell (A549) *in vitro*. And seven products have antibacterial activity against the methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. These results showed the great potential of these compounds in drug development.

Keywords Tröger's base derivative; catalysis; thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine derivative; anti-tumor; anti-bacterial

* Corresponding authors. E-mail: wuhui72@jsnu.edu.cn; 853270845@qq.com

Received August 5, 2019; revised October 22, 2019; published online February 14, 2020.

Project supported by the Priority Academic Program Development of Jiangsu Higher Education Institutions (Third Period), the Natural Science Research Projects in Universities of Jiangsu Province (No. 19KJB430019), the Science and Technology Foundation of Xuzhou City (No. KC19242), the Aid Project for Ph.D. Faculties in Jiangsu Normal University (No. 17XLR023) and the Graduate Student Scientific Research Innovation Projects in Jiangsu Province (Nos. KYCX18_2111, KYCX18_2116).

江苏省高校优势学科建设工程(三期)、江苏省高校自然科学研究面上项目(No. 19KJB430019)、徐州市科技计划项目(No. KC19242)、江苏师范大学博士学位教师科研支持项目(No. 17XLR023)和江苏省研究生创新计划(Nos. KYCX18_2111, KYCX18_2116)资助项目.

噻唑并嘧啶衍生物是一类重要的含氮杂环化合物,在人类新陈代谢、能量供给以及辅酶构成等方面起着不可或缺的作用^[1].近些年的研究发现,噻唑并嘧啶类化合物还具有抗真菌^[2]、抗肿瘤^[3]、抗氧化^[4]、抗炎^[5]、抗病毒^[6]和镇痛^[7]等药理活性.因此,简单有效地合成新型噻唑并嘧啶衍生物具有重要的实际意义.

到目前为止,已有多种合成噻唑并[3,2-*a*]嘧啶衍生物的方法被报道出来.2007年,Adib课题组^[8]通过乙炔二羧酸二烷基酯、异氰酸酯和2-氧代-2-(1,3-噻唑-2-基氨基)乙酸乙酯三组分一锅法合成了5*H*-噻唑并[3,2-*a*]嘧啶.2014年,贾云宏课题组^[9]通过芳香醛、硫脲和取代 α -溴代苯乙酮的Biginelli反应得到8个5*H*-噻唑并[3,2-*a*]嘧啶衍生物.随后,王道林及其同事^[10]以 $\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$ 为催化剂,2-(3-氨基噻吩并[2,3-*b*]吡啶-2-基)噻唑并[3,2-*a*]嘧啶-5-酮和芳香醛为原料,通过Pictet-Spengler反应获得了一系列具有较好药理活性的吡啶并噻唑并[3,2-*a*]嘧啶衍生物.值得注意的是,2-氨基噻唑与 α,β -不饱和酮的缩合也经常用于合成噻唑并嘧啶衍生物,如2012年,Al-Omary课题组^[11]以2-氨基噻唑和 α,β -不饱和酮为底物合成了吡啶并[4,3-*d*]噻唑并[3,2-*a*]嘧啶衍生物.但以上方法的底物适用范围仍有拓展空间.因此,开发更加高效的催化剂以制备新型噻唑并[3,2-*a*]嘧啶衍生物仍具有重要意义.

图1 Tröger碱(a)和1(b)的结构
Figure 1 Structures of Tröger's base (a) and 1 (b)

Tröger碱[图1a, TB]是第一个合成得到的N中心手性化合物,由于其独特的结构特征^[12],自发现以来便广受关注. TB类化合物在材料化学、药物化学、有机化学等领域应用广泛,如DNA绑定与识别^[13]、分子识别^[14]、气体分离^[15]、光学和光电材料^[16]、荧光探针和细胞成像剂^[17]、抗癌及抗菌药物^[18]等.这种独特结构使得TB骨架能有效捕获底物分子,因此TB衍生物是一类具有巨大潜力的有机小分子催化剂.然而, TB骨架碱性弱、催化活性位点不多(仅两个桥头N原子),限制了其作为催化剂的应用,使其作为催化剂的优势远未得到开发.

为充分利用TB骨架的结构优势,本课题组^[12]合成了具有更多活性位点和更强碱性的Tröger碱衍生物5,12-二甲基-3,10-二苯基双-1*H*-吡唑[b,f][4,5]-1,5-二氮

杂双环[3.3.1]-2,6-辛二烯(1,图1b),将0.01 mmol的1溶于少量无水乙醇中,用无水乙醇定容至10 mL,配制成 $1 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的测试溶液, $\text{pH}_1 = 6.19$, $\text{pH}_{\text{Tröger碱}} = 6.07$.以1为催化剂,高效催化了取代 α -溴代苯乙酮(2)、硫脲(3)、丙二腈(4)和芳香醛(5)四组分一锅反应,合成了一系列新型噻唑并[3,2-*a*]嘧啶衍生物6 (Scheme 1).

图式1 化合物6的合成
Scheme 1 Synthesis of compound 6

1 结果与讨论

1.1 反应条件优化

首先,以产物6a ($\text{R}^1 = \text{OCH}_3$, $\text{R}^2 = 4\text{-CH}_3$)的合成作为模板反应进行了反应条件的筛选(表1).从表1可以看出,无催化剂时该反应不能进行(表1, Entry 1),使用有机碱(如三乙胺、哌啶)或无机碱(如碳酸钾、氢氧化钾)作为催化剂时都得不到目标产物6a(表1, Entries 2~5),说明6a的产率与催化剂的碱性无关.令人满意的是,在同样条件下,以Tröger碱衍生物1为催化剂时,6a的产率达到24%(表1, Entry 8).1,5-二氮杂二环[5.4.0]十一烯-5 (DBU) (Entry 6)和二环[5.4.0]-1,8-二氮-7-壬烯(DBN) (Entry 7)同样能促进反应的进行(6a的产率分别为17%和15%),说明两个桥头N原子参与了催化过程.接着对催化剂的量进行了筛选,发现当催化剂1的量由5 mol%增加至10 mol%时,6a的产率由17%提高至24%(表1, Entry 9 vs. Entry 8),将催化剂1的量增加到20 mol%时,6a的产率仅增加至27%(表1, Entry 10).考虑到经济适用与环境保护原则,选择10 mol%的1作为催化剂.随后,对反应溶剂进行了筛选,结果表明乙醇为最佳溶剂(表1, Entry 8 vs. Entries 11~15).最后对反应温度和反应时间进行了筛选(表1, Entry 8 vs. Entries 16~19),结果表明该反应在回流条件下反应10 h产率最高.因此,最佳反应条件为:以10 mol%的1作为催化剂,在乙醇中回流反应10 h.

1.2 反应底物适用范围

在最佳反应条件下,研究了取代 α -溴代苯乙酮和芳香醛的适用范围,以中等至较高产率(63%~87%)合成

表 1 反应条件的优化

Table 1 Optimization of the reaction conditions

Entry	Cat.	x/mol%	Solvent	T/°C	t/h	Yield/%
1	—	—	EtOH	60	8	—
2	Et ₃ N	10	EtOH	60	8	Trace
3	Piperidine	10	EtOH	60	8	Trace
4	KOH	10	EtOH	60	8	Trace
5	K ₂ CO ₃	10	EtOH	60	8	—
6	DBU	10	EtOH	60	8	17
7	DBN	10	EtOH	60	8	15
8	1	10	EtOH	60	8	24
9	1	5	EtOH	60	8	17
10	1	20	EtOH	60	8	27
11	1	10	CH ₂ Cl ₂	60	8	—
12	1	10	MeCN	60	8	13
13	1	10	THF	60	8	Trace
14	1	10	Acetone	60	8	14
15	1	10	MeOH	60	8	23
16	1	10	EtOH	80	8	64
17	1	10	EtOH	80	6	51
18	1	10	EtOH	80	10	71
19	1	10	EtOH	80	12	65

了 22 个噻唑并[3,2-*a*]嘧啶衍生物(表 2)。从表 2 可以看出, 芳香醛上间位或对位的取代基对产物产率影响不大, 而当取代基位于邻位时, 可能由于位阻较大, 反应不能进行。而 α -溴代苯乙酮中取代基的电子效应和空间位阻对反应的影响均较小。

1.3 反应机理研究

为探究催化剂 **1** 的作用, 采用 ¹H NMR (400 MHz) 对反应进行了监测, 具体步骤如下: 在 25 mL 圆底烧

表 2 化合物 6 的合成

Table 2 Synthesis of compound 6

Entry	R ¹	R ²	Product	Yield/%	m.p./°C
1	OCH ₃	4-CH ₃	6a	71	108.6~109.4
2	OCH ₃	4-Cl	6b	73	103.2~104.5
3	OCH ₃	4-CN	6c	69	112.4~113.2
4	OCH ₃	4-OCH ₃	6d	65	99.6~100.5
5	OCH ₃	4-Br	6e	75	132.5~133.6
6	CH ₃	4-Cl	6f	78	114.8~115.6
7	CH ₃	4-CN	6g	85	182.3~183.4
8	CH ₃	4-Br	6h	77	102.5~102.9
9	Cl	4-CH ₃	6i	63	113.5~114.1
10	Cl	3-Cl	6j	82	121.5~122.3
11	Cl	4-Cl	6k	80	92.7~94.2
12	Cl	4-Br	6l	73	121.7~122.1
13	Cl	4-CN	6m	84	196.8~198.0
14	CN	4-Cl	6n	71	158.7~159.5
15	OCH ₃	3-Cl	6o	85	126.1~126.5
16	OCH ₃	3-Br	6p	83	163.4~164.8
17	CH ₃	3-NO ₂	6q	86	199.6~200.3
18	OCH ₃	3-NO ₂	6r	85	132.9~133.2
19	Cl	3-NO ₂	6s	80	189.3~190.5
20	CH ₃	4-NO ₂	6t	81	203.4~204.2
21	OCH ₃	4-NO ₂	6u	87	205.7~206.3
22	Cl	4-NO ₂	6v	84	206.3~207.5

瓶中加入催化剂 **1** (10 mol%, 0.02 mmol)、2-溴-4'-甲氧基苯乙酮(1.0 equiv., 0.2 mmol)、硫脲(1.5 equiv., 0.3 mmol)、丙二腈(2.0 equiv., 0.4 mmol)、4-甲氧基苯甲醛 equiv., 0.2 mmol)和 EtOH (5 mL)后, 回流。每间隔 10 min 取出 0.20 mL 混合物, 旋干溶剂, 残渣溶于 CDCl₃ 中用于 ¹H NMR 监测分析, 结果如图 2。

图 2 反应混合物 ¹H NMR 信号的变化
Figure 2 ¹H NMR signals change of the reaction mixture
Range δ : 3.90~4.55 (a); δ : 6.30~8.00 (b)

从图 2(a)可知, 随着反应的进行, 催化剂 **1** 中八元环骨架上的三个亚甲基信号峰(δ 4.08~4.20, 6H)逐渐向高场移动(δ 4.04~4.16). 从图 2(b)可以看出, 催化剂 **1** 中苯环上位于 δ 7.42 处的氢信号峰消失, 表明苯环周围的电子云密度发生了变化.

如表 1 结果所述, DBU(表 1, Entry 6)和 DBN(表 1, Entry 7)也可以促进反应进行, 说明两者的两个桥头 N 原子为主要催化位点.

综合表 1 和 ^1H NMR 监测结果, 可以推断催化剂 **1** 通过提供 TB 骨架上的两个活性位点促进了反应, 显示了 TB 骨架作为有机催化剂的优越性.

基于以上结果, 结合机理验证提出了可能的反应机理(Scheme 2). 在催化剂 **1** 存在下, 硫脲中氨基氮原子上的孤对电子转移至硫原子上, 进攻 α -溴代苯乙酮的活泼亚甲基, 引起溴原子的离去, 形成烯胺 **I**, **I** 发生分子内亲核加成并脱水后形成中间体 **C**, **C** 与芳香醛和丙二腈的缩合产物 **III** 反应得到中间体 **IV**, **IV** 通过分子内环加成得到目标产物 **6**.

1.4 化合物 6 的结构确认

以化合物 **6i** 为例, 在 ^1H NMR (400 MHz, DMSO)中 δ 10.19 处出现四个氢, 为苯环上的氢和氨基氢, δ 5.65 处出现一个氢, 为噻唑环上的氢, δ 5.11 处出现一个氢为手性碳上的氢, δ 2.31 处出现三个氢, 为甲基上的氢, 其余均为苯环上的氢. 在 ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO)中, δ 167.7 为与氨基相连碳的吸收峰, δ 43.9 为与氰基相连碳的吸收峰, δ 30.7 为手性碳的吸收峰, δ 21.2 为甲基碳的

图式 2 可能的反应机理

Scheme 2 Proposed reaction mechanism

吸收峰. 其余吸收峰均为苯环上碳的吸收峰. 在 HRMS (ESI)中, 在加氢模式下测得化合物 **6i** 的离子峰为 379.0781, 与理论值 379.0784 相差 0.0003. 经以上结构表征, 化合物 **6i** 结构正确.

1.5 生物活性研究

通过噻唑蓝(MTT)法初步测试了产物 **6** 对人肝癌细胞(HepG2)、非小细胞肺癌细胞(247)、非小细胞肺癌细胞(A549)三种癌细胞的体外抗肿瘤活性以及对人肝上皮细胞(THLE)、人支气管上皮样细胞(HBE)的体外毒性(以顺铂(DPP)和阿霉素(DOX)为阳性对照, 表 3).

表 3 化合物 **6** 对五种细胞系的 IC_{50} ($\mu\text{mol/L}$)^a
Table 3 IC_{50} ($\mu\text{mol/L}$) of compound **6** on five cell lines

Compd.	HepG2	247	A549	THLE	HBE
6b	29.74 $\pm$ 2.19	27.86 $\pm$ 0.62	—	—	31.46 $\pm$ 0.15
6e	—	25.11 $\pm$ 3.40	—	9.19 $\pm$ 0.38	19.81 $\pm$ 3.89
6f	5.29 $\pm$ 0.56	—	—	4.86 $\pm$ 0.23	48.21 $\pm$ 3.32
6g	4.14 $\pm$ 0.84	9.64 $\pm$ 0.84	—	19.56 $\pm$ 1.10	7.01 $\pm$ 0.70
6h	1.82 $\pm$ 0.08	30.47 $\pm$ 0.65	—	1.99 $\pm$ 0.23	30.11 $\pm$ 0.48
6j	29.54 $\pm$ 1.99	0.30 $\pm$ 0.04	—	—	17.73 $\pm$ 0.01
6m	—	25.83 $\pm$ 1.30	39.73 $\pm$ 6.95	—	22.82 $\pm$ 0.64
6n	9.98 $\pm$ 0.16	—	—	8.58 $\pm$ 2.13	—
6o	29.08 $\pm$ 3.03	—	—	—	28.70 $\pm$ 0.30
6p	25.15 $\pm$ 0.63	42.09 $\pm$ 4.63	39.83 $\pm$ 0.87	29.38 $\pm$ 0.77	11.75 $\pm$ 0.94
6q	—	28.29 $\pm$ 0.58	—	—	—
6r	29.03 $\pm$ 1.99	—	42.51 $\pm$ 0.62	46.04 $\pm$ 1.14	24.51 $\pm$ 0.87
6s	—	31.75 $\pm$ 2.26	—	—	—
6t	23.28 $\pm$ 0.50	19.73 $\pm$ 1.90	21.53 $\pm$ 0.63	48.29 $\pm$ 2.12	14.64 $\pm$ 0.76
6u	17.37 $\pm$ 0.75	1.23 $\pm$ 0.10	11.75 $\pm$ 1.08	33.47 $\pm$ 1.56	12.31 $\pm$ 0.58
6v	—	—	8.31 $\pm$ 1.45	—	0.61 $\pm$ 0.14
DDP	0.16 $\pm$ 0.14	20.72 $\pm$ 2.51	36.26 $\pm$ 2.26	35.39 $\pm$ 2.47	25.89 $\pm$ 1.40
DOX	0.62 $\pm$ 0.07	6.80 $\pm$ 1.26	21.23 $\pm$ 0.33	2.09 $\pm$ 0.15	12.89 $\pm$ 0.38

^a 大于等于 50 $\mu\text{mol/L}$ 的 IC_{50} 值标记为“—”.

由表3结果可知,多数化合物对一种或多种肿瘤细胞具有抑制作用,但产物结构与活性之间无规律性关系。化合物**6f**、**6g**、**6h**和**6n**对人肝癌细胞(HepG2)具有较高抑制活性,其 IC_{50} 值均低于 $10\ \mu\text{mol/L}$ 。化合物**6t**、**6u**、**6v**则对非小细胞肺癌细胞(A549)表现出抑制活性(IC_{50} 值分别为21.53、11.75和 $8.31\ \mu\text{mol/L}$)。化合物**6g**、**6j**、**6u**对非小细胞肺癌细胞(247)具有较强抑制作用, IC_{50} 值均低于 $10\ \mu\text{mol/L}$ 。值得注意的是,化合物**6j**和**6u**对非小细胞肺癌细胞(247)具有极强的抑制活性,其 IC_{50} 值分别为0.30和 $1.23\ \mu\text{mol/L}$,低于目前临床使用的抗肺癌药物DPP和DOX的 IC_{50} 值。

以上结果表明,芳香醛的对位连有吸电子基时,所得产物对于特定肿瘤细胞具有更高的抗肿瘤活性和特异选择性,这可能是由于这些产物对于相应肿瘤细胞而言具有更适宜的电子效应和空间结构,显示其作为特定抗癌药物的巨大潜力。因此,深入研究该系列产物的抗肿瘤机制具有深远意义。

选取5种临床分离得到的耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(18H6、18H7、18H8、18H10、18H11)对目标产物**6**进行了抗菌活性测试(表4)。按照最低抑菌浓度低于50%为有效的原则,化合物**6c**、**6e**、**6h**、**6j**、**6l**、**6p**、**6v**对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌有抑菌作用,其中化合物**6v**活性最强,尤其是对**18H6**、**18H11**具有非常好的抑制作用,MIC值均为 $5\ \mu\text{mol/L}$,具体的作用机制仍需进一步深入研究。产物结构与抗菌活性之间没有明显的构效关系。

表4 **6**对五种细菌菌株的MIC($\mu\text{mol/L}$)^a
Table 4 MIC($\mu\text{mol/L}$) of **6** against five bacterial strains

Compd.	18H6	18H7	18H8	18H10	18H11
6c	50.0	50.0	—	25.0	25.0
6e	12.5	25.0	25.0	12.5	12.5
6h	—	25.0	50.0	12.5	12.5
6j	50.0	—	—	—	50.0
6l	50.0	50.0	25.0	12.5	12.5
6p	50.0	25.0	50.0	12.5	12.5
6v	5.0	10.0	10.0	10.0	5.0
Meropenem	5.0	5.0	5.0	5.0	50.0

^a超过 $50\ \mu\text{mol/L}$ 的MIC值标记为“—”。

2 结论

以提供两个活性位点的 Tröger 碱衍生物**1**为催化剂,高效催化了取代 α -溴代苯乙酮(**2**)、硫脲(**3**)、丙二腈(**4**)和芳香醛(**5**)的四组分一锅反应,合成了一系列噻唑并[3,2-*a*]嘧啶衍生物,通过 ^1H NMR分析和化学实验探讨了反应机理。筛选出多个具有体外抗肿瘤和抑菌活性的产物,为开发新型抗肿瘤和抗耐药菌药物提供了新化合物库。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

催化剂**1**由本实验室合成^[12],其他试剂均为购置,所有癌细胞、正常细胞和细菌均购自中国科学院上海细胞生物学研究所。熔点使用未经校正的XT-5型微电热数字熔点仪测定,核磁共振谱使用Bruker 400 MHz光谱仪(以TMS作为内标,以 CDCl_3 或 $\text{DMSO}-d_6$ 为溶剂)测定,高分辨质谱在Bruker Micro TOF-Q (ESI)仪上测定。pH值由S220-B+Sciencepro酸度计(梅特勒-托利多国际贸易(上海)有限公司)测量。生物活性测定使用了SpectroMax M2酶标仪(荧光检测器), CO_2 细胞培养箱(Thermo),96孔细胞培养板,微量移液器(Sartorius),酶联免疫吸附仪(Molecular Device),恒温培养箱,恒温振荡器,高压灭菌器和无菌培养板和超净工作台等仪器。

5,12-二甲基-3,10-二苯基-双-1*H*-吡唑[*b,f*][4,5]-1,5-二氮杂双环[3.3.1]-2,6-辛二烯(**1**):白色固体,产率83%。m.p. $266\sim 267\ ^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.97 (d, $J=8.0\ \text{Hz}$, 4H, ArH), 7.49~7.53 (m, 4H, ArH), 7.32 (t, $J=8.0\ \text{Hz}$, 2H, ArH), 4.32 (t, $J=7.2\ \text{Hz}$, 4H, CH_2), 3.59 (d, $J=15.6\ \text{Hz}$, 2H, CH_2), 1.97 (s, 6H, 2*- CH_3); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 145.4, 145.1, 139.4, 129.2, 125.9, 120.8, 104.3, 68.5, 48.1, 12.5. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_6$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺ 383.1984, found 383.1969.

3.2 5-氨基-3,7-二苯基-7*H*-噻唑并[3,2-*a*]嘧啶-6-腈衍生物(**6**)的合成

25 mL圆底烧瓶中加入催化剂**1** (10 mol%, 0.02 mmol),取代 α -溴代苯乙酮(**2**, 0.2 mmol),硫脲(**3**, 0.3 mmol),丙二腈(**4**, 0.4 mmol),取代苯甲醛(**5**, 0.2 mmol)和EtOH (5 mL),回流。反应结束后[通过薄层色谱(TLC)监测],混合物用 CH_2Cl_2 (50 mL $\times$ 3)萃取,合并有机层。有机层用饱和 NaHCO_3 (水溶液)洗涤以调节pH=7,无水 Na_2SO_4 干燥,旋干溶剂,柱色谱($V_{\text{二氯甲烷}}:V_{\text{甲醇}}=80:1$)纯化得目标产物**6**^[20]。

5-氨基-3-(4-甲氧基苯基)-7-(对甲苯基)-7*H*-噻唑并[3,2-*a*]嘧啶-6-腈(**6a**):白色固体,产率71%。m.p. $108.6\sim 109.4\ ^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.29 (d, $J=8.0\ \text{Hz}$, 2H, ArH), 7.20~7.18 (m, 4H, ArH), 6.89 (d, $J=8.0\ \text{Hz}$, 2H, ArH), 5.34 (s, 2H, NH_2), 4.80 (d, $J=8.0\ \text{Hz}$, 1H, Thiazole-H), 4.07 (d, $J=8.0\ \text{Hz}$, 1H, CH), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 2.26 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 167.4, 159.5, 150.2, 138.1, 135.6, 130.3, 130.1, 128.0, 127.6, 115.1, 114.4, 113.9, 113.8, 55.7, 44.3, 30.7, 21.2. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺ 375.1280, found 375.7574.

5-氨基-7-(4-氯苯基)-3-(4-甲氧基苯基)-7*H*-噻唑并[3,2-*a*]嘧啶-6-腈(**6b**): 灰色固体, 产率 73%. m.p. 103.2~104.5 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.36 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, ArH), 7.29~7.25 (m, 4H, ArH), 6.90 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, ArH), 5.24 (s, 2H, NH₂), 4.82 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, Thiazole-H), 4.07 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, CH), 3.79 (s, 3H, OCH₃); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 167.5, 159.5, 150.7, 137.6, 133.5, 130.3, 130.1, 129.6, 127.5, 114.4, 114.2, 113.8, 113.6, 55.7, 43.8, 30.7. HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₁₆ClN₄OS [M + H]⁺ 395.0733, found 395.0728.

5-氨基-7-(4-氰基苯基)-3-(4-甲氧基苯基)-7*H*-噻唑并[3,2-*a*]嘧啶-6-腈(**6c**): 黄色固体, 产率 69%. m.p. 112.4~113.2 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.96 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, ArH), 7.63 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, ArH), 7.33~7.30 (m, 4H, ArH), 6.98 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, NH₂), 5.74 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, Thiazole-H), 5.31 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, CH), 3.78 (s, 3H, OCH₃); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 167.6, 159.5, 143.7, 133.5, 130.3, 129.1, 127.1, 118.8, 114.3, 113.8, 113.5, 113.3, 111.6, 55.6, 44.1, 30.3. HRMS (ESI) calcd for C₂₁H₁₆N₅OS [M + H]⁺ 386.1076, found 386.1072.

5-氨基-3,7-双(4-甲氧基苯基)-7*H*-噻唑并[3,2-*a*]嘧啶-6-腈(**6d**): 黄色固体, 产率 65%. m.p. 99.6~100.5 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.37~7.32 (m, 4H, ArH), 7.26 (s, 2H, NH₂), 7.01~6.97 (m, 4H, ArH), 5.61 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, Thiazole-H), 5.04 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, CH), 3.77 (d, *J*=8.0 Hz, 6H, 2*-OCH₃); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 167.2, 159.4, 149.9, 130.4, 130.2, 129.3, 127.0, 127.5, 115.2, 114.8, 114.3, 113.9, 113.7, 55.6, 55.6, 43.8, 30.9. HRMS (ESI) calcd for C₂₁H₁₇N₃O₂S [M - NH₂]⁻ 375.1041, found 375.1208.

5-氨基-7-(4-溴苯基)-3-(4-甲氧基苯基)-7*H*-噻唑并[3,2-*a*]嘧啶-6-腈(**6e**): 灰色固体, 产率 75%. m.p. 132.5~133.6 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.51 (d, *J*=7.8 Hz, 2H, ArH), 7.26~7.19 (m, 4H, ArH), 6.89 (d, *J*=8 Hz, 2H, ArH), 5.20 (s, 2H, NH₂), 4.80 (d, *J*=8 Hz, 1H, Thiazole-H), 4.07 (d, *J*=8 Hz, 1H, CH), 3.79 (s, 3H, OCH₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 166.4, 160.1, 151.5, 135.8, 132.9, 130.2, 129.3, 126.2, 123.3, 115.7, 114.4, 111.4, 111.3, 55.5, 45.2, 30.7. HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₁₆BrN₄OS [M + H]⁺ 439.0228, found 439.0217.

5-氨基-7-(4-氯苯基)-3-(对甲苯基)-7*H*-噻唑并[3,2-*a*]嘧啶-6-腈(**6f**): 灰色固体, 产率 78%. m.p. 114.8~115.6 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.36 (d, *J*=8.0

Hz, 2H, ArH), 7.28 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, ArH), 7.24~7.15 (m, 4H, ArH), 5.27 (s, 2H, NH₂), 4.83 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, Thiazole-H), 4.07 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, CH), 2.34 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 166.5, 151.7, 139.1, 135.2, 135.2, 130.9, 129.9, 129.7, 129.1, 128.8, 116.2, 111.4, 111.3, 45.1, 30.7, 21.4. HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₁₆ClN₄S [M + H]⁺ 379.0784, found 379.0784.

5-氨基-7-(4-氰基苯基)-3-(对甲苯基)-7*H*-噻唑并[3,2-*a*]嘧啶-6-腈(**6g**): 黄色固体, 产率 85%. m.p. 182.3~183.4 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.68 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, ArH), 7.46 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, ArH), 7.19 (s, 4H, ArH), 5.40 (s, 2H, NH₂), 4.90 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, Thiazole-H), 4.17 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, CH), 2.34 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 167.8, 143.8, 138.0, 133.6, 132.1, 129.6, 129.2, 129.0, 118.9, 114.0, 113.6, 113.4, 111.6, 44.1, 30.4, 21.4. HRMS (ESI) calcd for C₂₁H₁₆N₅S [M + H]⁺ 370.1125, found 370.1132.

5-氨基-7-(4-溴苯基)-3-(对甲苯基)-7*H*-噻唑并[3,2-*a*]嘧啶-6-腈(**6h**): 灰色固体, 产率 77%. m.p. 102.5~102.9 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.51 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, ArH), 7.23~7.19 (m, 6H, ArH), 5.21 (s, 2H, NH₂), 4.81 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, Thiazole-H), 4.06 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, CH), 2.34 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 166.5, 151.8, 139.1, 135.8, 132.8, 131.0, 129.7, 129.4, 128.8, 123.3, 116.1, 111.4, 111.3, 45.2, 30.6, 21.4. HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₁₆BrN₄S [M + H]⁺ 423.0279, found 423.0261.

5-氨基-7-(4-氯苯基)-3-(对甲苯基)-7*H*-噻唑并[3,2-*a*]嘧啶-6-腈(**6i**): 白色固体, 产率 63%. m.p. 92.7~94.2 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.50 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, ArH), 7.41 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, ArH), 7.32 (d, *J*=8.0 Hz, 4H, ArH, NH₂), 7.25 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, ArH), 5.65 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, Thiazole-H), 5.11 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, CH), 2.31 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 167.7, 149.1, 138.2, 135.4, 134.0, 133.1, 130.8, 130.2, 129.0, 127.9, 116.9, 113.9, 113.7, 43.9, 30.7, 21.2. HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₁₆ClN₄S [M + H]⁺ 379.0784, found 379.0781.

5-氨基-7-(3-氯苯基)-3-(4-氯苯基)-7*H*-噻唑并[3,2-*a*]嘧啶-6-腈(**6j**): 灰色固体, 产率 82%. m.p. 113.5~114.1 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.40~7.31 (m, 6H, ArH), 7.28 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, ArH), 7.23 (s, 2H, NH₂), 5.74 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, Thiazole-H), 5.26 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, CH); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 167.9, 140.7, 134.2, 133.8, 133.1, 131.6, 130.9, 130.9, 129.1,

128.9, 127.8, 127.1, 115.7, 113.7, 113.5, 43.6, 30.5. HRMS (ESI) calcd for $C_{19}H_{13}Cl_2N_4S$ $[M+H]^+$ 399.0238, found 399.0236.

5-氨基-3,7-双(4-氯苯基)-7*H*-噻唑并[3,2-*a*]嘧啶-6-腈(**6k**): 黄色固体, 产率 80%. m.p. 92.7~94.2 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.70 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.45 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.37 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.21 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 5.22 (s, 2H, NH_2), 4.84 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, Thiazole-H), 4.13 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, CH); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 166.4, 150.4, 135.4, 135.1, 134.9, 132.2, 130.2, 130.1, 129.2, 128.9, 117.1, 111.2, 111.1, 45.2, 30.9. HRMS (ESI) calcd for $C_{19}H_{13}Cl_2N_4S$ $[M+H]^+$ 399.0238, found 399.0235.

5-氨基-7-(4-溴苯基)-3-(4-氯苯基)-7*H*-噻唑并[3,2-*a*]嘧啶-6-腈(**6l**): 灰色固体, 产率 73%. m.p. 121.7~122.1 °C; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 7.66 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.50 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.40 (d, $J=7.6$ Hz, 6H, ArH, NH_2), 5.69 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, Thiazole-H), 5.22 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, CH); ^{13}C NMR (101 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 167.9, 149.6, 137.8, 133.8, 133.2, 132.6, 130.9, 130.4, 129.1, 129.0, 127.8, 122.2, 116.0, 43.6, 30.6. HRMS (ESI) calcd for $C_{19}H_{13}BrClN_4S$ $[M+H]^+$ 442.9733, found 442.9736.

5-氨基-3-(4-氯苯基)-7-(4-氰基苯基)-7*H*-噻唑并[3,2-*a*]嘧啶-6-腈(**6m**): 黄色固体, 产率 84%. m.p. 196.8~198.0 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.70 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.45 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.36 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.25 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 5.20 (s, 2H, NH_2), 4.84 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, Thiazole-H), 4.12 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, CH); ^{13}C NMR (101 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 167.9, 150.0, 143.6, 133.7, 133.5, 133.2, 130.8, 129.2, 129.0, 118.8, 115.1, 113.5, 113.3, 111.6, 43.8, 30.2. HRMS (ESI) calcd for $C_{20}H_{11}ClN_5S$ $[M-H]^-$ 388.0424, found 388.0499.

5-氨基-7-(4-氯苯基)-3-(4-氰基苯基)-7*H*-噻唑并[3,2-*a*]嘧啶-6-腈(**6n**): 黄色固体, 产率 71%. m.p. 158.7~159.5 °C; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 7.89 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.58 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.54 (d, $J=7.8$ Hz, 2H, ArH), 7.46 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH, NH_2), 5.72 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, Thiazole-H), 5.30 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, CH); ^{13}C NMR (101 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 168.0, 149.0, 139.5, 137.2, 133.6, 133.1, 130.1, 129.9, 129.7, 119.3, 117.8, 113.7, 113.5, 111.0, 43.3, 30.6. HRMS (ESI) calcd for $C_{20}H_{13}ClN_5S$ $[M+H]^+$ 390.0580, found 390.0586.

5-氨基-7-(3-氯苯基)-3-(4-甲氧基苯基)-7*H*-噻唑并[3,2-*a*]嘧啶-6-腈(**6o**): 黄色固体, 产率 85%. m.p. 126.1~126.5 °C; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 7.66 (s, 1H, ArH), 7.58 (s, 1H, ArH), 7.43 (s, 2H, NH_2), 7.32 (d, $J=9.0$ Hz, 4H, ArH), 6.99 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 5.72 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, Thiazole-H), 5.21 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, CH), 3.79 (s, 3H, OCH_3); ^{13}C NMR (101 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 167.0, 158.9, 150.4, 140.4, 133.6, 131.6, 131.0, 129.8, 128.3, 127.3, 127.0, 126.5, 113.8, 113.3, 113.0, 55.1, 43.3, 30.0. HRMS (ESI) calcd for $C_{20}H_{16}ClN_4OS$ $[M+H]^+$ 395.0733, found 395.0724.

5-氨基-7-(3-溴苯基)-3-(4-甲氧基苯基)-7*H*-噻唑并[3,2-*a*]嘧啶-6-腈(**6p**): 灰色固体, 产率 83%. m.p. 163.4~164.8 °C; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 7.66 (s, 1H, ArH), 7.58 (s, 1H, ArH), 7.43 (s, 2H, NH_2), 7.32 (d, $J=8.0$ Hz, 4H, ArH), 6.99 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 5.71 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, Thiazole-H), 5.20 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, CH), 3.79 (s, 3H, OCH_3); ^{13}C NMR (101 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 167.5, 160.3, 159.5, 150.8, 141.1, 137.0, 131.8, 131.7, 130.7, 130.3, 127.4, 127.3, 122.7, 114.3, 113.8, 55.6, 43.8, 30.5. HRMS (ESI) calcd for $C_{20}H_{16}BrN_4OS$ $[M+H]^+$ 439.0228, found 439.0224.

5-氨基-7-(3-硝基苯基)-3-(对甲苯基)-7*H*-噻唑并[3,2-*a*]嘧啶-6-腈(**6q**): 黄色固体, 产率 86%. m.p. 199.6~200.3 °C; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 8.35 (s, 1H, ArH), 8.25 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.90 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.77 (t, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.37 (s, 2H, NH_2), 7.25 (dd, $J=12.0, 16.0$ Hz, 4H, ArH), 5.78 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, Thiazole-H), 5.40 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, CH), 2.34 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (101 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 172.6, 167.6, 158.8, 149.1, 147.7, 141.1, 135.0, 132.6, 132.2, 131.5, 124.4, 122.7, 115.3, 113.3, 113.1, 43.7, 30.5, 21.2. HRMS (ESI) calcd for $C_{20}H_{14}N_5O_2S$ $[M-H]^-$ 388.0868, found 388.0753.

5-氨基-3-(4-甲氧基苯基)-7-(3-硝基苯基)-7*H*-噻唑并[3,2-*a*]嘧啶-6-腈(**6r**): 黄色固体, 产率 85%. m.p. 132.9~133.2 °C; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 8.36 (s, 1H, ArH), 8.25 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.90 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.78 (t, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.35 (s, 2H, NH_2), 7.31 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 6.98 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 5.81 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, Thiazole-H), 5.41 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, CH), 3.78 (s, 3H, OCH_3); ^{13}C NMR (101 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 172.7, 167.6, 159.5, 148.5, 147.4, 140.5, 135.0, 131.6, 131.3, 130.3, 123.8, 122.8, 114.3, 113.6, 113.2, 55.6, 43.6, 30.6. HRMS (ESI) calcd for

$C_{20}H_{16}N_5O_3S$ $[M+H]^+$ 406.0974, found 406.0972.

5-氨基-3-(4-氯苯基)-7-(3-硝基苯基)-7H-噻唑并[3,2-*a*]嘧啶-6-腈(**6s**): 黄色固体, 产率 80%. m.p. 189.3~190.5 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.36 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 8.27 (s, 1H, ArH), 8.18 (s, 1H, ArH), 8.09 (s, 1H, ArH), 7.78 (t, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.70 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 5.76 (s, 2H, NH_2), 5.72 (d, $J=12.0$ Hz, 1H, Thiazole-H), 4.53 (d, $J=12.0$ Hz, 1H, CH); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 168.0, 150.1, 148.5, 140.3, 135.1, 133.6, 133.3, 131.3, 130.8, 130.0, 129.0, 128.7, 123.8, 122.8, 116.0, 113.5, 113.3, 43.4, 30.5. HRMS (ESI) calcd for $C_{19}H_{13}ClN_5O_2S$ $[M+H]^+$ 410.0478, found 410.0472.

5-氨基-7-(4-硝基苯基)-3-(对甲苯基)-7H-噻唑并[3,2-*a*]嘧啶-6-腈(**6t**): 黄色固体, 产率 81%. m.p. 203.4~204.2 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.32 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.71 (d, $J=4.0$ Hz, 2H, ArH), 7.36 (s, 2H, NH_2), 7.25 (d, $J=8.0$ Hz, 4H, ArH), 5.77 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, Thiazole-H), 5.37 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, CH), 2.34 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 167.8, 151.5, 147.7, 145.6, 137.9, 132.1, 129.6, 129.5, 128.9, 124.7, 113.8, 113.5, 113.3, 43.9, 30.4, 21.3. HRMS (ESI) calcd for $C_{20}H_{16}N_5O_2S$ $[M+H]^+$ 390.1025, found 390.1018.

5-氨基-3-(4-甲氧基苯基)-7-(4-硝基苯基)-7H-噻唑并[3,2-*a*]嘧啶-6-腈(**6u**): 黄色固体, 产率 87%. m.p. 205.7~206.3 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.39 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.78 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.44 (s, 2H, NH_2), 7.38 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.05 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 5.84 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, Thiazole-H), 5.44 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, CH), 3.85 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 167.6, 159.5, 151.2, 147.7, 145.7, 130.3, 129.6, 127.2, 124.7, 114.3, 113.6, 113.4, 113.2, 55.6, 43.9, 30.4. HRMS (ESI) calcd for $C_{20}H_{16}N_5O_3S$ $[M+H]^+$ 406.0974, found 406.0972.

5-氨基-3-(4-氯苯基)-7-(4-硝基苯基)-7H-噻唑并[3,2-*a*]嘧啶-6-腈(**6v**): 黄色固体, 产率 84%. m.p. 206.3~207.5 °C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.39 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.78 (d, $J=4$ Hz, 2H, ArH), 7.56 (d, $J=8.0$ Hz, 4H, ArH), 7.46 (s, 2H, NH_2), 5.87 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, Thiazole-H), 5.49 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, CH); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 168.1, 150.1, 147.8, 145.5, 133.7, 133.3, 130.9, 129.6, 129.1, 124.8, 115.1, 113.6, 113.3, 43.7, 30.4. HRMS (ESI) calcd for $C_{19}H_{13}ClN_5O_2S$ $[M+H]^+$ 410.0478, found 410.0472.

Supporting Information 催化剂 **1** 和化合物 **6** 的氢谱、碳谱、高分辨质谱图及机理对照实验. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Galm, U.; Wendt-Pienkowski, E.; Wang, L.; Huang, S.-X.; Unsin, C.; Tao, M.; Coughlin, J. M.; Shen, B. *J. Nat. Prod.* **2011**, 74, 526.
- [2] (a) Pan, B.; Huang, R.; Zheng, L.; Chen, C.; Han, S.; Qu, D.; Zhu, M.; Wei, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 819.
(b) Samvel, N. S.; Domenico, S.; Athina, G.; Viktor, A. K.; Elmira, K. H.; Anush, A. H. *Curr. Org. Chem.* **2018**, 22, 2576.
- [3] (a) Zhang, L.; Lin, Y.; Wang, J.; Zhu, X.-L.; Yao, Q.-L.; Yao, Q. Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, 35, 497 (in Chinese).
(张磊, 林娅, 王京, 朱心玲, 姚秋丽, 姚其正, 有机化学, **2015**, 35, 497.)
(b) Li, J.; Zhang, S.-T.; Meng, L.-H.; Li, F.; Wu, P.; Deng, S.-N.; Jia, Y. H. *Chem. World* **2016**, 57, 493 (in Chinese).
(李江, 张诗缙, 孟利红, 李放, 吴鹏, 邓赛男, 贾云宏, 化学世界, **2016**, 57, 493.)
(c) Behalo, M. S. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, 55, 1391.
- [4] Maddila, S.; Damu, G. L. V.; Oseghe, E. O.; Abafe, O. A.; Rao, C. V.; Lavanya, P. *J. Korean Chem. Soc.* **2012**, 56, 334.
- [5] (a) Hu, J.; Wang, Y.; Wei, X.-Y.; Wu, X.-X.; Chen, G.-Z.; Cao, G.-Z.; Shen, X.-Q.; Zhang, X.-H.; Tang, Q.-Q.; Liang, G.; Li, X.-K. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 64, 292.
(b) Afradi, M.; Foroughifar, N.; Pasdar, H.; Moghanian, H.; Foroughifar, N. *Appl. Org. Chem.* **2017**, 31, 3683.
- [6] Mohamed, S. F.; Felfel, E. M.; Amr, A. E.-G. E.; El-Shafy, D. N. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 1494.
- [7] (a) El-Messery, S. M.; Hassan, G. S.; Al-Omary, F. A. M.; Ei-Subbagh, H. I. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 54, 615.
(b) Abd Elhameed, A. A.; El-Gohary, N. S.; El-Bendary, E. R.; Shaaban, M. I.; Bayomi, S. M. *Bioorg. Chem.* **2018**, 81, 299.
- [8] Adib, M.; Nosrati, M.; Mahdavi, M.; Zhu, L. G.; Mirzaei, P. *Synlett* **2007**, 2703.
- [9] Jia, Y.-H.; Wang, C.-H.; Cai, D. *Chemistry* **2014**, 77, 174.
- [10] Wang, D.-L.; Wang, D.; Yan, L.; Pan, G.-Y.; Yang, J.-N. *Chin. Chem. Lett.* **2016**, 27, 953.
- [11] Al-Omary, F. A. M.; Hassan, G. S.; El-Messery, S. M.; El-Subbagh, H. I. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 47, 65.
- [12] Yuan, R.; Wang, Y.-J.; Fang, Y.; Ge, W.-H.; Lin, W.; Li, M.-Q.; Xu, J.-B.; Wan, Y.; Liu, Y.; Wu, H. *Chem. Eng. J.* **2017**, 316, 1026.
- [13] Paul, A.; Maji, B.; Misra, S. K.; Jain, A. K.; Muniyappa, K.; Bhattacharya, S. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 7460.
- [14] Kejik, Z.; Briza, T.; Havlik, M.; Dolensky, B.; Kaplanek, R.; Kralova, J.; Mikula, I.; Martasek, P.; Kral, V. *Dyes Pigm.* **2016**, 134, 212.
- [15] (a) Ishiwari, F.; Takeuchi, N.; Sato, T.; Yamazaki, H.; Osuga, R.; Kondo, J. N.; Fukushima, T. *ACS Macro Lett.* **2017**, 6, 775.
(b) Xiao, Y.; Zhang, L.; Xu, L.; Chung, T.-S. *J. Membr. Sci.* **2017**, 521, 65.
(c) Zou, X.; Zhu, G. *Adv. Mater.* **2018**, 30.
- [16] (a) Sergeyev, S.; Didier, D.; Boitsov, V.; Teshome, A.; Asselberghs, I.; Clays, K.; Velde, C. M. L. V.; Plaquet, A.; Champagne, B. *Chem.-Eur. J.* **2010**, 16, 8181.
(b) Xi, H.; Liu, Y.; Yuan, C.-X.; Li, Y.-X.; Wang, L.; Tao, X.-T.; Ma, X.-H.; Zhang, C.-F.; Hao, Y. *RSC Adv.* **2015**, 5, 45668.
- [17] (a) Elmes, R. B. P.; Erby, M.; Bright, S. A.; Williams, D. C.; Gunnlaugsson, T. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 2588.
(b) Wu, Z.; Tang, M.; Tian, T.; Wu, J.; Deng, Y.; Dong, X.; Tan, Z.; Weng, X.; Liu, Z.; Wang, C.; Zhou, X. *Talanta* **2011**, 87, 216.
(c) Calatrava-Pérez, E.; Delente, J. M.; Shanmugaraju, S.; Hawes, C. S.; Williams, C. D.; Gunnlaugsson, T.; Scanlan, E. M. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 2116.
- [18] Yuan, R.; Li, M.-Q.; Xu, J.-B.; Huang, S.-Y.; Zhou, S.-L.; Zhang, P.; Liu, J.-J.; Wu, H. *Tetrahedron* **2016**, 72, 4081.

- [19] (a) Cabrero-Antonino, J. R.; García, T.; Rubio-Marqués, P.; Vidal-Moya, J. A.; Leyva-Pérez, A.; Al-Deyab, S. S.; Al-Resayes, S. I.; Díaz, U.; Corma, A. *ACS Catal.* **2011**, *1*, 147.
(b) Pereira, R.; Cvengroš, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 4233.
(c) Wu, H.; Chen, X.-M.; Wan, Y.; Ye, L.; Xin, H.-M.; Xu, H.-H.; Yue, C.-H.; Pang, L.-L.; Ma, R.; Shi, D.-Q. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1062.
(d) Youssef, A. M. S.; Fouda, A. M.; Faty, R. M. *Chem. Cent. J.* **2018**, *12*, 50.
- [20] (a) Yuan, R.; Ren, X. X.; Zhang, P.; Chen, W.; Zhou, H.; Wan, Y.; Wu, H. *CN 110013483*, **2019**.
(b) Wan, Y.; Ren, X. X.; Zhang, P.; Yuan, R.; Chen, W.; Zhou, H.; Wu, H. *CN 110041348*, **2019**.

(Lu, Y.)