含噻唑骨架的吲哚衍生物的有效合成

高文涛* 兰 帅 郑宏梅 白仁青卓玛

(渤海大学超精细化学品研究所 锦州 121000)

摘要 报道了以 5-氯乙酰基吲哚酮(**1**)为原料, 在绝对乙醇为溶剂的条件下, 与硫脲(取代硫脲)制备 5-(2-取代氨基噻唑-4-基)二氢吲哚-2-酮类化合物 **2a~2k**, 与硫代酰胺合成 5-(2-取代噻唑-4-基)二氢吲哚-2-酮类化合物 **2l~2q**. 该反应操作简便、条件温和、收率良好. 所有化合物未见文献报道, 其结构经红外光谱、质谱、核磁氢谱(碳谱)及元素分析确认.

关键词 5-氯乙酰基吲哚酮; 硫脲; 硫代酰胺; 噻唑; 吲哚衍生物; 合成

A Facile Synthesis of Thiazole Skeleton-Containing Indole Derivatives

Gao, Wentao* Lan, Shuai Zheng, Hongmei Bairenqing, Zhuoma

(Institute of Superfine Chemicals, Bohai University, Jinzhou 121000)

Abstract An efficient and easy method for the synthesis of thiazole-containing indole derivatives was described, involving the condensation reaction of 5-chloroacetylindole with thiourea (substituted thiourea) and thioamide in the solvent of absolute ethanol via Hantzsch reaction to give the corresponding 5-(2-substituted-thiazol-4-yl)indolin-2-one (**2a~2k**) and 5-(2-substituted-thiazol-4-yl)indolin-2-one (**2l~2q**), respectively. The procedure has the advantages of simple operation, mild reaction conditions, and good yields. All of compounds were new and their structures were confirmed by IR, MS, ^1H NMR and ^{13}C NMR spectra and elemental analyses.

Keywords 5-chloroacetylindole; thioamide; thiourea; thiazole-containing; indole derivatives; synthesis

噻唑是一类含氮硫杂原子的五元芳杂环, 这种结构赋予了噻唑类化合物诸多特殊的性能, 在众多领域具有广泛的潜在应用, 引起化学工作者和药学家的极大关注^[1,2]. 在医药领域, 噻唑类化合物表现出抗菌^[3]、抗病毒^[4]、抗癌^[5]、抗结核^[6]、消炎镇痛^[7]和抗寄生虫^[8]等多种生物活性; 在农业领域, 噻唑类化合物作为良好的除草剂^[9]、植物生长调节剂^[10]以及杀菌和杀虫剂^[11~13]得到广泛应用, 如杀菌剂噻唑菌胺, 噻菌灵、噻唑禾草灵, 除草剂苯噻草胺等; 在材料领域, 由于噻唑分子内含富电子氮硫杂原子及共轭体系, 表现出许多独特的性能, 在新兴有机材料领域有着重要的应用^[14,15].

吲哚类衍生物是广泛存在于自然界的重要杂环化合物, 因其具有独特的化学和生理药理活性, 引起人们的浓厚兴趣^[16~18]. 因此, 设计合成新的含噻唑骨架的吲哚衍生物用于各种药物开发并且与其它吲哚衍生物进

行比较具有重要的理论和现实意义. 为此我们以 5-氯乙酰基吲哚酮为底物, 与硫脲(取代硫脲)、硫代酰胺在绝对乙醇中回流反应, 得到一系列具有多个活性基团的含噻唑骨架的吲哚类化合物 **2a~2q**. 该系列化合物迄今未见文献报道, 合成路线见 Scheme 1.

1 结果与讨论

1.1 5-(2-取代氨基噻唑-4-基)二氢吲哚-2-酮类化合物的合成

形成噻唑环的方法有很多, 如 Hantzsch 等^[19]用 α -卤代酮和硫代酰胺或硫脲反应, 成功合成了三取代噻唑(硫氮杂茂); Narender 等^[20]以 α -溴代芳酮和硫脲(取代硫脲)在 β -环糊精催化下合成了噻唑衍生物; Das 等^[21]以 α -溴代芳酮和硫脲以及取代硫脲为原料, 在磷钼酸铵 (AMP)催化下合成了 4-芳基-2-氨基噻唑类化合物; Ro-

* E-mail: isfc@bhu.edu.cn

Received July 10, 2014; revised September 3, 2014; published online September 25, 2014.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21476028) and the Natural Science Foundation of Liaoning Province (No. 20120201).

国家自然科学基金(No. 21476028)和辽宁省自然科学基金(No. 20120201)资助项目.

图式 1 含噻唑骨架的吲哚衍生物 **2a~2q** 的合成Scheme 1 Synthetic route of thiazole containing indole derivatives **2a~2q**

stamizadeh 等^[22]以 α -溴代芳酮和硫脲(取代硫脲)为原料, 以水为溶剂, 硫酸氢钠为催化剂, 得到了 2-氨基噻唑类化合物; 2010 年 Jawale 等^[23]在常温下以 PEG-400 为介质, 一锅法合成 2-氨基噻唑类化合物. 我们主要采用 Hantzsch 法形成噻唑环, 通过参考不同文献合成噻唑环过程中的溶剂, 同时考虑到在反应过程中溶剂对底物的溶解性以及溶剂的极性, 为此, 我们以 5-氯乙酰基吲哚酮为底物与苯基硫脲反应, 考察了不同溶剂在回流的条件下的反应产率, 结果如表 1.

由于水对此反应有一定的影响, 为此以上所有溶剂均通过干燥脱水处理. 通过对比试验我们发现反应中 CS_2 作为溶剂溶解效果最好, 但是其毒性过大, 且易挥发, 对反应的控制起到了阻碍的作用且收率一般; 采用无溶剂研磨的方法, 反应没有进行; 由于此反应为亲核

加成反应, 对溶剂极性的要求较高, 为此我们分别尝试使用乙醇、丙醇、丁醇为溶剂, 试验结果表明绝对乙醇和丙醇收率相似, 丁醇略低, 为此我们选用干燥脱水处理的绝对乙醇为反应溶剂.

我们进行了拓展实验, 用绝对乙醇为溶剂, 5-氯乙酰基吲哚酮为原料, 与其它取代硫脲在回流条件下合成了吲哚酮联噻唑类化合物 **2a~2k**, 改进后的反应见 Scheme 2, 反应结果见表 2.

从表中数据可以看出, 5-氯乙酰基吲哚酮与取代硫脲在绝对乙醇中表现出较高的反应活性, 以及良好的收率(74%~89%). 同时, 我们发现取代基的空间位阻对反应时间是有影响的, 底物与氨基硫脲反应完成时间为 6 h, 随着取代基团空间位阻的增加, 反应时间也相对增加, 但空间位阻对反应的产率基本没有影响.

表 1 溶剂对反应产率的影响

Table 1 Effect of solvent on the yield

Entry	1	2	3	4	5	6	7
Solution	EtOH	CH_3CN	CS_2	THF	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{OH}$	No solution
Yield ^a /%	89	61	76	80	88	84	SM

^a 分离产率.

图式 2 5-(2-取代氨基噻唑-4-基)二氢吲哚-2-酮类化合物的合成

Scheme 2 Synthetic route of 5-(2-substituted-aminothiazol-4-yl)indolin-2-one derivatives

表 2 5-氯乙酰基吲哚酮与硫脲(取代硫脲)反应结果

Table 2 Reaction results of 5-chloroacetylindole and thiourea (substituted thiourea)

Entry	Compd.	m.p./°C	Time/h	Yield ^a /%
1	 2a	278.9~280.2	6	82

续表

Entry	Compd.	m.p./°C	Time/h	Yield ^a /%
2	2b	240.8~241.6	7	89
3	2c	257.6~258.3	8	86
4	2d	232.0~233.8	8	80
5	2e	252.3~253.3	9	84
6	2f	276.5~276.9	9	84
7	2g	267.5~268.1	7	83
8	2h	> 300	10	74
9	2i	266.5~267.8	9	80
10	2j	290.5~291.4	13	77
11	2k	282.5~283.7	11	79

^a 分离产率.

1.2 5-(2-取代噻唑-4-基)二氢吲哚-2-酮类化合物的合成

以 5-氯乙酰基吲哚酮为原料, 与取代硫脲在绝对乙醇中成功合成了一系列 5-(2-取代氨基噻唑-4-基)二氢吲哚-2-酮类化合物. 为了证明实验路线及反应溶剂的实用性, 我们采用同样的方法尝试 5-氯乙酰基吲哚酮与硫代酰胺反应. 已有文献报道^[24]以 5-氯乙酰基吲哚酮为原料, 与甲基硫代酰胺反应合成 5-(2-噻唑-4-基)二氢吲哚-2-酮, 与乙基硫代酰胺反应合成 5-(2-甲基噻唑-4-基)二氢吲哚-2-酮. 在文献基础上我们采用绝对乙醇溶剂, 考察了底物与甲(乙)基硫代酰胺, 苯基和吡啶硫代酰胺的反应, 合成了未见文献报道的 5-(2-取代噻唑-4-基)二氢吲哚-2-酮(**2l~2q**). 合成路线见图 3, 反应结果见表 3.

图式 3 5-(2-取代噻唑-4-基)二氢吲哚-2-酮类化合物的合成
Scheme 3 Synthetic route of 5-(2-substituted-thiazol-4-yl)indolin-2-one derivatives

从反应结果可以看出在绝对乙醇溶剂中底物和取代硫代酰胺缩合反应表现出较高的反应选择性和反应活性, 文献合成 5-(2-噻唑-4-基)二氢吲哚-2-酮时采用二噁烷和三乙胺为混合溶剂, 前后两次加入原料, 操作复杂, 收率为 35%; 合成 5-(2-甲基噻唑-4-基)二氢吲哚-2-酮时采用乙酸为溶剂; 此外文献中仅合成了 5-(2-噻唑-

表 3 5-氯乙酰基吲哚酮与硫代酰胺反应结果

Table 3 Reaction results of 5-chloroacetylindole and thioamide

Entry	Compd.	m.p./°C	Time/h	Yield ^a /%
1		242.1~243.5	7	67
2		263.0~264.8	8	88
3		234.5~234.8	8	83
4		>300	11	78
5		>300	13	81
6		>300	13	80

^a 分离产率.

4-基)二氢吡啶-2-酮和 5-(2-甲基噻唑-4-基)二氢吡啶-2-酮。我们选用绝对乙醇为溶剂更为安全,具有适用性,同时所合成的化合物产率均在 67%~88%之间。

1.3 结构表征

为了证实结构,以 5-[2-(2-甲基氨基)噻唑-4-基]二氢吡啶-2-酮(**2b**)为例说明。¹H NMR 谱图: δ 10.47 处出现单峰,归属于吡啶环 N 上氢质子吸收峰; δ 9.30 处出现单峰,归属于氨基 N 上氢质子吸收峰; δ 8.01~7.01 处出现吸收峰,归属于苯环上氢质子吸收峰; δ 6.85 处出现单峰,归属于噻唑环上氢质子吸收峰; δ 3.53 处出现单峰,归属于吡啶酮环亚甲基上氢质子吸收峰; δ 2.29 处出现单峰,归属于苯环上甲基氢质子吸收峰。该产物的 ¹³C NMR 结构中, δ 176.8 处出现吡啶环羰基碳的吸收峰, δ 36.25 处出现吡啶环上亚甲基碳吸收峰, δ 18.47 处出现苯环上甲基碳吸收峰。该在 IR 图中我们发现在 1647 cm⁻¹ 处出现吡啶环羰基的伸缩振动峰,在 1715, 1687, 1232, 1123 cm⁻¹ 处出现噻唑环伸缩振动峰。该产物的元素分析数据也与我们推测的化合物结构相符。以上数据证实了得到的产物为 5-[2-(2-甲基氨基)噻唑-4-基]二氢吡啶-2-酮(**2b**)。其他产物的结构也经 ¹H NMR, ¹³C NMR, IR 和元素分析得以证实。

2 结论

5-氯乙酰基吡啶酮(**1**)为原料,与硫脲(取代硫脲)、硫代酰胺在绝对乙醇为溶剂的条件下,以 67%~89%的收率成功地合成了一系列具有潜在生物活性的噻唑联吡啶类化合物 **2a~2q**。为构建新型的噻唑环修饰的吡啶类化合物提供了有效的合成策略,同时为寻找新型生理活性药物提供先导化合物以及实验依据。该方法具有操作简单、反应条件温和、后处理方便等优点,有较好的应用前景。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

熔点采用 WRS-1B 数字熔点仪测定(温度计未校正); IR 采用 Nicolet AVar 360 FT-IR 型傅里叶变换红外分光光度计测定;核磁共振氢谱采用 Agilent 1100-400 MHz 型核磁共振仪测定, DMSO-*d*₆ 为溶剂, TMS 为内标;质谱采用 Agilent 1100 质谱仪测定;元素分析由 Elementar Vario EL 测定。所用的药品均为市售分析纯或化学纯或按文献方法制备。

3.2 实验方法

3.2.1 氯乙酰基吡啶酮的合成

将氯乙酰氯 5.08 g (45 mmol)和三氯化铝 6.00 g (45

mmol)的二氯甲烷溶液在搅拌的条件下,逐滴加入含有吡啶酮 4.0 g (30 mmol)的二氯甲烷(30 mL)溶液中,冰盐浴反应 2 h。反应完毕后加水,继续反应 1 h,蒸除溶剂,抽滤,所得粗产物经冰乙酸重结晶得到产物 **1**。收率为 78%, m.p. 121.3~122.4 °C(文献值^[24]: 产率 53%, m.p. 123.4~124.1 °C)。

3.2.2 吡啶酮联噻唑化合物的合成

氯乙酰基吡啶酮(**1**) (1 mmol, 0.21 g)和硫脲(取代硫脲)或硫代酰胺(1 mmol)加入绝对乙醇(6 mL)溶剂中,回流反应,用 TLC 进行监测。反应完全后,用饱和乙酸钠溶液调节 pH 至中性,抽滤,洗涤,粗产物用冰醋酸和乙酸乙酯混合溶剂重结晶得到产物 **2a~2q**。

5-(2-氨基噻唑-4-基)二氢吡啶-2-酮(**2a**): 白色粉末,产率 82%. m.p. 278.9~280.2 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.41 (s, 1H, NH), 7.61 (s, 2H, ArH), 6.98 (s, 2H, ArH, CH), 6.77 (s, 2H, NH₂), 3.47 (s, 2H, CH₂); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 176.90, 168.40, 150.45, 143.29, 129.07, 126.44, 125.49, 122.24, 109.35, 99.57, 36.24; IR (KBr) ν : 3420, 3291, 2982, 1735, 1665, 1230, 1124 cm⁻¹; ESI-MS m/z : 231.0 [M+H]⁺. Anal. calcd for C₁₁H₉N₃OS: C 57.13, H 3.92, N 18.17; found C 57.16, H 3.93, N 18.15.

5-[2-(苯基氨基)噻唑-4-基]二氢吡啶-2-酮(**2b**): 灰色固体,产率 89%. m.p. 240.8~241.6 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.49 (s, 1H, NH), 10.25 (s, 1H, NH), 7.77 (s, 2H, ArH), 7.72 (d, $J=7.0$ Hz, 2H, ArH), 7.35 (s, 2H, ArH), 7.16 (s, 1H, ArH), 6.96 (s, 1H, ArH), 6.87 (d, $J=7.4$ Hz, 1H, CH), 3.56 (s, 2H, CH₂); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 176.91, 163.28, 150.77, 143.65, 141.65, 129.44, 128.65, 126.65, 125.66, 122.29, 121.53, 117.13, 109.52, 100.98, 36.27; IR (KBr) ν : 3446, 3235, 2972, 1725, 1675, 1233, 1104 cm⁻¹; ESI-MS m/z : 307.1 [M+H]⁺. Anal. calcd for C₁₇H₁₃N₃OS: C 66.43, H 4.26, N 13.67; found C 66.50, H 4.31, N 13.60.

5-[2-(2-甲基氨基)噻唑-4-基]二氢吡啶-2-酮(**2c**): 黄色晶体,产率 86%. m.p. 257.6~258.3 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.48 (s, 1H, NH), 9.30 (s, 1H, NH), 8.01 (s, 1H, ArH), 7.71 (s, 2H, ArH), 7.23 (s, 2H, ArH), 7.08 (s, 1H, ArH), 7.01 (s, 1H, ArH), 6.85 (s, 1H, CH), 3.53 (s, 2H, CH₂), 2.29 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 176.89, 165.48, 150.56, 143.55, 139.88, 131.05, 129.11, 128.78, 126.97, 126.58, 125.62, 123.66, 122.23, 121.25, 109.44, 101.02, 36.25, 18.47; IR (KBr) ν : 3445, 3230, 2953, 1715, 1687, 1232, 1123 cm⁻¹; ESI-MS m/z : 321.1 [M+H]⁺. Anal. calcd for C₁₈H₁₅N₃OS:

C 67.27, H 4.70, N 13.07; found C 67.30, H 4.71, N 13.04.

5-[2-(3-甲基氨基)噻唑-4-基]二氢吡啶-2-酮(**2d**): 白色晶体, 产率 80%. m.p. 232.0~233.8 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.50 (s, 1H, NH), 10.18 (s, 1H, NH), 7.77 (d, $J=7.7$ Hz, 2H, ArH), 7.61 (d, $J=7.9$ Hz, 1H, ArH), 7.44 (s, 1H, ArH), 7.23 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, ArH), 7.14 (s, 1H, ArH), 6.88 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 6.79 (d, $J=7.3$ Hz, 1H, CH), 3.56 (s, 2H, CH₂), 2.32 (s, 3H, CH₃); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 176.91, 163.36, 150.74, 143.64, 141.61, 138.53, 129.34, 128.67, 126.65, 125.68, 122.37, 117.80, 114.38, 109.53, 100.88, 36.27, 21.85; IR (KBr) ν : 3440, 3226, 2955, 1718, 1685, 1234, 1120 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 321.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for C₁₈H₁₅N₃OS: C 67.27, H 4.70, N 13.07; found C 67.30, H 4.71, N 13.04.

5-[2-(2-乙基氨基)噻唑-4-基]二氢吡啶-2-酮(**2e**): 白色晶体, 产率 84%. m.p. 252.3~253.3 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.46 (s, 1H, NH), 9.30 (s, 1H, NH), 7.90 (d, $J=7.7$ Hz, 1H, ArH), 7.69 (s, 2H, ArH), 7.24 (t, $J=8.2$ Hz, 2H, ArH), 7.06 (d, $J=11.8$ Hz, 2H, ArH), 6.83 (d, $J=8.3$ Hz, 1H, CH), 3.52 (s, 2H, CH₂), 2.69 (dd, $J=14.6, 7.2$ Hz, 2H, CH₂), 1.14 (t, $J=7.3$ Hz, 3H, CH₃); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 175.07, 164.47, 148.81, 141.71, 137.41, 134.05, 127.55, 126.99, 125.15, 124.73, 123.75, 122.65, 120.86, 120.43, 107.61, 98.95, 34.43, 22.42, 13.03; IR (KBr) ν : 3436, 3230, 2956, 1719, 1683, 1231, 1120 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 335.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for C₁₉H₁₇N₃OS: C 68.03, H 5.11, N 12.53; found C 68.06, H 5.13, N 12.50.

5-{2-[(4-甲氧基苯基)氨基]噻唑-4-基}二氢吡啶-2-酮(**2f**): 棕色晶体, 产率 84%. m.p. 276.5~276.9 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.47 (s, 1H, NH), 10.02 (s, 1H, NH), 7.75 (s, 2H, ArH), 7.63 (d, $J=8.7$ Hz, 2H, ArH), 7.08 (s, 1H, ArH), 6.94 (d, $J=8.7$ Hz, 2H, ArH), 6.86 (d, $J=8.5$ Hz, 1H, CH), 3.74 (s, 3H, CH₃), 3.55 (s, 2H, CH₂); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 176.36, 163.37, 153.86, 150.16, 143.04, 134.65, 128.20, 126.06, 125.07, 121.75, 118.38, 114.11, 108.93, 99.71, 55.07, 35.73; IR (KBr) ν : 3445, 3233, 2952, 1717, 1683, 1236, 1124 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 337.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for C₁₈H₁₅N₃O₂S: C 68.08, H 4.48, N 12.43; found C 68.11, H 4.51, N 12.40.

5-{2-[(2-羟基苯基)氨基]噻唑-4-基}二氢吡啶-2-酮(**2g**): 灰色粉末, 产率 83%. m.p. 267.5~268.1 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.47 (s, 1H, NH), 9.95 (s,

1H, OH), 9.45 (s, 1H, NH), 8.32~8.20 (s, 1H, ArH), 7.73 (s, 2H, ArH), 7.09 (s, 1H, ArH), 6.87 (d, $J=7.9$ Hz, 1H, CH), 3.55 (s, 2H, CH₂); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 176.90, 164.35, 150.15, 146.68, 143.54, 129.74, 128.72, 126.63, 125.52, 122.66, 122.20, 119.69, 119.29, 115.47, 109.51, 101.33, 36.27; IR (KBr) ν : 3374, 3271, 2987, 1668, 1621, 1261, 1119 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 323.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for C₁₇H₁₃N₃OR₂S: C 63.14, H 4.05, N 12.99; found C 63.16, H 4.06, N 12.98.

5-{2-[(4-硝基苯基)氨基]噻唑-4-基}二氢吡啶-2-酮(**2h**): 黄色晶体, 产率 74%. m.p. >300 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.07 (s, 1H, NH), 10.51 (s, 1H, NH), 8.27 (d, $J=8.6$ Hz, 2H, ArH), 7.94 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, ArH), 7.83 (d, $J=7.6$ Hz, 2H, ArH), 7.37 (s, 1H, ArH), 6.89 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, CH), 3.57 (s, 2H, CH₂); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 176.89, 170.78, 161.91, 151.09, 147.32, 143.92, 140.52, 128.19, 126.74, 126.03, 122.43, 116.57, 109.56, 103.35, 36.28; IR (KBr) ν : 3445, 3233, 2952, 1717, 1683, 1236, 1124 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 352.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for C₁₇H₁₂N₄O₃S: C 57.95, H 3.43, N 15.90; found C 57.96, H 3.44, N 15.89.

5-{2-[(4-溴苯基)氨基]噻唑-4-基}二氢吡啶-2-酮(**2i**): 黄色晶体, 产率 80%. m.p. 266.5~267.8 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.48 (s, 1H, NH), 10.39 (s, 1H, NH), 7.76 (d, $J=6.4$ Hz, 2H, ArH), 7.71 (d, $J=8.6$ Hz, 2H, ArH), 7.51 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, ArH), 7.20 (s, 1H, ArH), 6.87 (d, $J=8.5$ Hz, 1H, CH), 3.55 (s, 2H, CH₂); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 176.89, 162.89, 150.81, 143.72, 140.92, 132.12, 128.50, 126.66, 125.71, 122.34, 119.09, 112.61, 109.50, 101.48, 36.28; IR (KBr) ν : 3374, 3271, 3168, 1698, 1621, 1261, 1119 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 385.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for C₁₇H₁₂BrN₃OS: C 52.86, H 3.13, N 10.88; found C 52.86, H 3.14, N 10.87.

5-[2-(2-萘基氨基)噻唑-4-基]二氢吡啶-2-酮(**2j**): 白色粉末, 产率 77%. m.p. 290.5~291.4 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.54 (s, 1H, NH), 10.18 (s, 1H, NH), 8.39 (t, $J=7.7$ Hz, 2H, ArH), 8.00 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, ArH), 7.81 (s, 2H, ArH), 7.71 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.60 (t, $J=7.3$ Hz, 3H, ArH), 7.21 (s, 1H, ArH), 6.91 (s, $J=8.1$ Hz, 1H, NH), 3.60 (s, 2H, CH₂); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 175.08, 163.55, 148.79, 141.80, 135.29, 132.56, 126.90, 124.54, 123.84, 121.56, 120.90, 114.55, 107.69, 99.78, 34.45; IR (KBr) ν : 3446, 3279, 3071, 1686, 1602, 1236, 1120 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 357.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for C₂₁H₁₅N₃OS: C 70.57, H 4.23, N

11.76; found C 70.58, H 4.23, N 11.75.

5-[2-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基氨基)噻唑-4-基]二氢吡啶-2-酮(**2k**): 白色粉末, 产率 79%. m.p. 282.5~283.7 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.48 (s, 1H, NH), 10.12 (s, 1H, NH), 7.74 (s, 2H, ArH), 7.51 (s, 1H, ArH), 7.11 (d, $J=1.6$ Hz, 1H, ArH), 7.09~7.02 (m, 1H, ArH), 6.01 (s, 2H, CH₂), 3.56 (s, 2H, CH₂); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 176.90, 163.68, 150.72, 147.77, 143.65, 141.95, 136.53, 128.69, 126.65, 125.60, 122.26, 109.87, 109.52, 108.80, 101.27, 100.58, 99.83, 36.27; IR (KBr) ν : 3445, 3280, 3075, 1685, 1604, 1236, 1133 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 351.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for C₁₈H₁₃N₃O₃S: C 61.53, H 3.73, N 11.96; found C 61.55, H 3.74, N 11.95.

5-(2-噻唑-4-基)二氢吡啶-2-酮(**2l**): 白色粉末, 产率 67%. m.p. 242.1~243.5 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.47 (s, 1H, NH), 9.14 (s, 1H, CH), 7.97 (s, 1H, ArH), 7.85~7.70 (m, 2H, ArH), 6.87 (s, 1H, CH), 3.53 (s, 2H, CH₂); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 176.83, 165.48, 154.43, 143.86, 127.26, 126.76, 125.93, 122.63, 110.78, 109.53, 36.12; IR (KBr) ν : 3422, 3146, 2955, 1722, 1623, 1471, 1236, 1155 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 216.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for C₁₁H₈N₂OS: C 61.09, H 3.73, N 12.95; found C 61.11, H 3.74, N 12.53.

5-(2-甲基噻唑-4-基)二氢吡啶-2-酮(**2m**): 白色粉末, 产率 88%. m.p. 263.0~264.8 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.46 (s, 1H, NH), 7.80~7.68 (m, 3H, ArH), 6.82 (t, $J=6.1$ Hz, 1H, CH), 3.51 (s, 2H, CH₂), 2.66 (s, 3H, CH₃); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 176.88, 165.58, 154.48, 143.89, 128.26, 126.76, 125.93, 122.63, 111.78, 109.57, 36.22, 19.37; IR (KBr) ν : 3420, 3145, 2965, 1732, 1633, 1475, 1228, 1156 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 230.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for C₁₂H₁₀N₂OS: C 62.59, H 4.38, N 12.16; found C 62.60, H 4.39, N 12.14.

5-(2-苯基噻唑-4-基)二氢吡啶-2-酮(**2n**): 白色粉末, 产率 83%. m.p. 234.5~234.8 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.55 (s, 1H, NH), 8.02 (d, $J=9.8$ Hz, 3H, ArH), 7.91 (d, $J=7.4$ Hz, 2H, ArH), 7.53 (d, $J=6.7$ Hz, 3H, ArH), 6.91 (d, $J=8.3$ Hz, 1H, CH), 3.58 (s, 2H, CH₂R); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 176.93, 167.04, 155.89, 144.22, 133.48, 130.72, 129.68, 127.99, 126.86, 126.58, 126.11, 122.84, 112.82, 109.65, 36.24; IR (KBr) ν : 3422, 3146, 2955, 1722, 1623, 1471, 1236, 1155 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 292.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for C₁₇H₁₂N₂OS: C 69.84, H 4.14, N 9.58; found C 69.86, H

4.14, N 9.57.

5-[2-(9H-吡啶-3-基)噻唑-4-基]二氢吡啶-2-酮(**2o**): 棕色粉末, 产率 78%. m.p. >300 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.60 (s, 1H, NH), 10.56 (s, 1H, NH), 8.80 (s, 1H, ArH), 8.31 (d, $J=6.9$ Hz, 1H, ArH), 8.09 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, ArH), 7.94 (d, $J=16.8$ Hz, 3H, ArH), 7.61 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.55 (d, $J=7.7$ Hz, 1H, ArH), 7.48~7.41 (m, 1H, ArH), 7.23 (s, 1H, ArH), 6.92 (s, 1H, CH), 3.60 (s, 2H, CH₂); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 175.13, 166.76, 153.69, 142.26, 139.48, 138.94, 126.48, 124.93, 124.29, 122.88, 121.39, 120.96, 119.39, 117.80, 116.94, 110.39, 107.80, 34.46; IR (KBr) ν : 3511, 3341, 2985, 1688, 1615, 1443, 1117 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 381.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for C₂₃H₁₅N₃OS: C 72.42, H 3.96, N 11.02; found C 72.45, H 3.96, N 11.01.

5-[2-(9-甲基-9H-吡啶-3-基)噻唑-4-基]二氢吡啶-2-酮(**2p**): 黄色粉末, 产率 81%. m.p. >300 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.56 (s, 1H, NH), 8.82 (s, 1H, ArH), 8.34 (d, $J=7.5$ Hz, 1H, ArH), 8.15 (d, $J=8.5$ Hz, 1H, ArH), 7.97 (s, 2H, ArH), 7.92 (s, 1H, ArH), 7.71 (d, $J=8.6$ Hz, 1H, ArH), 7.64 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, ArH), 7.55~7.50 (m, 1H, ArH), 7.28 (d, $J=14.8$ Hz, 1H, ArH), 6.93 (d, $J=8.2$ Hz, 1H, CH), 3.92 (s, 3H, CH₃), 3.60 (s, 2H, CH₂); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 175.13, 166.58, 153.73, 142.26, 140.22, 139.84, 126.46, 124.98, 123.02, 122.81, 120.94, 120.56, 119.40, 118.02, 116.92, 109.54, 107.98, 34.45, 27.84; IR (KBr) ν : 3481, 3201, 2875, 1698, 1625, 1446, 1217 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 395.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for C₂₄H₁₇N₃OS: C 72.89, H 4.33, N 10.63; found C 72.90, H 4.33, N 10.62.

5-[2-(9-乙基-9H-吡啶-3-基)噻唑-4-基]二氢吡啶-2-酮(**2q**): 白色粉末, 产率 80%. m.p. >300 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.59 (s, 1H, NH), 8.84 (s, 1H, ArH), 8.35 (d, $J=6.0$ Hz, 1H, ArH), 8.13 (d, $J=6.3$ Hz, 1H, ArH), 7.99 (s, 2H, ArH), 7.92 (d, $J=5.5$ Hz, 1H, ArH), 7.71 (d, $J=7.1$ Hz, 1H, ArH), 7.65 (d, $J=6.5$ Hz, 1H, ArH), 7.52 (d, $J=6.5$ Hz, 1H, ArH), 7.28 (d, $J=6.2$ Hz, 1H, ArH), 6.96 (d, $J=4.7$ Hz, 1H, CH), 4.48 (s, 2H, CH₂), 3.61 (s, 2H, CH₂), 1.35 (d, $J=6.1$ Hz, 3H, CH₃); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 175.13, 166.59, 153.75, 142.28, 139.16, 138.76, 126.48, 124.99, 124.35, 122.95, 121.07, 120.76, 119.54, 118.01, 117.03, 109.61, 108.00, 35.79, 34.46, 12.37; IR (KBr) ν : 3522, 3241, 2975, 1702, 1624, 1471, 1236, 1155 cm^{-1} ; ESI-MS m/z : 409.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for C₂₅H₁₉N₃OS: C 73.32, H 4.68, N 10.26;

found C 73.33, H 4.68, N 10.25.

辅助材料(Supporting Information) 目标产物 **2a~2q** 的核磁谱图. 这些材料可以免费从本刊网站 (<http://sioc-journal.cn/>) 上下载.

References

- [1] Siddiqui, N.; Arshad, M. F.; Ahsan, W.; Alam, M. S. *Int. J. Pharm. Sci. Drug Res.* **2009**, *1*, 136.
- [2] Cui, S. F.; Wang, Y.; Lv, J. S.; Damu, G. L. V.; Zhou, C. H. *Sci. China Chem.* **2012**, *24*, 1105 (in Chinese).
(崔胜峰, 王艳, 吕敬松, DAMU Guri L. V., 周成合, 中国科学化学, **2012**, *24*, 1105.)
- [3] Liaras, K.; Geronikaki, A.; Glamočlija, J.; Ćirić, A.; Soković, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 3135.
- [4] Mayhoub, A. S.; Khaliq, M.; Botting, C.; Li, Z.; Kuhn, R. J.; Cushman, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 3845.
- [5] Shi, H. B.; Zhang, S. J.; Ge, Q. F.; Guo, D. W.; Cai, C. M.; Hu, W. X. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6555.
- [6] Chitra, S.; Paul, N.; Muthusubramanian, S.; Manisankar, P.; Yogeeswari, P.; Sriram, D. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 4897.
- [7] Shi, Y.; Zhou, C. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 956.
- [8] Thompson, M. J.; Louth, J. C.; Little, S. M.; Chen, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 3644.
- [9] Liu, Y. X.; Wei, D. G.; Zhu, Y. R.; Liu, S. H.; Zhang, Y. L.; Zhao, Q. Q.; Cai, B. L.; Li, Y. H.; Song, H. B.; Liu, Y.; Wang, Y.; Huang, R. Q.; Wang, Q. M. *J. Agric. Food. Chem.* **2008**, *56*, 204.
- [10] Yu, H.; Shao, L.; Fang, J. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 991.
- [11] Wang, D. L.; Han, S.; Huang, X. D.; Gu, Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, *29*, 1659 (in Chinese).
(王道林, 韩珊, 黄孝东, 谷峥, 有机化学, **2009**, *29*, 1659.)
- [12] Yang, P.; Weng, J. Q.; Tan, C. X.; Wang, X. L. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, *29*, 2000 (in Chinese).
(杨鹏, 翁建全, 谭成侠, 王秀莲, 有机化学, **2009**, *29*, 2000.)
- [13] Zhou, Z. Z.; Chen, Q.; Yang, G. F. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, *28*, 1385 (in Chinese).
(周中振, 陈琼, 杨光富, 有机化学, **2008**, *28*, 1385.)
- [14] Kutsunuglia, Y.; Coudret, C.; Micheau, J. C.; Kawaia, T. *Dyes Pigm.* **2012**, *92*, 838.
- [15] Zhang, J.; Li, Y.; Hui, C.; Zhu, J. *Synth. Met.* **2011**, *161*, 1166.
- [16] Politanskaya, V.; Chuikov, I. P.; Shteingarts, V. D. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 8477.
- [17] Gao, W. T.; Tao, X. Y.; Lin, G. H.; Li, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 2171 (in Chinese).
(高文涛, 陶希月, 林贵海, 李阳, 有机化学, **2012**, *32*, 2171.)
- [18] Gao, W. T.; Lan, S.; Bairenqing, Z. M.; Li, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 2106 (in Chinese).
(高文涛, 兰帅, 白仁青卓玛, 李阳, 有机化学, **2014**, *34*, 2106.)
- [19] Hantzsch, A.; Weber, J. H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 3118.
- [20] Narender, M.; Somi, R. M.; Sridhar, R. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5953.
- [21] Das, B.; Saidi, R. V.; Ramu, R. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *252*, 235.
- [22] Rostamizadeh, S.; Aryan, R.; Ghaieni, H. R. *Monatsh. Chem.* **2008**, *139*, 1241.
- [23] Jawale, D. V.; Lingampalle, D. V.; Pratap, U. R. *Chin. Chem. Lett.* **2010**, *21*, 412.
- [24] Berrey, S.; Hull, B. S.; Nelev, M.; Xue, Y. *WO 2003/082853*, **2003** [*Chem. Abstr.* **2003**, *139*, 323431].

(Li, L.; Fan, Y.)