温和条件下[2-氨基-3-(苯并噻唑-2-基)-4*H*-色烯-4-基]膦酸酯
衍生物的简便合成

颜浩浩 赵博良 高 钰 杜大明*

(北京理工大学化工与环境学院 北京 100081)

摘要 含有不同取代基的(*E*)-2-(苯并噻唑-2-基)-3-(2-羟基苯基)丙烯腈与亚磷酸二苯酯在水中, 无催化剂催化即可发生 Michael 加环/环化串联反应, 可以高产率地生成相应的[2-氨基-3-(苯并噻唑-2-基)-4*H*-色烯-4-基]膦酸酯衍生物。同时, 也尝试了水杨醛、2-(苯并噻唑-2-基)乙腈和亚磷酸二苯酯在 Et₃N 催化下的三组分一锅法反应合成相应的膦酸酯衍生物。

关键词 Michael 加成; 环化反应; 膦酸酯; 色烯; 杂环化合物

Facile Synthesis of (2-Amino-3-(benzothiazol-2-yl)-4*H*-chromen-4-yl)phosphonate Derivatives under Mild Conditions

Yan, Haohao Zhao, Boliang Gao, Yu Du, Daming*

(School of Chemical Engineering and Environment, Beijing Institute of Technology, Beijing 100081)

Abstract A series of (2-amino-3-(benzothiazol-2-yl)-4*H*-chromen-4-yl)phosphonate derivatives were synthesized in good to excellent yields by Michael addition/cyclization of diphenyl phosphite to diverse substituted (*E*)-2-(benzothiazol-2-yl)-3-(2-hydroxyphenyl)acrylonitriles under catalyst-free condition in water. Meanwhile, one-pot three component reaction of salicylaldehyde, 2-(benzothiazol-2-yl)acetonitrile and diphenyl phosphate was also tested using Et₃N as catalyst to synthesize these phosphonate derivatives

Keywords Michael addition; cyclization; phosphonate; chromene; heterocycle

2-氨基色烯衍生物在杂环化合物中占有很重要的地位, 它们广泛分布在天然产物中^[1,2]。由于它们独特的生物以及药理活性, 包括抗癌^[3]、抗增殖^[4]、抗肿瘤^[5]、抗病毒^[6,7]和抗微生物活性^[8], 2-氨基色烯和它的衍生物也被认为是“特权药用骨架”的一种。在所有种类的色烯家族成员中, 2-氨基-4*H*-色烯代表了形成许多天然杂环化合物的主要组成部分的一类重要的化学实体, 并且引起了广泛的关注^[9-13]。它们也被广泛用作生物可降解的农用化学品^[14]、颜料^[15]和化妆品。同时, 由于 2-氨基-4*H*-色烯骨架的重要应用, 它们的合成也引起了广泛的关注。合成 2-氨基-4*H*-色烯的传统方法是 Brønsted 碱催化下的串联共轭加成/环化反应。

有机磷化合物已经被广泛用于具有生物活性的化合物中, 在生物化学的研究进程中占有重要的地位^[16]。例如, 由于其优秀的生物活性和在抗代谢物^[17]、肽模拟

物^[18]、酶抑制剂^[19]以及抗生素^[20]等方面的应用, 膦酸酯和它们的衍生物已经引起相当大的关注。P—C 键的形成是合成膦酸酯衍生物最强大和最灵活的手段之一^[21]。P—C 键的形成通常可以用路易斯酸^[22]、过渡金属^[23]、微波^[24]、自由基抑制剂^[25]和碱^[26]等催化。文献报道, 合成 P—C 键的主要方法包括 Michaelis-Becker 反应^[27]、Michaelis-Arbuzov 反应^[28]、磷杂-Michael 加成反应^[29]和 Kabachnik-Field 反应^[28]。虽然有许多关于合成(2-氨基-3-氨基-4*H*-色烯-4-基)膦酸酯的报道, 其中涉及到催化剂是乙二胺二乙酸酯^[30]、二乙胺^[31]、碘^[32]、磷酸钾^[33]、β-环糊精^[34]、聚乙二醇^[35]、二氧化硅键合的 2-羟基乙基酯^[36]和三氯化铟^[37]的磷杂-Michael 加成反应。这些方法都有不可避免的局限性, 包括产率低、催化剂或者试剂过量、反应时间过长、溶剂有毒、后处理复杂等。因此, 开发更经济、更高效、更环保的合成方法迫在眉睫。

* E-mail: dudm@bit.edu.cn

Received December 15, 2015; revised January 22, 2016; published online March 11, 2016.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21272024).

国家自然科学基金(No. 21272024)资助项目。

据我们所知,很少有关于(2-氨基-3-杂环-4*H*-色烯-4-基)膦酸酯衍生物的简便合成的报道出现.因此,开发一个经济高效、方便实用和反应条件温和的合成(2-氨基-3-杂环-4*H*-色烯-4-基)膦酸酯衍生物的方法是很值得期待的.在此,我们报道一个以水作溶剂,无需催化剂催化合成 2-氨基-3-(苯并噻唑-2-基)-4*H*-色烯-4-基)膦酸酯衍生物的方法.另外,我们还发展了一个水杨醛、2-(苯并噻唑-2-基)乙醇和亚磷酸二苯酯在 Et₃N 催化下的三组分一锅法反应合成相应的化合物.

1 结果与讨论

使用 **1a** 和 **2a** 作为模型反应的底物,分别对催化剂、催化剂量以及溶剂进行了条件优化.首先对催化剂进行筛选(表 1, Entries 1~6).当以 1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯(DBU)或者哌啶作为催化剂时,反应进展得并不顺利,12 h 后仅能获得中等产率的目标产物 **3a**(表 1, Entries

表 1 模型反应条件的优化^a
Table 1 Optimization of model reaction conditions

Entry	Solvent	Catalyst	Catalyst loading/ mol%	Time/h	Yield ^b /%
1	CH ₂ Cl ₂	DBU	20	12	68
2	CH ₂ Cl ₂	Piperidine	20	12	66
3	CH ₂ Cl ₂	K ₂ CO ₃	20	12	>99
4	CH ₂ Cl ₂	Pyperidine	20	12	99
5	CH ₂ Cl ₂	Et ₃ N	20	12	98
6	CH ₂ Cl ₂	L-Proline	20	12	99
7	CH ₂ Cl ₂	K ₃ PO ₄	20	12	96
8	CH ₂ Cl ₂	K ₂ CO ₃	50	12	99
9	CH ₂ Cl ₂	K ₂ CO ₃	10	12	99
10	CH ₂ Cl ₂	K ₂ CO ₃	5	12	98
11	CH ₂ Cl ₂	—	—	2	97
12	EtOH	—	—	2	93
13	THF	—	—	2	95
14	Toluene	—	—	2	94
15	CH ₃ CN	—	—	2	93
16	H ₂ O	—	—	2	91

^a Reaction conditions: unless noted otherwise, a mixture of **1a** (0.2 mmol) and **2a** (0.25 mmol) in solvent (1.0 mL) was stirred at room temperature. ^b Isolated yields after column chromatography purification.

1~2).而无机碱 K₂CO₃ 则可以有效催化该反应,能够获得产率优秀的目标产物 **3a** (>99%)(表 1, Entry 3).此外,我们还尝试了几种可供选择的碱类(表 1, Entries 4~7), *L*-脯氨酸、吡啶、Et₃N 以及 K₃PO₄ 在相同的反应条件下,均显示出相似的催化活性,产物的产率为 96%~99%.

随后,以价廉的 K₂CO₃ 为催化剂,对催化剂量量的影响进行了考察(表 1, Entries 8~10).当催化剂量从 20 mol% 升高到 50 mol% 或者降低到 10 mol% 或者 5 mol%,反应产物的产率几乎没有变化,这表明催化剂量对该反应没有较大的影响.随后我们考虑是否该反应不需要催化剂也能够发生呢?令人惊喜的是,当不加催化剂时,该反应也可以顺利进行,2 h 后就可以获得 97% 的产率(表 1, Entry 11).随后,不用催化剂,对不同的反应溶剂进行了筛选(表 1, Entries 12~16).分别尝试了 EtOH、THF、甲苯、CH₃CN 以及水这几种溶剂,2 h 后均可以获得很高的产率(91%~95%).

由于该反应在上述溶剂中均能获得很高的产率,但用水做溶剂更经济和“绿色”环保,也更方便操作.综合以上分析比较,最佳的反应条件是:水作为溶剂,无催化剂,反应温度为室温,反应时间为 2 h(表 1, Entry 16).

在最佳的反应条件下,考察了底物的适用范围(表 2, Entries 1~15).在大多数情况下,含有不同取代基的底物 **1**,无论是给电子基团还是吸电子基团,当和亚磷酸二苯酯 **2a** 反应时,都可以进展顺利,获得产率优秀的相应目标产物 **3**.同时,Michael 受体上的芳环上的取代基的电子特性对产物的产率也有轻微的影响.通常来讲,给电子基团比吸电子基团的反应效果要稍微好一些.此外,取代基的位置对产物的产率几乎没有影响(表 2, Entries 3~5 和 12, 13).同时,也试图改变苯并噻唑环上的取代基,但是含有给电子取代基(Me 或者 MeO)的底物的反应活性很低,只能生成微量的相应产物,通过 TLC 检测还可以观察到几个具有相似极性的副产物,目标产物无法通过柱色谱分离出来.最后,也尝试了 **1a** 和亚磷酸二乙酯 **2b** 或者亚磷酸二异丙酯 **2c** 的两组分反应,根据相应产物的核磁图谱分析, **1a** 中的酚羟基与 **2b** 或 **2c** 发生了酯交换反应,生成了相同的酯交换产物,但不是我们所希望获得的 Michael 加环/环化串联反应产物.值得注意的是,当亚磷酸二苯酯 **2d** 被用作亲核试剂时,并没有反应发生.

此外,我们也尝试了水杨醛、2-(苯并噻唑-2-基)乙醇和亚磷酸二苯酯的三组分一锅反应(表 3, Entries 1~13).首先,我们对催化剂进行筛选,当用 K₂CO₃ 作催化剂时,并没有反应发生(表 3, Entry 1).值得高兴的是,当以 Et₃N 作为催化剂时,该反应可以获得中等产率的

表 2 [2-氨基-3-(苯并噻唑-2-基)-4*H*-色烯-4-基]膦酸二苯酯衍生物的合成^a

Table 2 Synthesis of diphenyl (2-amino-3-(benzothiazol-2-yl)-4-*H*-chromen-4-yl)phosphonate derivatives

Entry	1	R ¹	R ²	Product	Yield ^b /%
1	1a	H	H	3a	91
2	1b	3-EtO	H	3b	88
3	1c	5-MeO	H	3c	89
4	1d	4-MeO	H	3d	89
5	1e	3-MeO	H	3e	88
6	1f	5-Cl	H	3f	87
7	1g	5-Br	H	3g	87
8	1h	3,5-Cl ₂	H	3h	86
9	1i	3,5-Br ₂	H	3i	84
10	1j	H	Cl	3j	90
11	1k	3-EtO	Cl	3k	88
12	1l	5-MeO	Cl	3l	89
13	1m	4-MeO	Cl	3m	88
14	1n	5-Cl	Cl	3n	87
15	1o	5-Br	Cl	3o	85

^a Reaction conditions: a mixture of **1** (0.2 mmol), **2a** (0.25 mmol) in water (1.0 mL) was stirred at room temperature for 2 h. ^b Isolated yields by column chromatography.

目标产物 **3a** (表 3, Entry 2). 但是, 当用 NaOH、KOH 或者 LiOH 作为催化剂时, 并没有获得更好的反应结果(表 3, Entry 3~5). 因此 Et₃N 被选为最佳的催化剂. 随后, 对催化剂用量进行筛选(表 3, Entries 10~12), 当催化剂用量从 20 mol%降低到 10 mol%或者升高到 50 mol%, 100 mol%时, 并没有获得更好的反应结果. 因此最佳的催化剂用量是 20 mol%.

综合以上分析比较, 最佳的反应条件是: 二氯甲烷作溶剂, Et₃N 作催化剂, 反应温度为室温, 反应时间为 24 h, 且催化剂用量保持在 20 mol%的水平(表 3, Entry 2).

在最佳的反应条件下, 考察了底物的适用范围(表 4, Entries 1~9). 芳环上的取代基的电子特性对于目标产物的产率有一个明显的影响. 一般来讲, 无论 R¹ 上的基团是吸电子基团还是给电子基团(Cl, Br, MeO, EtO), 都可以获得中等产率的相应产物. 可是值得注意的是,

表 3 一锅法反应的优化^a

Table 3 Optimization of the one-pot reaction conditions

Entry	Solvent	Catalyst	Catalyst loading/ mol%	Yield ^b /%
1	CH ₂ Cl ₂	K ₂ CO ₃	20	—
2	CH ₂ Cl ₂	Et ₃ N	20	59
3	CH ₂ Cl ₂	NaOH	20	50
4	CH ₂ Cl ₂	KOH	20	54
5	CH ₂ Cl ₂	LiOH	20	55
6	EtOH	Et ₃ N	20	52
7	CH ₃ CN	Et ₃ N	20	54
8	Toluene	Et ₃ N	20	49
9	THF	Et ₃ N	20	55
10	CH ₂ Cl ₂	Et ₃ N	10	55
11	CH ₂ Cl ₂	Et ₃ N	50	52
12	CH ₂ Cl ₂	Et ₃ N	100	49
13 ^c	CH ₂ Cl ₂	Et ₃ N	20	48

^a Reaction conditions: a mixture of **4a** (0.25 mmol), **5a** (0.20 mmol), **2a** (0.25 mmol) and catalyst in solvent (1.0 mL) was stirred at room temperature for 24 h. ^b Isolated yield after column chromatography purification. ^c Reaction temperature was 50 °C.

当 5-硝基水杨醛作为反应底物时, 并没有反应发生. 与前面介绍的二组分法合成[2-氨基-3-(苯并噻唑-2-基)-4*H*-色烯-4-基]膦酸酯衍生物的方法相比, 这里所述的三组分一锅法所得到的相应产物的产率更低, 反应所需要的时间更长. 这种现象可能归因于 Knoevenagel 缩合反应与醛的氢磷酰化副反应之间的竞争.

然后, 我们尝试了水杨醛、2-(苯并噻唑-2-基)乙腈和亚磷酸二苯酯的三组分一锅、分步反应, 该反应要远比水杨醛、2-(苯并噻唑-2-基)乙腈和亚磷酸二苯酯的三组分一锅反应的反应效果要好, 可以 82%产率获得产物 **3a** (Scheme 1).

此外, 我们也尝试了(*E*)-2-(苯并噻唑-2-基)-3-(2-羟基苯基)丙烯腈与亚磷酸二苯酯的克级规模两组分 Michael 加环/环化串联反应, 该反应在水中室温下反应 2 h 后也可以 85%产率获得目标产物 **3a** (Eq. 1).

最后, 我们也尝试了(*E*)-2-(苯并噻唑-2-基)-3-(2-羟基苯基)丙烯腈(**1a**)与二苯基氧磷(**2e**)的两组分反应. 该反应在水中进行效果不好, 但用 20 mol%的 Et₃N 催化在二氯甲烷中反应 3 h 即可反应完全. 然而, 当尝试用柱

表4 一锅法反应的底物拓展^a

Table 4 Substrate scope for the one-pot reaction

Entry	R ¹	R ²	Product	Yield ^b /%
1	H	H	3a	59
2	3-EtO	H	3b	57
3	5-MeO	H	3c	59
4	4-MeO	H	3d	58
5	3-MeO	H	3e	58
6	5-Cl	H	3f	52
7	5-Br	H	3g	51
8	3,5-Cl ₂	H	3h	52
9	H	Cl	3j	50

^a Reaction conditions: a mixture of **4** (0.25 mmol), **5** (0.20 mmol), **2a** (0.25 mmol) and Et₃N (20 mol%) in CH₂Cl₂ (1.0 mL) was stirred at room temperature for 24 h. ^b Isolated yield after column chromatography purification.

图式1 三组分一锅、分步反应

Scheme 1 Step by step one-pot three component reaction

色谱分离得到纯净的目标产物 **6** 时, 通过 TLC 检测显示, 该反应产物在柱色谱分离过程中发生了逆向 Michael 加成反应. 然后, 尝试使用 Boc 酸酐来保护产物 **6** 中的氨基, 值得高兴的是, 该反应进展顺利, 反应混合物经分离可以得到的 Boc 基团保护的目标产物 **7**, 产

率为 95% (Scheme 2).

图式2 底物范围的进一步拓展

Scheme 2 Further investigation of substrate scope

根据已有的文献报道^[30], 提出了三组分一锅法合成产物 **3a** 的可能机理 (Scheme 3). 首先, 水杨醛 **4a** 和 2-(苯并噻唑-2-基)乙腈 (**5a**) 在碱的催化下发生 Knoevenagel 缩合反应, 生成 (*E*)-2-(苯并噻唑-2-基)-3-(2-羟基苯基)丙烯腈 (**1a**). 然后新形成的 (*E*)-2-(苯并噻唑-2-基)-3-(2-羟基苯基)丙烯腈 (**1a**) 经历了分子内的 Pinner 环化反应形成亚氨基香豆素, 随后与亚磷酸二苯酯 (**2a**) 发生磷杂-Michael 加成反应, 生成目标产物 **3a**.

图式3 合成[2-氨基-3-(苯并噻唑-2-基)-4H 色烯-4-基]膦酸酯的可能机理

Scheme 3 Plausible mechanism for the formation of (2-amino-3-(benzothiazol-2-yl)-4H-chromen-4-yl)phosphonate

2 结论

本文发展了一种方便、有效的以水作溶剂, 无催化剂催化合成[2-氨基-3-(苯并噻唑-2-基)-4*H*-色烯-4-基]磷酸酯衍生物的方法. 这个高效的合成反应无需催化剂就可以获得高产率的相应[2-氨基-3-(苯并噻唑-2-基)-4*H*-色烯-4-基]磷酸酯衍生物(高达 91%). 同时, 也尝试了水杨醛、2-(苯并噻唑-2-基)乙醇和亚磷酸二苯酯在 Et₃N 催化下的三组分一锅法反应合成相应的磷酸酯衍生物. 这个水相合成反应为具有潜在的生物以及药理活性的 2-氨基-4*H*-色烯衍生物的绿色合成提供了简便快捷的途径.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

¹H NMR 和 ¹³C NMR 经 Varian Mercury-plus 400 MHz、Bruker Avance 400 MHz 核磁共振仪测定. 高分辨率质谱经 Bruker APEX IV 傅立叶变换离子回旋共振质谱(ESI 源)测定; IR 经 Perkin Elmer Spectrum One 和 Bruker ALPHA-P 型红外光谱仪测定.

常用溶剂和试剂购自北京化工厂, 石油醚沸程为 60~90 °C. 柱层析硅胶(200~300 目)与薄层层析硅胶板分别购自烟台化学工业研究所和烟台德信生物科技有限公司. 其它试剂购自北京百灵威科技有限公司和北京偶合科技有限公司等. (*E*)-2-(苯并噻唑-2-基)-3-(2-羟基苯基)丙烯腈及衍生物按文献方法合成^[38].

3.2 实验方法

3.2.1 [2-氨基-3-(苯并噻唑-2-基)-4*H*-色烯-4-基]磷酸酯衍生物的制备

取干燥的小反应瓶, 分别称取含有取代基的 (*E*)-2-(苯并噻唑-2-基)-3-(2-羟基苯基)丙烯腈(0.2 mmol)和亚磷酸二苯酯(58.6 mg, 0.25 mmol)于反应瓶中, 加入水(1.0 mL), 室温下搅拌 2 h, 待反应完全后(TLC 检测), 用二氯甲烷萃取 3 次后, 将反应混合物浓缩, 再经硅胶柱层析[洗脱剂为 *V*(乙酸乙酯): *V*(石油醚)=1:3]纯化得到预期目标产物 **3**.

[2-氨基-3-(苯并噻唑-2-基)-4*H*-色烯-4-基]磷酸二苯酯(**3a**): 黄色固体 92.3 mg, 产率为 91%. m.p. 148~151 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.73 (br s, 2H, NH₂), 7.93 (d, *J*=7.6 Hz, 1H, ArH), 7.81 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, ArH), 7.71 (d, *J*=7.6 Hz, 1H, ArH), 7.44~7.37 (m, 2H, ArH), 7.30~7.20 (m, 7H, ArH), 7.14~7.10 (m, 2H, ArH), 6.88~6.85 (m, 4H, ArH), 4.98 (d, *J*=16.4 Hz, 1H, CH); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 168.5, 157.5 (d, *J*_{CP}=3.1 Hz), 152.9, 150.5 (d, *J*_{CP}=5.3 Hz), 150.1, 150.0,

131.4, 129.9 (d, *J*_{CP}=4.7 Hz), 129.6, 129.25, 129.16 (d, *J*_{CP}=3.3 Hz), 125.8, 124.9, 124.3, 122.7, 121.1, 120.0 (d, *J*_{CP}=3.9 Hz), 119.9 (d, *J*_{CP}=3.9 Hz), 119.8, 118.7, 118.3 (d, *J*_{CP}=5.5 Hz), 115.8 (d, *J*_{CP}=3.1 Hz), 115.1, 71.5 (d, *J*_{CP}=6.1 Hz), 39.2 (d, *J*_{CP}=145.4 Hz); IR (neat) *v*: 3438, 3318, 3065, 1635, 1610, 1590, 1489, 1475, 1454, 1441, 1257, 1240, 1210, 1189, 1161, 939, 754, 728, 688 cm⁻¹. HRMS (ESI) calcd for C₂₈H₂₂N₂O₄PS [M + H]⁺ 513.10324, found 513.10351.

[2-氨基-3-(苯并噻唑-2-基)-8-乙氧基-4*H*-苯并吡喃-4-基]磷酸二苯酯(**3b**): 黄色固体 97.9 mg, 产率为 88%. m.p. 153~155 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.74 (br s, 2H, NH₂), 7.93 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, ArH), 7.81 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, ArH), 7.39 (t, *J*=7.8 Hz, 1H, ArH), 7.30~7.07 (m, 10 H, ArH), 6.86 (d, *J*=8.0 Hz, 4H, ArH), 4.92 (d, *J*=16.8 Hz, 1H, CH), 4.12 (q, *J*=7.0 Hz, 2H, CH₂), 1.36 (t, *J*=7.0 Hz, 3H, OCH₃); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 168.6, 157.5 (d, *J*_{CP}=3.1 Hz), 157.2, 152.9, 150.1 (d, *J*_{CP}=3.4 Hz), 150.0 (d, *J*_{CP}=3.8 Hz), 146.4 (d, *J*_{CP}=3.6 Hz), 140.1 (d, *J*_{CP}=5.4 Hz), 131.4, 129.6 (d, *J*_{CP}=3.4 Hz), 129.3, 125.8, 124.9 (d, *J*_{CP}=4.6 Hz), 124.1 (d, *J*_{CP}=2.4 Hz), 122.7, 121.1, 120.1 (d, *J*_{CP}=3.9 Hz), 120.0 (d, *J*_{CP}=3.9 Hz), 119.8, 119.1 (d, *J*_{CP}=5.3 Hz), 118.7, 115.1, 113.3 (d, *J*_{CP}=2.9 Hz), 71.4 (d, *J*_{CP}=6.0 Hz), 64.2, 39.4 (d, *J*_{CP}=145.7 Hz), 14.6; IR (neat) *v*: 3184, 3064, 2982, 1637, 1609, 1590, 1490, 1471, 1452, 1441, 1271, 1211, 1191, 1161, 1078, 937, 756, 729, 689 cm⁻¹. HRMS (ESI) calcd for C₃₀H₂₆N₂O₅PS [M + H]⁺ 557.12946, found 557.12980.

[2-氨基-3-(苯并噻唑-2-基)-6-甲氧基-4*H*-色烯-4-基]磷酸二苯酯(**3c**): 黄色固体 96.5 mg, 产率为 89%. m.p. 148~150 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.63 (br s, 2H, NH₂), 7.93 (d, *J*=7.6 Hz, 1H, ArH), 7.79 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, ArH), 7.39 (t, *J*=7.2 Hz, 1H, ArH), 7.31~7.20 (m, 6H, ArH), 7.17~7.10 (m, 3H, ArH), 6.97 (dt, *J*=8.8, 2.4 Hz, 1H, ArH), 6.89~6.87 (m, 4H, ArH), 4.95 (d, *J*=16.8 Hz, 1H, CH), 3.76 (s, 3H, OCH₃); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 168.6, 157.9 (d, *J*_{CP}=3.0 Hz), 157.2, 155.5 (d, *J*_{CP}=3.1 Hz), 152.90, 150.1 (d, *J*_{CP}=5.5 Hz), 150.0 (d, *J*_{CP}=5.4 Hz), 144.5 (d, *J*_{CP}=5.5 Hz), 131.3, 129.7, 129.2, 125.8, 124.9, 122.6, 121.1, 120.0 (d, *J*_{CP}=4.0 Hz), 119.9 (d, *J*_{CP}=4.0 Hz), 119.7, 119.1 (d, *J*_{CP}=5.4 Hz), 118.7, 116.6 (d, *J*_{CP}=3.3 Hz), 115.1, 114.7 (d, *J*_{CP}=3.5 Hz), 114.4 (d, *J*_{CP}=4.6 Hz), 71.3 (d, *J*_{CP}=6.0 Hz), 55.5, 39.5 (d, *J*_{CP}=145.5 Hz); IR (neat) *v*: 3317, 3065,

2935, 2835, 1634, 1592, 1489, 1478, 1454, 1441, 1256, 1210, 1161, 1026, 939, 756, 728, 688 cm^{-1} . HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{PS}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 543.11381, found 543.11302.

[2-氨基-3-(苯并噻唑-2-基)-7-甲氧基-4*H*-色烯-4-基]磷酸二苯酯(**3d**): 黄色固体 96.0 mg, 产率为 89%. m.p. 152~154 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.69 (br s, 2H, NH_2), 7.93 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, ArH), 7.89 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.60 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, ArH), 7.39 (t, $J=7.6$ Hz, 1H, ArH), 7.30~7.18 (m, 5H, ArH), 7.14~7.10 (m, 2H, ArH), 6.88 (d, $J=8.0$ Hz, 5H, ArH), 6.74 (d, $J=1.6$ Hz, 1H, ArH), 4.89 (d, $J=15.2$ Hz, 1H, CH), 3.80 (s, 3H, OCH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 168.6, 159.9 (d, $J_{\text{CP}}=3.2$ Hz), 157.4 (d, $J_{\text{CP}}=3.1$ Hz), 157.3, 152.9, 151.3 (d, $J_{\text{CP}}=5.1$ Hz), 150.2, 150.1, 131.4, 130.4 (d, $J_{\text{CP}}=3.7$ Hz), 129.6, 129.2, 125.8, 124.9, 122.7, 121.1, 120.1 (d, $J_{\text{CP}}=3.9$ Hz), 120.0 (d, $J_{\text{CP}}=3.9$ Hz), 119.8, 118.7, 115.2, 110.6, 109.9 (d, $J_{\text{CP}}=5.8$ Hz), 101.3 (d, $J_{\text{CP}}=2.8$ Hz), 71.9 (d, $J_{\text{CP}}=5.8$ Hz), 55.4, 38.6 (d, $J_{\text{CP}}=145.9$ Hz); IR (neat) ν : 3186, 3069, 2837, 1639, 1619, 1592, 1489, 1455, 1439, 1296, 1252, 1210, 1187, 1160, 1125, 1026, 938, 757, 729, 689 cm^{-1} . HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{PS}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 543.11381, found 543.11390.

(2-氨基-3-(苯并噻唑-2-基)-8-甲氧基-4*H*-色烯-4-基)磷酸二苯酯(**3e**): 黄色固体 95.4 mg, 产率为 88%. m.p. 149~151 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.73 (br s, 2H, NH_2), 7.93 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, ArH), 7.80 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.44~7.37 (m, 1H, ArH), 7.30~7.20 (m, 7H, ArH), 7.19~7.10 (m, 3H, ArH), 6.85 (d, $J=7.6$ Hz, 4H, ArH), 4.90 (d, $J=16.4$ Hz, 1H, CH), 3.86 (s, 3H, OCH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 168.5 (d, $J_{\text{CP}}=145.7$ Hz), 157.5 (d, $J_{\text{CP}}=3.1$ Hz), 157.2, 152.9, 150.1, 150.0, 147.2 (d, $J_{\text{CP}}=3.6$ Hz), 139.8 (d, $J_{\text{CP}}=5.5$ Hz), 131.4, 129.6, 129.2, 125.8, 124.9 (d, $J_{\text{CP}}=3.1$ Hz), 124.1 (d, $J_{\text{CP}}=2.5$ Hz), 122.7, 121.1, 121.0 (d, $J_{\text{CP}}=5.5$ Hz), 120.1 (d, $J_{\text{CP}}=3.9$ Hz), 119.9 (d, $J_{\text{CP}}=3.9$ Hz), 119.8, 119.1 (d, $J_{\text{CP}}=5.2$ Hz), 118.7, 115.1, 112.1 (d, $J_{\text{CP}}=2.5$ Hz), 71.4 (d, $J_{\text{CP}}=6.1$ Hz), 55.7, 39.3 (d, $J_{\text{CP}}=146.4$ Hz); IR (neat) ν : 3440, 3322, 3061, 2939, 2839, 1637, 1611, 1590, 1491, 1468, 1441, 1304, 1274, 1215, 1189, 1161, 1089, 1026, 935, 757, 734, 689 cm^{-1} . HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{PS}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 543.11381, found 543.11310.

[2-氨基-3-(苯并噻唑-2-基)-6-氯-4*H*-苯并吡喃-4-基]磷酸二苯酯(**3f**): 黄色固体 95.1 mg, 产率为 87%. m.p. 170~173 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.71 (br

s, 2H, NH_2), 7.94 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, ArH), 7.81 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, ArH), 7.46 (dt, $J=8.8, 2.4$ Hz, 1H, ArH), 7.41~7.37 (m, 1H, ArH), 7.31~7.20 (m, 6H, ArH), 7.25~7.21 (m, 2H, ArH), 7.13 (dt, $J=7.6, 0.8$ Hz, 2H, ArH), 6.87 (dd, $J=8.0, 1.2$ Hz, 4H, ArH), 5.10 (d, $J=17.2$ Hz, 1H, CH); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 168.3, 157.3 (d, $J_{\text{CP}}=3.2$ Hz), 157.2, 152.8, 150.5 (d, $J_{\text{CP}}=7.2$ Hz), 149.9 (d, $J_{\text{CP}}=7.2$ Hz), 149.4 (d, $J_{\text{CP}}=5.2$ Hz), 131.4, 129.7 (d, $J_{\text{CP}}=2.1$ Hz), 129.4 (d, $J_{\text{CP}}=5.0$ Hz), 129.3, 129.0 (d, $J_{\text{CP}}=3.4$ Hz), 127.9 (d, $J_{\text{CP}}=3.5$ Hz), 125.9, 125.0, 122.8, 121.1, 120.5 (d, $J_{\text{CP}}=5.4$ Hz), 120.0 (d, $J_{\text{CP}}=4.1$ Hz), 119.9 (d, $J_{\text{CP}}=4.1$ Hz), 118.7, 117.7 (d, $J_{\text{CP}}=3.1$ Hz), 115.1, 71.1 (d, $J_{\text{CP}}=6.2$ Hz), 38.8 (d, $J_{\text{CP}}=145.6$ Hz); IR (neat) ν : 3060, 1719, 1589, 1532, 1489, 1468, 1407, 1238, 1204, 1180, 1083, 1067, 942, 822, 756, 720, 688 cm^{-1} . HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{PS}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 547.06427, found 547.06461.

[2-氨基-3-(苯并噻唑-2-基)-6-溴-4*H*-色烯-4-基]磷酸二苯酯(**3g**): 黄色固体 102.9 mg, 产率为 87%. m.p. 175~177 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.72 (br s, 2H, NH_2), 7.94 (d, $J=7.2$ Hz, 2H, ArH), 7.81 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.58 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, ArH), 7.39 (t, $J=7.6$ Hz, 1H, ArH), 7.31~7.20 (m, 5H, ArH), 7.18~7.12 (m, 3H, ArH), 6.88 (t, $J=6.4$ Hz, 4H, ArH), 5.11 (d, $J=17.2$ Hz, 1H, CH); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 168.3, 157.2 (d, $J_{\text{CP}}=4.2$ Hz), 152.8, 150.0 (d, $J_{\text{CP}}=7.5$ Hz), 149.9 (d, $J_{\text{CP}}=7.4$ Hz), 149.8 (d, $J_{\text{CP}}=5.2$ Hz), 132.3 (d, $J_{\text{CP}}=4.7$ Hz), 131.8 (d, $J_{\text{CP}}=3.1$ Hz), 131.4, 129.7 (d, $J_{\text{CP}}=3.8$ Hz), 129.2, 125.8, 125.0 (d, $J_{\text{CP}}=2.5$ Hz), 122.8, 121.1, 120.9 (d, $J_{\text{CP}}=5.5$ Hz), 119.92 (d, $J_{\text{CP}}=4.0$ Hz), 119.86 (d, $J_{\text{CP}}=3.9$ Hz), 118.7, 118.0 (d, $J_{\text{CP}}=3.1$ Hz), 115.7 (d, $J_{\text{CP}}=3.5$ Hz), 115.1, 71.2 (d, $J_{\text{CP}}=6.2$ Hz), 38.7 (d, $J_{\text{CP}}=145.5$ Hz); IR (neat) ν : 3438, 3283, 3065, 1635, 1591, 1536, 1490, 1468, 1455, 1441, 1257, 1243, 1209, 1187, 1161, 1121, 1071, 1025, 939, 904, 820, 755, 727, 688 cm^{-1} . HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_4\text{PS}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 591.01375, found 591.01388.

[2-氨基-3-(苯并噻唑-2-基)-6,8-二氯-4*H*-色烯-4-基]磷酸二苯酯(**3h**): 黄色固体 100.0 mg, 产率为 86%. m.p. 178~180 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.77 (br s, 2H, NH_2), 7.96 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, ArH), 7.82 (br s, 2H, ArH), 7.76 (br s, 1H, ArH), 7.41~7.14 (m, 8H, ArH), 6.88 (d, $J=5.6$ Hz, 4H, ArH), 5.19 (d, $J=17.6$ Hz, 1H, CH); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 167.8, 157.2, 156.6 (d, $J=3.3$ Hz), 152.7 (d, $J=3.3$ Hz), 150.0 (d, $J=3.5$ Hz),

149.9 (d, $J=3.3$ Hz), 145.5 (d, $J=5.1$ Hz), 131.5 (d, $J=3.3$ Hz), 129.8, 129.2, 128.9 (d, $J=3.3$ Hz), 128.4 (d, $J=4.8$ Hz), 127.9 (d, $J=3.6$ Hz), 125.9, 125.1, 123.0, 122.1 (d, $J=5.3$ Hz), 121.2, 120.0, 119.9 (d, $J=4.0$ Hz), 119.8 (d, $J=4.0$ Hz), 118.7, 115.11, 71.2 (d, $J=6.3$ Hz), 39.0 (d, $J=145.5$ Hz); IR (neat) ν : 3452, 3328, 3072, 1638, 1590, 1489, 1455, 1440, 1298, 1267, 1239, 1209, 1187, 1161, 1026, 965, 937, 756, 734, 688 cm^{-1} . HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{PS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 581.02530, found 581.02474.

[2-氨基-3-(苯并噻唑-2-基)-6,8-二溴-4*H*-苯并吡喃-4-基]膦酸二苯酯(**3i**): 黄色固体 112.6 mg, 产率为 85%. m.p. 182~185 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.77 (br s, 2H, NH_2), 7.95 (d, $J=9.2$ Hz, 3H, ArH), 7.82 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, ArH), 7.40~7.15 (m, 8H, ArH), 6.89 (d, $J=6.4$ Hz, 4H, ArH), 5.19 (d, $J=17.6$ Hz, 1H, CH); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 167.8, 157.2, 156.7 (d, $J_{\text{CP}}=3.3$ Hz), 152.7, 150.0 (d, $J_{\text{CP}}=3.5$ Hz), 149.9 (d, $J_{\text{CP}}=3.5$ Hz), 147.0 (d, $J_{\text{CP}}=5.5$ Hz), 134.3 (d, $J_{\text{CP}}=3.4$ Hz), 131.8 (d, $J_{\text{CP}}=4.7$ Hz), 131.5, 129.7, 129.2, 125.9, 125.1, 122.9, 122.3 (d, $J_{\text{CP}}=5.2$ Hz), 121.2, 120.0, 119.9 (d, $J_{\text{CP}}=4.0$ Hz), 119.8 (d, $J_{\text{CP}}=4.0$ Hz), 118.7, 115.8 (d, $J_{\text{CP}}=3.6$ Hz), 115.1, 110.4 (d, $J_{\text{CP}}=4.1$ Hz), 71.3 (d, $J_{\text{CP}}=6.3$ Hz), 39.0 (d, $J_{\text{CP}}=145.4$ Hz); IR (neat) ν : 288, 3074, 1638, 1590, 1570, 1489, 1450, 1439, 1270, 1239, 1209, 1186, 1169, 1025, 947, 789, 756, 728, 687 cm^{-1} . HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{PS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 668.92427, found 668.92426.

[2-氨基-3-(6-氯苯并噻唑-2-基)-4*H*-色烯-4-基]膦酸二苯酯(**3j**): 黄色固体 98.4 mg, 产率为 90%. m.p. 165~168 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.73 (br s, 2H, NH_2), 8.04 (d, $J=6.0$ Hz, 1H, ArH), 7.75 (d, $J=8.8$ Hz, 1H, ArH), 7.70 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, ArH), 7.43~7.37 (m, 2H, ArH), 7.29~7.19 (m, 6H, ArH), 7.13 (d, $J=6.8$ Hz, 1H, ArH), 7.09 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, ArH), 6.86 (dd, $J=8.2$, 3.0 Hz, 4H, ArH), 4.96 (d, $J=16.4$ Hz, 1H, CH); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 169.4, 157.9 (d, $J_{\text{CP}}=2.9$ Hz), 151.8, 150.4 (d, $J_{\text{CP}}=5.3$ Hz), 150.1 (d, $J_{\text{CP}}=10.8$ Hz), 133.0, 131.6, 131.3, 129.9 (d, $J_{\text{CP}}=4.5$ Hz), 129.6, 129.3, 129.2 (d, $J_{\text{CP}}=3.2$ Hz), 128.5, 126.8, 126.1, 124.9, 124.4 (d, $J_{\text{CP}}=2.4$ Hz), 120.7, 120.0 (d, $J_{\text{CP}}=3.9$ Hz), 119.9 (d, $J_{\text{CP}}=3.9$ Hz), 118.7, 118.2 (d, $J_{\text{CP}}=5.5$ Hz), 115.9 (d, $J_{\text{CP}}=2.9$ Hz), 115.2, 71.6 (d, $J_{\text{CP}}=6.0$ Hz), 39.1 (d, $J_{\text{CP}}=143.9$ Hz); IR (neat) ν : 3318, 3068, 1635, 1610, 1590, 1548, 1490, 1474, 1456, 1443, 1263, 1236, 1210, 1188, 1161, 1025, 938, 811, 755, 688 cm^{-1} . HRMS (ESI) calcd

for $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{PS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 547.06427, found 547.06369.

[2-氨基-3-(6-氯苯并噻唑-2-基)-8-乙氧基-4*H*-色烯-4-基]膦酸二苯酯(**3k**): 黄色固体 104.0 mg, 产率为 88%. m.p. 202~205 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.76 (br s, 2H, NH_2), 8.05 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, ArH), 7.76 (d, $J=8.8$ Hz, 1H, ArH), 7.38 (dd, $J=8.8$, 2.0 Hz, 1H, ArH), 7.30~7.22 (m, 5H, ArH), 7.19~7.06 (m, 4H, ArH), 6.86 (d, $J=8.4$ Hz, 4H, ArH), 4.91 (d, $J=16.4$ Hz, 1H, CH), 4.12 (q, $J=6.8$ Hz, 2H, CH_2), 1.36 (t, $J=6.8$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 169.3, 157.8 (d, $J=2.9$ Hz), 157.2, 151.7, 150.1 (d, $J=4.7$ Hz), 150.0 (d, $J=5.0$ Hz), 146.4 (d, $J=3.5$ Hz), 140.0 (d, $J=5.5$ Hz), 133.0, 129.9, 129.6 (d, $J=4.4$ Hz), 129.2, 126.7, 126.1, 124.9 (d, $J=5.9$ Hz), 124.2 (d, $J=2.2$ Hz), 121.0 (d, $J=4.4$ Hz), 120.7, 120.3 (d, $J=4.7$ Hz), 120.0 (d, $J=3.9$ Hz), 119.8 (d, $J=4.0$ Hz), 119.1 (d, $J=5.3$ Hz), 118.7, 115.1, 113.4 (d, $J=2.6$ Hz), 71.5 (d, $J=5.9$ Hz), 64.2, 39.3 (d, $J=145.8$ Hz), 14.5; IR (neat) ν : 3445, 3323, 1633, 2982, 1635, 1611, 1590, 1539, 1490, 1466, 1443, 1306, 1274, 1212, 1190, 1161, 1076, 1025, 937, 814, 761, 735, 688 cm^{-1} . HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{PS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 591.09048, found 591.08961.

[2-氨基-3-(6-氯苯并噻唑-2-基)-6-甲氧基-4*H*-色烯-4-基]膦酸二苯酯(**3l**): 粉红色固体 102.7 mg, 产率为 89%. m.p. 177~180 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.65 (br s, 2H, NH_2), 8.07 (s, 1H, ArH), 7.76~7.67 (m, 2H, ArH), 7.39 (d, $J=8.8$ Hz, 1H, ArH), 7.30~7.27 (m, 4H, ArH), 7.12 (d, $J=8.8$ Hz, 3H, ArH), 6.97 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 6.86 (d, $J=8.0$ Hz, 4H, ArH), 4.94 (d, $J=16.8$ Hz, 1H, CH), 3.75 (s, 3H, OCH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 169.4, 166.8, 158.2 (d, $J=2.9$ Hz), 155.6 (d, $J=3.1$ Hz), 151.8, 150.1 (d, $J=4.7$ Hz), 150.0 (d, $J=4.5$ Hz), 144.4 (d, $J=5.4$ Hz), 132.9, 131.6, 131.4, 129.6, 128.5, 126.6, 126.1, 124.9, 120.7 (d, $J=8.3$ Hz), 119.9 (d, $J=4.0$ Hz), 119.8 (d, $J=4.0$ Hz), 119.0 (d, $J=5.3$ Hz), 116.6 (d, $J=2.8$ Hz), 114.7 (d, $J=3.5$ Hz), 114.4 (d, $J=4.5$ Hz), 71.4 (d, $J=6.0$ Hz), 64.9, 55.5, 39.4 (d, $J=145.0$ Hz); IR (neat) ν : 3302, 2959, 2934, 1723, 1634, 1592, 1548, 1490, 1471, 1443, 1271, 1210, 1187, 1161, 1072, 1026, 939, 813, 761, 688 cm^{-1} . HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{PS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 577.07483, found 577.07310.

[2-氨基-3-(6-氯苯并噻唑-2-基)-7-甲氧基-4*H*-色烯-4-基]膦酸二苯酯(**3m**): 黄色固体 101.5 mg, 产率为

88%. m.p. 179~181 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.67 (br s, 2H, NH₂), 8.07 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, ArH), 7.77 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, ArH), 7.58 (dd, $J=8.4, 2.4$ Hz, 1H, ArH), 7.40 (dd, $J=8.8, 2.0$ Hz, 1H, ArH), 7.29 (d, $J=7.2$ Hz, 2H, ArH), 7.25 (d, $J=7.2$ Hz, 2H, ArH), 7.18~7.10 (m, 2H, ArH), 6.88 (d, $J=2.8$ Hz, 1H, ArH), 6.85 (d, $J=8.4$ Hz, 4H, ArH), 6.73 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, ArH), 4.87 (d, $J=15.2$ Hz, 1H, CH), 3.81 (s, 3H, OCH₃); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 169.4, 159.9 (d, $J_{\text{CP}}=3.3$ Hz), 157.7 (d, $J_{\text{CP}}=3.1$ Hz), 151.7, 151.2 (d, $J_{\text{CP}}=5.1$ Hz), 150.1 (d, $J_{\text{CP}}=10.8$ Hz), 133.0, 130.4 (d, $J_{\text{CP}}=4.2$ Hz), 129.6, 129.2, 126.7, 126.1, 124.9, 120.7, 120.0 (d, $J_{\text{CP}}=4.0$ Hz), 119.9 (d, $J_{\text{CP}}=3.9$ Hz), 115.1, 110.6 (d, $J_{\text{CP}}=2.0$ Hz), 109.8 (d, $J_{\text{CP}}=5.9$ Hz), 101.3 (d, $J_{\text{CP}}=2.8$ Hz), 71.9 (d, $J_{\text{CP}}=5.8$ Hz), 55.4, 38.4 (d, $J_{\text{CP}}=146.4$ Hz); IR (neat) ν : 3317, 1639, 1590, 1548, 1506, 1479, 1440, 1295, 1271, 1220, 1189, 1159, 1125, 1100, 1026, 935, 872, 802, 761, 730, 688 cm^{-1} . HRMS (ESI) calcd for C₂₉H₂₃ClN₂O₅PS [M+H]⁺ 577.07483, found 577.07329.

[2-氨基-6-氯-3-(6-氯苯并噻唑-2-基)-4H-色烯-4-基]磷酸二苯酯(**3n**): 黄色固体 101.1 mg, 产率为 87%. m.p. 176~178 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.74 (br s, 2H, NH₂), 8.07 (s, 1H, ArH), 7.81 (s, 1H, ArH), 7.76 (d, $J=8.8$ Hz, 1H, ArH), 7.46 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, ArH), 7.39 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, ArH), 7.29~7.13 (m, 7H, ArH), 6.88 (d, $J=8.0$ Hz, 4H, ArH), 5.10 (d, $J=17.2$ Hz, 1H, CH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 169.1, 157.6 (d, $J_{\text{CP}}=3.0$ Hz), 151.7, 150.0 (d, $J_{\text{CP}}=6.0$ Hz), 149.9 (d, $J_{\text{CP}}=5.9$ Hz), 149.3 (d, $J_{\text{CP}}=5.2$ Hz), 133.0, 129.7, 129.4 (d, $J_{\text{CP}}=4.5$ Hz), 129.2, 129.0 (d, $J_{\text{CP}}=3.2$ Hz), 127.9 (d, $J_{\text{CP}}=3.4$ Hz), 126.8, 126.1, 125.0, 120.8, 120.4 (d, $J_{\text{CP}}=5.5$ Hz), 119.9 (d, $J_{\text{CP}}=4.0$ Hz), 119.8 (d, $J_{\text{CP}}=4.0$ Hz), 118.7, 117.6 (d, $J_{\text{CP}}=3.0$ Hz), 115.1, 71.2 (d, $J_{\text{CP}}=6.2$ Hz), 38.7 (d, $J_{\text{CP}}=145.5$ Hz); IR (neat) ν : 3275, 3070, 1635, 1589, 1536, 1489, 1467, 1442, 1270, 1249, 1208, 1186, 1157, 1070, 1025, 939, 814, 774, 757, 688 cm^{-1} . HRMS (ESI) calcd for C₂₈H₂₀Cl₂N₂O₄PS [M+H]⁺ 581.02530, found 581.02361.

[2-氨基-6-溴-3-(6-氯苯并噻唑-2-基)-4H-色烯-4-基]磷酸二苯酯(**3o**): 黄色固体 106.4 mg, 产率为 85%. m.p. 180~182 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.73 (br s, 2H, NH₂), 8.08 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, ArH), 7.94 (t, $J=2.0$ Hz, 1H, ArH), 7.77 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, ArH), 7.58 (dt, $J=8.8, 2.4$ Hz, 1H, ArH), 7.40 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H, ArH), 7.31~7.27 (m, 4H, ArH), 7.18~7.12 (m, 3H, ArH),

6.89~6.86 (m, 4H, ArH), 5.10 (d, $J=17.2$ Hz, 1H, CH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 169.1, 157.5 (d, $J_{\text{CP}}=3.1$ Hz), 151.7, 150.0 (d, $J_{\text{CP}}=6.3$ Hz), 149.9 (d, $J_{\text{CP}}=6.3$ Hz), 149.7 (d, $J_{\text{CP}}=5.2$ Hz), 133.0, 132.3 (d, $J_{\text{CP}}=4.6$ Hz), 131.8 (d, $J_{\text{CP}}=3.2$ Hz), 129.7 (d, $J_{\text{CP}}=2.5$ Hz), 129.2, 126.8, 126.1, 125.0, 120.84 (d, $J_{\text{CP}}=5.5$ Hz), 120.77, 119.9 (d, $J_{\text{CP}}=4.0$ Hz), 119.8 (d, $J_{\text{CP}}=4.0$ Hz), 118.7, 118.0 (d, $J_{\text{CP}}=3.1$ Hz), 115.7 (d, $J_{\text{CP}}=3.6$ Hz), 115.1, 71.2 (d, $J_{\text{CP}}=6.2$ Hz), 38.6 (d, $J_{\text{CP}}=145.3$ Hz); IR (neat) ν : 3445, 3322, 1635, 1590, 1546, 1489, 1467, 1443, 1410, 1306, 1264, 1209, 1187, 1161, 1071, 1026, 939, 904, 814, 756, 736, 688 cm^{-1} . HRMS (ESI) calcd for C₂₈H₂₀BrClN₂O₄PS [M+H]⁺ 624.97478, found 624.97312.

3.2.2 一锅法合成[2-氨基-3-(苯并噻唑-2-基)-4H-色烯-4-基]磷酸酯衍生物(**3**)

将含有取代基的2-(苯并噻唑-2-基)乙腈(0.2 mmol)、水杨醛(0.25 mmol)以及亚磷酸二苯酯(0.25 mmol)分别加入到一个干燥的反应瓶中, 接着加入 Et₃N 催化剂(4.1 mg, 0.04 mmol, 20 mol%), 随后加入二氯甲烷(1.0 mL). 将混合物在室温下搅拌 24 h 后, 再将反应混合物浓缩, 并通过硅胶柱色谱法直接分离纯化[V(乙酸乙酯): V(石油醚)]=1:10 至 1:7], 最后得到目标产物 **3**.

3.2.3 一锅、分步合成[2-氨基-3-(苯并噻唑-2-基)-4H-色烯-4-基]磷酸酯衍生物(**3a**)

将2-(苯并噻唑-2-基)乙腈(34.9 mg, 0.2 mmol)、水杨醛(26.8 mg, 0.22 mmol)分别加入到一个干燥的反应瓶中, 接着加入二氯甲烷(1.0 mL)以及 Et₃N 催化剂(4.1 mg, 0.04 mmol, 20 mol%), 将混合物在室温下搅拌 3 h 后, 再加入亚磷酸二苯酯(58.6 mg, 0.25 mmol), 室温下搅拌 24 h 后, 再将反应混合物浓缩, 并通过硅胶柱色谱法直接分离纯化[V(乙酸乙酯): V(石油醚)]=1:3], 最后得到目标产物 **3a** 84.6 mg, 产率为 82%.

3.2.4 [2-二叔丁氧酰胺基-3-(苯并噻唑-2-基)-4H-色烯-4-基]二苯基氧化膦(**7**)的制备

将(E)-2-(苯并噻唑-2-基)-3-(2-羟基苯基)丙烯腈(55.7 mg, 0.2 mmol)和 Et₃N 催化剂(4.1 mg, 0.04 mmol)先后加入到一个干燥的反应瓶中, 随后加入二氯甲烷(1.0 mL). 将混合物在室温下搅拌 1 min 后, 然后将二苯基氧膦(58.6 mg, 0.25 mmol)一次性加入. 在室温下搅拌 3 h 后, 将温度降至 0 °C, 然后将二碳酸二叔丁酯(BOC 酸酐)(87.5 mg, 0.4 mmol)和 4-二甲氨基吡啶(DMAP)(1.4 mg, 0.04 mmol)逐滴加入到该溶液中, 将温度维持在 0 °C 下反应 3 h. 将反应混合物浓缩, 并通过硅胶柱色谱法直接分离纯化[V(乙酸乙酯): V(石油醚)]=1:2], 得到目标产物[2-二叔丁氧酰胺基-3-(苯并噻唑-2-

基)-4*H*-色烯-4-基]二苯基氧化膦(7): 黄色固体 129.3 mg, 产率为95%. m.p. 104~106 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.97~7.92 (m, 3H, ArH), 7.87~7.78 (m, 3H, ArH), 7.50~7.43 (m, 4H, ArH), 7.34 (t, *J*=7.4 Hz, 1H, ArH), 7.22 (t, *J*=7.6 Hz, 1H, ArH), 7.14~7.03 (m, 4H, ArH), 6.96~6.90 (m, 2H, ArH), 5.93 (d, *J*=10.8 Hz, 1H, CH), 1.64 (s, 9H, CH₃), 1.05 (s, 9H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 161.2, 152.9 (d, *J*_{CP}=4.3 Hz), 150.9, 149.1, 147.6, 146.6 (d, *J*_{CP}=7.1 Hz), 134.4, 131.8, 131.7, 131.6 (d, *J*_{CP}=8.8 Hz), 131.3 (d, *J*_{CP}=9.5 Hz), 131.0, 130.8, 130.6 (d, *J*_{CP}=92.8 Hz), 128.2, 128.1, 127.2 (d, *J*_{CP}=11.6 Hz), 126.1, 125.2, 124.4, 122.3, 121.5, 117.3 (d, *J*_{CP}=5.0 Hz), 115.8, 105.2 (d, *J*_{CP}=5.8 Hz), 84.6, 83.4, 43.0 (d, *J*_{CP}=64.4 Hz), 27.7, 26.9; IR (neat) ν: 3063, 2980, 2937, 1800, 1771, 1729, 1660, 1585, 1485, 1457, 1437, 1370, 1341, 1307, 1252, 1229, 1147, 1117, 994, 940, 848, 756, 728, 699 cm⁻¹. HRMS (ESI) calcd for C₃₈H₃₈N₂O₆PS [M+H]⁺ 681.21827, found 681.21738.

辅助材料(Supporting Information) 化合物的核磁共振谱、高分辨质谱以及红外光谱图。这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载。

References

- [1] Mohamed, N. M.; Khattab, E. S. A. E. H.; Motlaq, S. S.; El-Agrody, A. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 765.
- [2] Litvinov, Y. M.; Shestopalov, A. M. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2011**, *103*, 175.
- [3] (a) Anderson, D. R.; Hegde, S.; Reinhard, E.; Gomez, L.; Vernier, W. F.; Lee, L.; Liu, S.; Sambandam, A.; Snider, P. A.; Masih, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1587.
(b) Skommer, J.; Wlodkowic, D.; Matto, M.; Eray, M.; Pelkonen, J. *Leukemia Res.* **2006**, *30*, 322 and references cited therein.
(c) Wang, J. L.; Liu, D.; Zhang, Z. J.; Shan, S.; Han, X.; Srinvasula, S. M.; Croce, C. M.; Alnemri, E. S.; Huang, Z. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2009**, *97*, 7124.
- [4] Dell, C. P.; Smith, C. W. *EP 537949* [*Chem. Abstr.* **1993**, *119*, 139102d.]
- [5] Mohr, S. J.; Chirigos, M. A.; Fuhrman, F. S.; Pryor, J. W. *Cancer Res.* **1975**, *35*, 3750.
- [6] Smith, P. W.; Sollis, S. L.; Howes, P. D.; Cherry, P. C.; Starkey, I. D.; Cobley, K. N.; Weston, H.; Scicinski, J.; Merritt, A.; Whittington, A.; Wyatt, P.; Taylor, N.; Green, D.; Bethell, R.; Madar, S.; Fenton, R. J.; Morley, P. J.; Pateman, T.; Beresford, A. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 787.
- [7] Martinez-Grau, A.; Marco, J. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 3165.
- [8] Khafagy, M. M.; Abd El-Wahab, A. H. F.; Eid, F. A.; El-Agody, A. M. *Farmaco* **2002**, *57*, 715.
- [9] Masesane, I. B.; Desta, Z. Y. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 2166.
- [10] Shanthi, G.; Perumal, P. T.; Rao, U.; Sehgal, P. K. *Indian J. Chem.* **2009**, *48*, 1319.
- [11] Yang, G.; Luo, C.; Mu, X.; Wang, T.; Liu, X. Y. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5880.
- [12] Elinson, M. N.; Medvedev, M. G.; Ilovaisky, A. I.; Merkulova, V. M.; Zaimovskaa, T. A.; Nikishin, G. I. *Mendeleev Commun.* **2013**, *23*, 94.
- [13] Kazemi, B.; Jacanshir, S.; Maleki, A.; Safari, M.; Khavasi, H. R. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6977.
- [14] Hafez, E. A. A.; Elnagdi, M. H.; Elagamey, A. G. A.; El-Taweel, F. M. A. A. *Heterocycles* **1987**, *26*, 903.
- [15] Ellis, G. P. In *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, John Wiley, New York, NY, **1977**, Chapter II, pp. 11~139.
- [16] Smith, J. In *The Role of Phosphonates in Living Systems*, CRC, Boca Raton, FL, **1983**, pp. 31~53.
- [17] Kafarski, P.; Lejczak, B. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1991**, *63*, 193.
- [18] (a) Baylis, E. K.; Campbell, C. D.; Dingwall, J. G. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans.* **1984**, 2845.
(b) Atherton, F. R.; Hassall, C. H.; Lambert, R. W. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 29.
- [19] (a) Allen, M. C.; Fuhrer, W.; Tuck, B.; Wade, R.; Wood, J. M. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1652.
(b) Patel, D. V.; Rielly, G. K.; Ryono, D. E. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5587.
(c) Stowasser, B.; Budt, K. H.; Li, J. Q.; Peyman, A.; Ruppert, D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6625.
- [20] Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863.
- [21] (a) Hayashi, M.; Matsuura, Y.; Nishimura, Y.; Yamasaki, T.; Imai, Y.; Watanabe, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7798.
(b) Kalek, M.; Stawinski, J. *Organometallics* **2007**, *26*, 5840.
- [22] (a) Green, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4807.
(b) Hindersinn, R. R.; Ludington, R. S. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 4020.
- [23] (a) Shulyupin, M. O.; Kazankova, M. A.; Beletskaya, I. P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 761.
(b) Xu, Q.; Han, L. B. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2099.
- [24] Stockland, R. A.; Taylor, R. I.; Thompson, L. E.; Patel, P. B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 851.
- [25] (a) Semenzin, D.; Etemad, M. G.; Albouy, D.; Diallo, O.; Koenig, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2414.
(b) Han, L. B.; Zhao, C. Q. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10121.
- [26] (a) Pudovik, A. N.; Konovalova, I. V. *Synthesis* **1979**, 81.
(b) Simoni, D.; Invidiata, F. P.; Manfredini, M.; Lampronti, I.; Rondanin, R.; Roberti, M.; Pollini, G. P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7615.
(c) Hosseini, S. M.; Etemad, S. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5519.
- [27] Keglevich, G.; Sipos, M.; Takacs, D.; Ludanyi, K. *Heteroat. Chem.* **2008**, *19*, 288.
- [28] (a) Kabaschnik, M. I.; Medved, T. L. *Izv. Akad. Nauk. SSSR* **1953**, *6*, 1126.
(b) Michaelis, A.; Kaehne, R. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 1048.
(c) Fields, E. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1528.
(d) Arbusov, A. E. *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1906**, *38*, 687.
- [29] (a) Enders, D.; Tedeschi, L.; Bats, J. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 4605;
(b) Enders, D.; Saint, D. A.; Lannou, M. I.; Lenzen, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 29.
- [30] Kolla, S. R.; Lee, Y. R. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 226.
- [31] Kulakarni, M. A.; Pandurangi, V. R.; Desai, U. V.; Wadgaonkar, P. P. *C. R. Chim.* **2012**, *15*, 745.
- [32] Rajasekhar, M.; Rao, K. U. M.; Sundar, C. S.; Reddy, N. B.; Nayak, S. K.; Reddy, C. S. *Chem. Pharm. Bull.* **2012**, *60*, 854.
- [33] Gaikwad, D. S.; Undale, K. A.; Shaikh, T. S.; Pore, D. M. *C. R.*

- Chim.* **2011**, *14*, 865.
- [34] Murthy, S. N.; Madhav, B.; Reddy, V. P.; Nageswar, Y. V. D. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3649.
- [35] Das, B.; Balasubramnyam, P.; Reddy, C.; Salvanna, N. *Helv. Chim. Acta* **2011**, *94*, 1347.
- [36] Sobhani, S.; Honarmand, M. *Catal. Lett.* **2013**, *143*, 476.
- [37] Jayashree, P.; Shanthi, G.; Perumal, P. T. *Synlett* **2009**, 917.
- [38] Sakamoto, M.; Nozaka, P. A.; Shimamoto, M.; Ozaki, H.; Suzuki, Y.; Yoshioka, S.; Nagano, M.; Okamura, O.; Date, T.; Tamura, O. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1995**, 1759.

(Lu, Y.)