

1,3-苯并噻嗪酮类衍生物合成方法的研究进展

李闪闪 洪海龙* 竺宁* 韩利民 吕佳媛

(内蒙古工业大学化工学院 呼和浩特 010051)

摘要 1,3-苯并噻嗪酮类衍生物具有广泛的生物学活性,因此这类衍生物的合成方法备受关注。从引入硫原子的方式及反应机理的角度,归纳总结了以苯硫酚类衍生物、二硫化物、同碳上连有胺基和巯基类衍生物、异硫氰酸酯类衍生物与小分子硫源等为原料合成1,3-苯并噻嗪酮类衍生物的方法。

关键词 1,3-苯并噻嗪酮; 硫源; 合成方法; 反应机理

Review About the Synthesis of 1,3-Benzothiazinone Derivatives

Li, Shanshan Hong, Hailong* Zhu, Ning* Han, Limin Lü, Jiayuan

(Chemical Engineering College, Inner Mongolia University of Technology, Hohhot 010051)

Abstract 1,3-Benzothiazinone derivatives have widely bioactivities. So the methods for the synthesis of these 1,3-benzothiazinone derivatives have attracted enormous attentions worldwide. From the method of introducing sulfur atom and the reaction mechanism for the formation of benzothiazinone derivatives, the method of synthesizing 1,3-benzothiazinone derivatives has been summarized in this review. So the thiophenol derivatives, disulfide derivatives, the same carbon connected with amino and mercapto derivatives, isothiocyanate derivatives and some smaller sulfur molecules are used as starting materials.

Keywords 1,3-benzothiazinone; sulfur source; synthetic methods; reaction mechanism

苯并噻嗪是由苯环和硫氮六元杂环并合而成的一类杂环化合物,根据其硫氮杂原子位置不同分为以下六类:3,4-二氢-1,2-苯并噻嗪、2,4-二氢-1,3-苯并噻嗪、2,3-二氢-1,4-苯并噻嗪、3,4-二氢-2,1-苯并噻嗪和1,4-二氢-2,3-苯并噻嗪、2,4-二氢-3,1-苯并噻嗪(图1)。研究发现苯并噻嗪类化合物具有抗菌、降血脂、降血压、驱虫^[1]、抗病毒^[2]、抗肿瘤^[3]、利尿^[4]等生物活性,可用于治疗精神分裂症、心率失常和类风湿性关节炎^[5]等疾病;此外,还具有除草^[6]和防止钢铁腐蚀^[7]等作用。

在1,3-苯并噻嗪^[8]的基础上,科研工作者又合成了1,3-苯并噻嗪单酮和二酮类衍生物(图2)。随着研究的不断深入,发现1,3-苯并噻嗪酮类衍生物具有治疗关节痛、肌肉痛^[9]、免疫激活^[10]、抗炎^[11]、抗菌^[12]、抗癌^[13]、抗心律失常^[10]、抗糖尿病^[10]、抗疟疾^[14]、抗麻风^[15]、抗结核^[16]、抑制醛糖还原酶^[10]、抑制血管紧张素转换

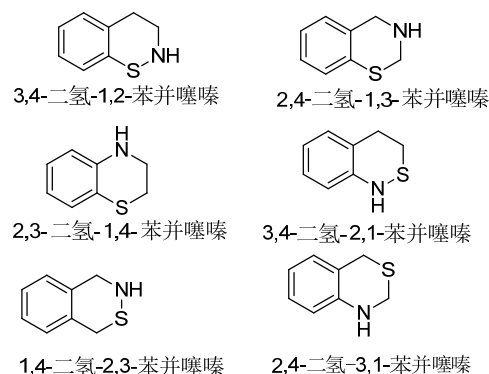


图1 苯并噻嗪类化合物的骨架结构

Figure 1 Skeleton structure of benzothiazine

酶^[10]、抑制环氧化酶(COX)酶^[17]、抑制基质金属蛋白酶-13 (MMP-13)^[18]等作用,此外1,3-苯并噻嗪二酮是潜在的光敏热成像材料^[19]。

* E-mail: honghailong_1979@163.com, zhuning2622@yahoo.com

Received March 20, 2016; revised May 6, 2016; published online May 19, 2016.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21362019, 21666026), the Natural Science Foundation of Inner Mongolia (No. 2016MS0207) and the Graduate Student Scientific Research Innovation Foundation of the Department of Education of Inner Mongolia Autonomous Region (No. S20151012805).

国家自然科学基金(Nos. 21362019, 21666026)、内蒙古自然科学基金(No. 2016MS0207)、内蒙古自治区教育厅研究生科研创新基金(No. S20151012805)资助项目。

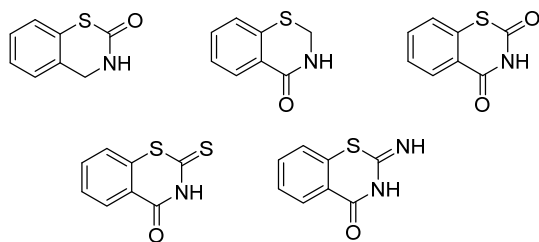


图2 1,3-苯并噻嗪酮类衍生物的结构

Figure 2 Structure of 1,3-benzothiazinone derivatives

迄今为止, 研究工作者们提出了合成 1,3-苯并噻嗪酮类衍生物的多种方法. 1979 年, Szabó^[20]已对 1,3-苯并噻嗪酮类衍生物的合成方法进行了详细报道, 在此基础上, 本文针对近四十年出现的合成方法, 依据反应原料中硫源的不同, 从以下几个方面[苯硫酚类衍生物、二硫化物、同碳上连有胺基与巯基类衍生物、异硫氰酸酯类衍生物、小分子硫源(图3)]进行了综述.

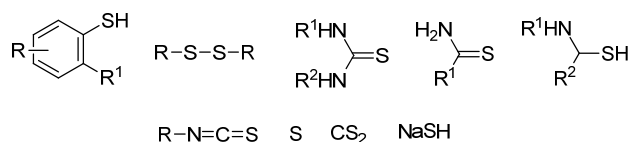


图3 原料硫源的结构分类

Figure 3 Structural classification of sulfur source

1 基于苯硫酚类衍生物合成 1,3-苯并噻嗪酮的方法

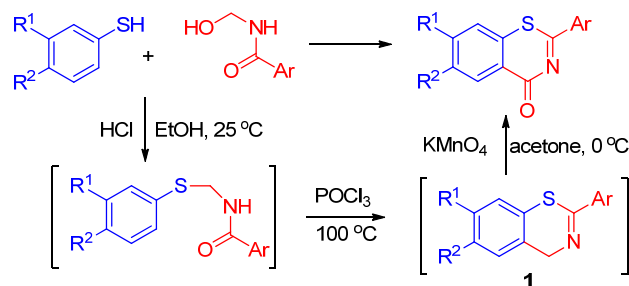
苯硫酚是常用的含硫试剂之一, 其酸性比硫醇强, 在碱性条件下很容易形成具有较强亲核性的苯硫酚负离子; 因此, 既有巯基又有羰基的邻巯基苯甲酸(硫代水杨酸)成为合成 1,3-苯并噻嗪酮类衍生物的重要原料. 由于巯基不稳定很容易氧化二聚形成二硫化物, 因此在反应过程中需要隔绝氧气. 下面我们重点讨论了硫代水杨酸在应用过程中体现出的反应规律.

1.1 分子内成环合成 1,3-苯并噻嗪酮的方法

2002 年, Fodor 等^[21]先用苯硫酚和 *N*-羟甲基苯甲酰胺经脱水反应引入氮原子, 再加三氯氧磷环化脱水形成中间体 1,3-苯并噻嗪衍生物 **1**, 最后用高锰酸钾氧化羰基化得到 1,3-苯并噻嗪单酮类衍生物(Scheme 1). 早期文献报道利用高锰酸钾氧化 1,3-苯并噻嗪(**1**)得羰基化产物 1,3-苯并噻嗪单酮类衍生物, 其产率为 83%^[22], 但此法中三氯氧磷环化合成 1,3-苯并噻嗪(**1**)时产率为 39%~41%, 导致该方法总产率偏低.

1.2 硫代水杨酸与伯胺及活泼羰基化合物发生三组分反应合成 1,3-苯并噻嗪酮的方法

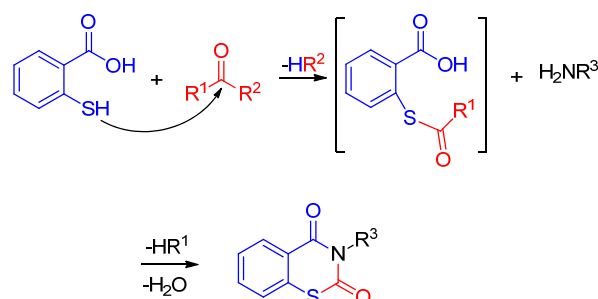
硫代水杨酸、伯胺和可提供活泼羰基的氯甲酸乙酯



图式1 苯硫酚合成 1,3-苯并噻嗪酮的反应过程

Scheme 1 Synthesis of 1,3-benzothiazinone from thiophenol

或 *N,N*-羰基二咪唑(CDI)等化合物能够进行三组分反应得到 1,3-苯并噻嗪二酮. 其反应机理为: 巯基进攻羰基衍生物脱除小分子部分, 然后胺依次进攻羰基和羰基再次脱除小分子成环得 1,3-苯并噻嗪二酮类衍生物(Scheme 2).

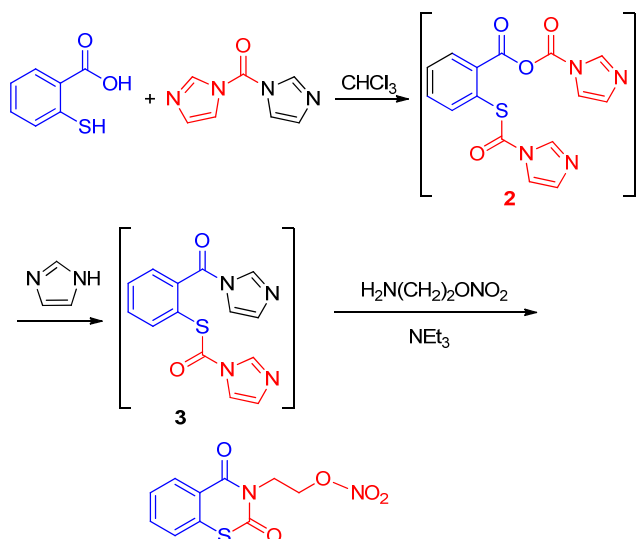


图式2 硫代水杨酸与胺及羰基化合物发生三组分反应通式

Scheme 2 Three component reaction of thiosalicylic acid, amine and carbonyl compounds

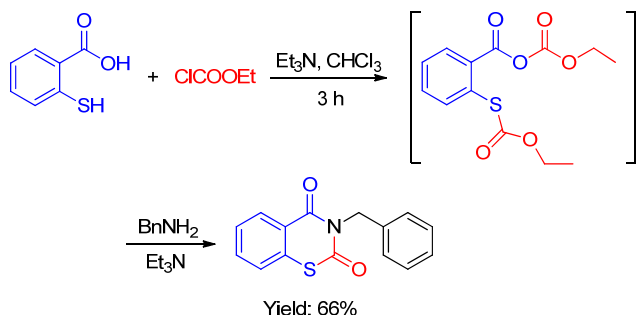
1994 年, Benedini 等^[23]以硫代水杨酸和 CDI 为原料, 以氯仿为溶剂, 在室温下搅拌 1 h 后加入硝乙胺和三乙胺得 1,3-苯并噻嗪二酮类衍生物. 这是一种以无毒的 CDI 替代剧毒物光气合成苯并噻嗪二酮的方法, 但产率较低(34%). 我们认为可能的反应机理: 首先硫代水杨酸中的巯基和羧基分别与 CDI 反应形成中间产物 **2**, 然后与咪唑快速反应转变为产物 **3**^[24], 最后伯胺取代中间产物 **3** 中的咪唑基成环得目标产物 1,3-苯并噻嗪二酮(Scheme 3).

2003 年, Zhu 等^[25]利用比 CDI 更活泼的羰基化合物氯甲酸乙酯为原料, 在三乙胺作用下与硫代水杨酸反应, 最后加入苄氨可得 1,3-苯并噻嗪二酮类衍生物. 此法中胺的亲核性发挥关键作用, 当利用 3,4-二甲基苯胺替换苄氨时, 则因胺的亲核力降低及空间位阻增大而不能成环. 此法是一种简单、高效、方便、实用的一锅法合成 1,3-苯并噻嗪二酮类衍生物的路线(Scheme 4), 但是氯甲酸乙酯的毒性较大, 不属于环境友好的绿色合成方法.



图式3 硫代水杨酸、CDI 和胺的三组分反应

Scheme 3 Three-component reaction of thiosalicylic acid, CDI and amine



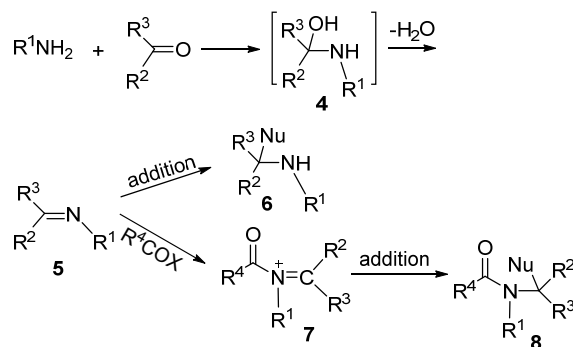
图式4 硫代水杨酸、氯甲酸乙酯和苄胺的三组分反应

Scheme 4 Three-component reaction of thiosalicylic acid, ethyl chloroformate and benzylamine

1.3 硫代水杨酸类衍生物与席夫碱反应合成 1,3-苯并噻嗪酮的方法

1864 年 Schiff^[26]合成了具有亚胺类型结构的化合物, 后来化学家们为了纪念他把这种结构类型的化合物称作席夫碱(Schiff base). 众所周知, 伯胺与醛或酮发生亲核加成反应生成中间体 **4**, 然后脱水生成席夫碱 **5**; 席夫碱作为重要的有机合成中间体, 能与亲核试剂发生加成反应形成胺 **6**^[27], 也能与酰卤或羧酸反应生成 *N*-酰亚胺正离子 **7**^[28] (Scheme 5). 在 *N*-酰亚胺正离子中, 羰基对氮原子的吸电子作用, 促使其中的碳原子变得更加缺电子, 因此 *N*-酰亚胺正离子中的碳原子比 *N*-烷基亚胺正离子或亚胺更容易发生亲电加成反应形成化合物 **8**^[29].

1972 年 Nelson^[30]首先提出了亚胺直接酰化法制备 *N*-酰亚胺正离子的方法. 2015 年, Wang 等^[13a]以二氯甲烷为溶剂, 邻巯基苯甲酰氯和 4,9-二氢-3*H*-吡啶并咪唑衍生物在室温下搅拌反应 6 h 得到具有潜在抗肿瘤作用



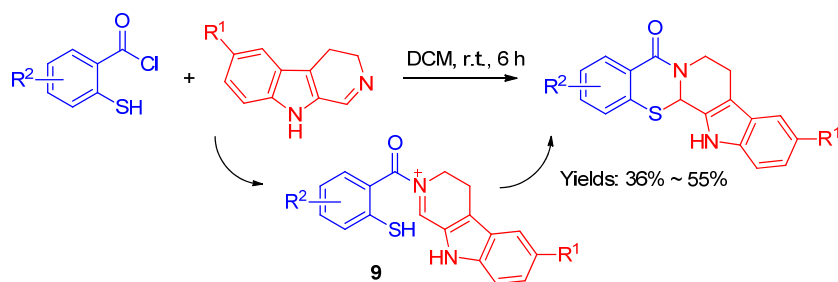
图式5 胺与活泼羰基化合物的反应通式

Scheme 5 Reaction of amine and active carbonyl compounds

的 1,3-苯并噻嗪-4-酮类衍生物(Scheme 6). 我们^[28]认为该反应机理可能为: 邻巯基苯甲酰氯使亚胺中的氮直接发生酰化反应生成 *N*-酰亚胺正离子中间体 **9**, 然后亲核性巯基发生分子内加成反应成环得到 1,3-苯并噻嗪-4-酮类衍生物. 该合成路线是利用酰氯使亚胺直接酰化的方法, 但是酰氯反应活性太强, 底物的适用性受到了限制.

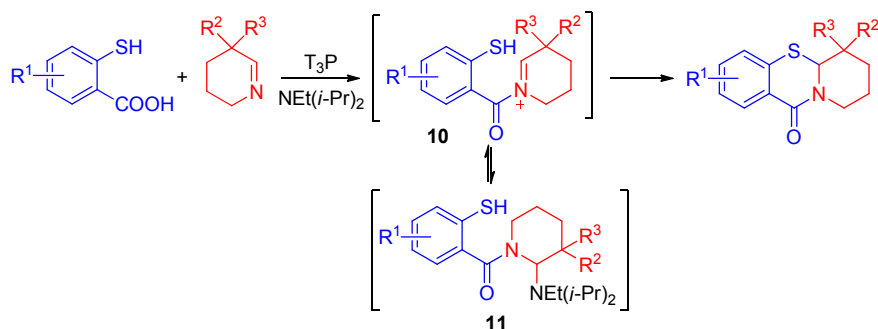
Unsworth 课题组^[31]在 Nelson 的基础上又开发了利用羧酸使亚胺直接酰化制备 *N*-酰亚胺正离子的方法. 该方法在丙基磷酸酐(T₃P)和 *N,N*-二异丙基乙胺(DIPEA)的作用下, 使硫代水杨酸与席夫碱在 90 °C 下反应形成 *N*-酰亚胺正离子 **10**, 然后邻位巯基发生分子内亲核加成环化反应生成 1,3-苯并噻嗪-4-酮类衍生物 (Scheme 7). 该合成方法利用丙基磷酸酐活化羧酸使其直接酰化亚胺形成 *N*-酰亚胺正离子, 合成路线通用性强. 在文中作者利用红外光谱在线监测了反应过程, 证实了丙基磷酸酐快速活化羧酸形成活泼的 *N*-酰亚胺正离子, DIPEA 能与 *N*-酰亚胺正离子形成加成产物 **11**, 该产物在反应过程中又能转化为 *N*-酰亚胺正离子, 并且发现不加 DIPEA 该反应不发生, 由此说明 DIPEA 在反应中可能起到一定的催化作用.

2007 年 Solomon 等^[14]利用喹啉胺的衍生物和醛为原料, THF 为溶剂在冰水浴中反应 5 min, 再加入硫代水杨酸反应 5 min, 然后在 0 °C 加入 *N,N'*-二环己基碳酰亚胺(DCC), 最后在室温反应 50 min 生成 1,3-苯并噻嗪单酮类衍生物, 该类产物具有抗疟活性(Scheme 8). 虽然在文中他们没有讨论该反应的机理, 但是我们认为该反应机理与 Scheme 7 类似: 通过喹啉胺与醛先反应生成席夫碱 **12**, 然后在 DCC 作用下与硫代水杨酸反应形成 *N*-酰亚胺正离子 **13**, 最后巯基亲核加成环化得目标产物. 文献中作者认为 DCC 只用作脱水剂来加速反应, 我们认为 DCC 不仅作为脱水剂, 还可能作为羧基活化剂使羧基与亚胺反应形成 *N*-酰亚胺正离子.



图式 6 邻巯基苯甲酰氯与席夫碱的反应

Scheme 6 Reaction of 2-mercaptobenzoyl chloride with Schiff base

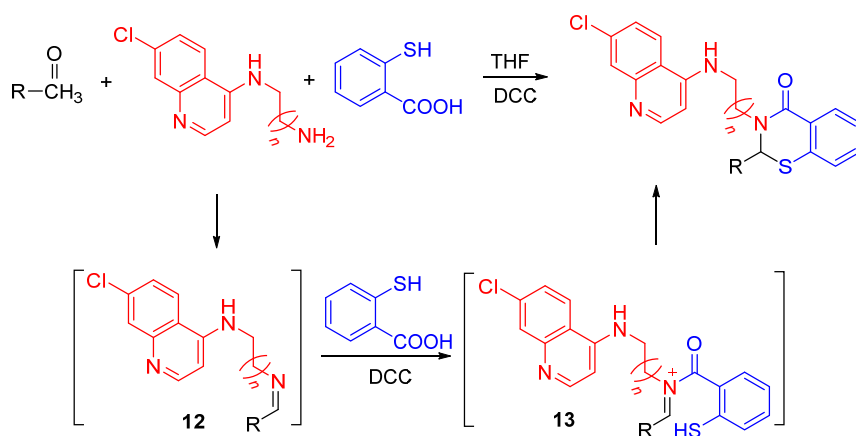


图式 7 硫代水杨酸与席夫碱的反应

Scheme 7 Reaction of thiosalicylic acid with schiff base

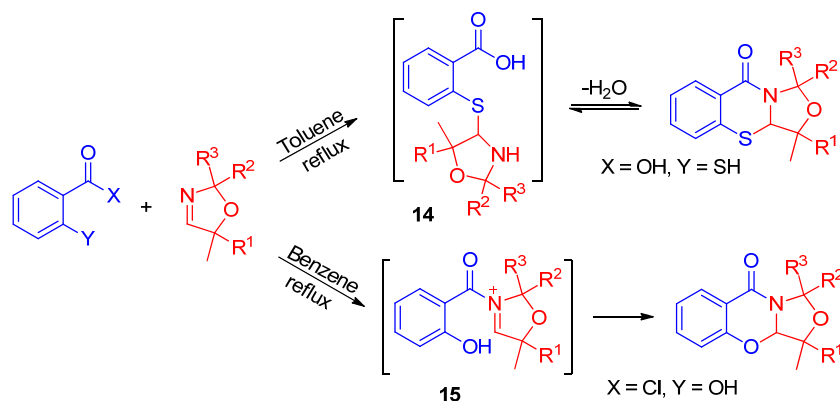
2010 年, Martens 等^[32]利用硫代水杨酸和环状亚胺衍生物为原料, 在甲苯中回流首先得到了巯基与亚胺发生加成反应的中间体 **14**^[33], 然后脱水环化合成 1,3-苯并噻嗪-4-酮类衍生物, 总产率 27%~74% (Scheme 9). 该反应比较特殊, 在反应过程中巯基与亚胺先发生了加成反应, 但是我们通过查阅文献未发现这种加成反应的规律; 总结文献^[27b, 34]发现, 巯基的亲核能力比较强, 但是能否与亚胺发生加成反应与亚胺的取代基以及硫

基上的基团都有一定的关系. 在类似的反应条件下, 水杨酸不能与亚胺发生加成反应得到类似 **14** 的产物, 这是由于水杨酸中羟基的亲核性比硫代水杨酸中的巯基弱; 当用邻羟基苯甲酰氯作为反应原料时, 首先与亚胺反应生成 *N*-酰亚胺正离子 **15**, 然后羟基与 *N*-酰亚胺正离子发生加成反应得到 1,3-苯并噻嗪-4-酮, 总产率 25%~60%^[32].



图式 8 硫代水杨酸、喹啉胺及醛的三组分反应

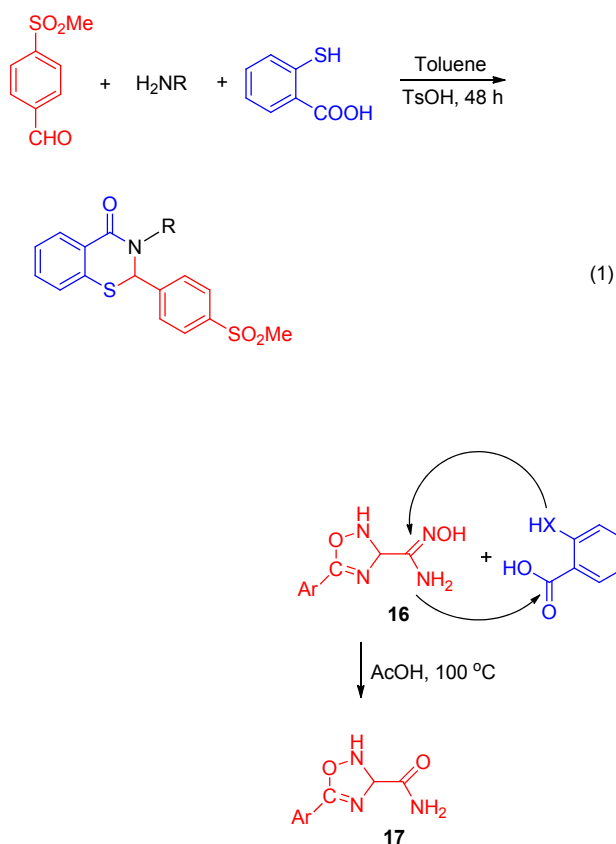
Scheme 8 Three-component reaction of thiosalicylic acid, quinoline amine and aldehyde



图式 9 硫代水杨酸与席夫碱的反应

Scheme 9 Reaction of thiosalicylic acid and Schiff base

在对甲苯磺酸的作用下, Zarghi 等^[17]利用 4-甲磺酰基苯甲醛、芳基胺和硫代水杨酸在无水甲苯中回流 48 h 发生三组分反应得到 1,3-苯并噻嗪-4-酮类衍生物(Eq. 1), 该产物具有高效抑制 COX 的作用. 此方法产率相对较低(33%~73%), 反应时间较长. 我们认为该反应首先可能是醛与胺反应形成亚胺, 但是亚胺与硫代水杨酸的反应过程(先形成 *N*-酰亚胺正离子还是先与巯基发生加成反应)不得而知.



图式 10 硫代水杨酸与氨基甲肟的反应

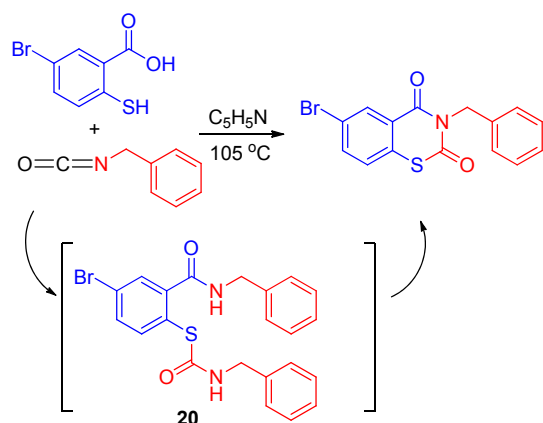
Scheme 10 Reaction of thiosalicylic acid with formamidoxime

1.4 硫代水杨酸与氨基甲肟衍生物反应合成 1,3-苯并噻嗪酮的方法

硫代水杨酸与席夫碱反应还有特殊情况, 当席夫碱是氨基甲肟衍生物时, 羧基不再与席夫碱的氮反应, 而是与氨基反应. 2014 年, Khanmiri 等^[10]利用氨基甲肟衍生物 **16** 在醋酸的作用下与硫代水杨酸反应高产率地获得 1,3-苯并噻嗪-4-酮类衍生物. 该反应机理比较独特: 在醋酸催化下, 硫代水杨酸的巯基进攻肟脱羟胺, 同时氨基与羧基脱水生成 1,3-苯并噻嗪-4-酮类衍生物 **18**. 氨基甲肟衍生物 **16** 可以在醋酸的作用下水解生成酰胺类物质 **17**, 但是 **17** 不与硫代水杨酸发生反应. 由此说明: 肟基是巯基发生亲核反应的一个活泼基团, 在肟基水解前该成环反应已经完成. Khanmiri 等还在文中报道了水杨酸与氨基甲肟衍生物 **16** 不能发生成环反应, 水杨酸中的羧基只与胺基形成了酰胺键得到化合物 **19**, 进一步说明了弱亲核试剂酚羟基不能与肟基发生亲核反应 (Scheme 10). 该合成路线反应时间短(20~55 min)、操作简单, 是高效、高产率(78%~85%)的合成 1,3-苯并噻嗪酮类衍生物的方法.

1.5 硫代水杨酸与异氰酸酯或硫氰酸盐反应合成 1,3-苯并噻嗪酮的方法

2003 年, Gaudilliere 等^[18]以 5-溴硫代水杨酸和异氰酸苄酯为原料, 以吡啶为溶剂, 在氮气保护下加热至 105 °C 反应, 生成 1,3-苯并噻嗪-2,4-二酮类衍生物, 产率高达 96% (Scheme 11). 此法是一步合成 1,3-苯并噻嗪二酮的好方法, 在文中没有讨论该方法的反应机理, 我们认为巯基与羧基可能均与异氰酸酯反应生成了中间体 **20**^[35], 然后环化合成了目标产物.



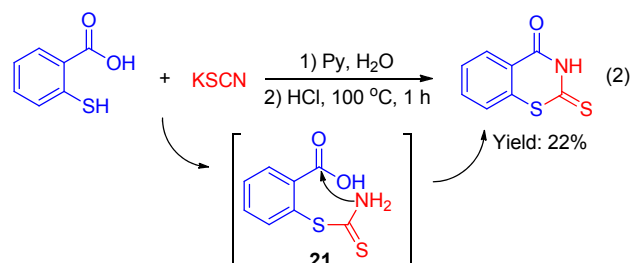
图式 11 硫代水杨酸与异氰酸苄酯的反应

Scheme 11 Reaction of thiosalicylic acid with benzyl isocyanate

2005 年, Pritchard 等^[36]以二溴三苯基磷和二硫氰酸铅反应生成二硫氰基三苯基磷, 然后和硫代水杨酸反应形成邻巯基苯甲酰异硫氰酸酯, 最后发生分子内环化得 1,3-苯并噻嗪二酮类衍生物 (Scheme 12). 结果表明用市售二硫氰基三苯基磷直接反应总产率更高, 产品纯度更好; 但是用硫氰酸铵代替硫氰酸铅, 发现其很难反应, 产率很低, 我们认为在反应过程中硫氰酸铵可能会产生氨气使异硫氰酸酯失活进而不能转化为目标产物.

Shestakov 等^[37]使硫氰酸钾与硫代水杨酸在吡啶和

水的混合液中反应合成了 1,3-苯并噻嗪二酮类衍生物. 我们认为可能的反应机理是硫代水杨酸中巯基进攻硫氰酸钾中的碳生成中间产物 **21**^[38], 然后胺基与羧基成环得目标产物 (Eq. 2). 酰胺中胺基与羧基较难发生环化反应是导致该方法总产率较低的原因.

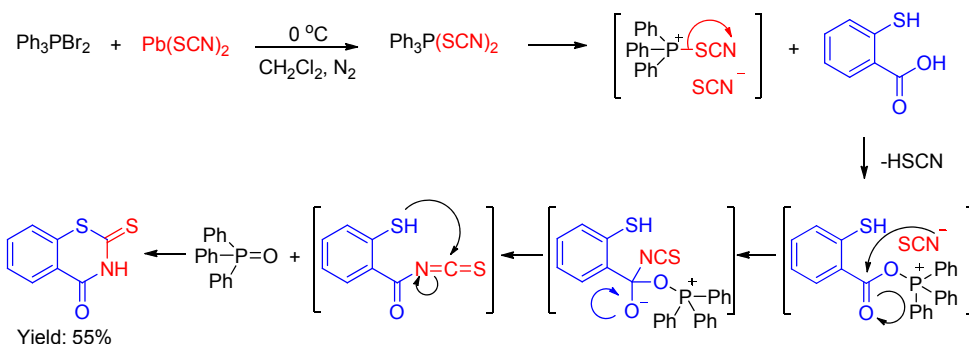


1.6 硫代水杨酸与腈类化合物反应合成 1,3-苯并噻嗪酮的方法

腈(C≡N)类化合物具有强极性, 能与亲核试剂发生反应, 因此可作为杂环化合物的合成前体. 腈能与硫代水杨酸反应合成 1,3-苯并噻嗪酮类衍生物, 其反应机理是硫代水杨酸中巯基进攻腈基形成亚胺, 然后亚胺与羧基成环得 1,3-苯并噻嗪-4-酮类衍生物 (Scheme 13).

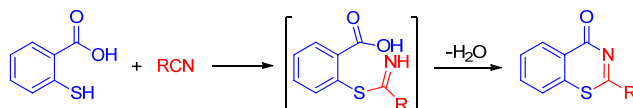
1984 年, Ibrahim 等^[39]报道硫代水杨酸和氰乙酸乙酯在三乙胺的作用下反应生成了 1,3-苯并噻嗪酮类衍生物. 该反应的机理为两分子巯基同时进攻氰乙酸乙酯中的腈基和酯基形成亚胺中间体 **22**, 然后脱水生成 1,3-苯并噻嗪酮类衍生物 **24**. 在乙酸中进行该反应时, 可以生成中间体 1,3-苯并噻嗪酮类衍生物 **23**, 但是 **23** 不能与硫代水杨酸继续反应生成化合物 **24** (Scheme 14).

2015 年, Shestakov 等^[37]用硫代水杨酸和氰基胍为原料, 在水中回流 1 h, 该反应通过巯基和腈基反应生成亚胺中间体 **25**, 然后发生分子内脱水成环得到中间体 **26**, 再以稀盐酸为溶剂沸水浴中水解 2 h 脱除胍生成 1,3-苯并噻嗪二酮类衍生物 (Scheme 15), 产率 83%.



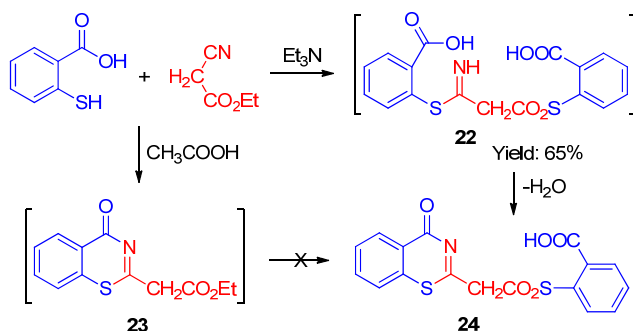
图式 12 硫代水杨酸与二硫氰基三苯基磷的反应

Scheme 12 Reaction of thiosalicylic acid with triphenylphosphine thiocyanogen



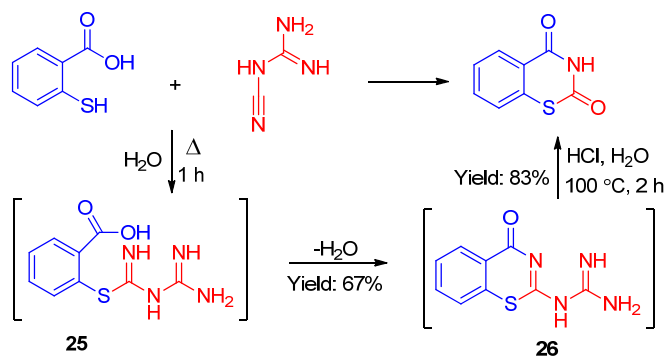
图式 13 硫代水杨酸与腈类化合物反应的通式

Scheme 13 Reaction of thiosalicylic acid with nitrile compounds



图式 14 硫代水杨酸与氰乙酸乙酯的反应

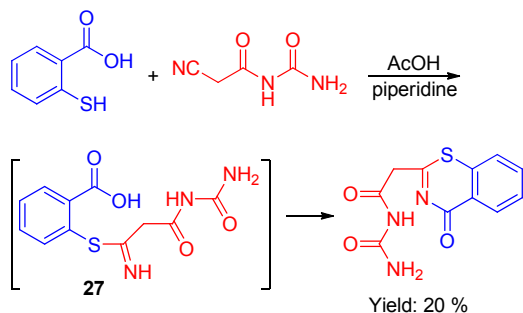
Scheme 14 Reaction of thiosalicylic acid with ethyl 2-cyanoacetate



图式 15 硫代水杨酸与氰基胍的反应

Scheme 15 Reaction of thiosalicylic acid with dicyandiamide

2000 年, Allam 等^[40]以氰乙酰脲和硫代水杨酸等摩尔量回流, 乙酸为溶剂, 哌啶为缩合剂, 反应得 1,3-苯并噻嗪-4-酮类衍生物, 总产率仅为 20%。我们认为反应机理可能与 Scheme 15 类似: 巯基进攻腈基碳得到亚胺中间体 **27**, 然后亚胺的氮进攻羧基碳脱水成环生成 1,3-苯并噻嗪-4-酮类衍生物(Scheme 16)。



图式 16 硫代水杨酸与氰乙酰脲的反应

Scheme 16 Reaction of thiosalicylic acid with *N*-(2-cyanoacetyl)urea

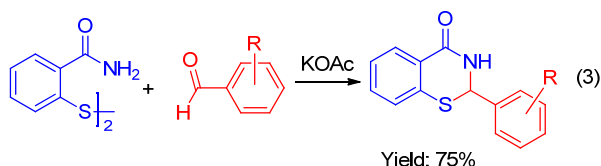
2 基于二硫化物合成 1,3-苯并噻嗪酮的方法

硫醇或苯硫酚不稳定, 在制备与存储过程中很容易被氧化二聚为二硫化物, 而且硫醇或苯硫酚还具有难闻的气味。因此, 利用二硫化物为原料合成 1,3-苯并噻嗪酮的方法具有原料稳定、对环境友好的特点。二硫键的断裂是使二硫化物转化为其它产物的关键^[41], 下面从如何断裂二硫键的基础上讨论 1,3-苯并噻嗪酮的合成方法。

1983 年, Golec 等^[42]首先使苯甲酰氯二硫化物的衍生物和环戊基甘氨酸乙酯发生酰化反应生成中间产物, 其次加入强碱氢氧化钠使活泼亚甲基脱氢形成碳负离子, 然后碳负离子进攻二硫键使其断裂并发生分子内环化生成 1,3-苯并噻嗪-4-酮类衍生物(Scheme 17)。根据我们课题组^[43]长期从事利用二硫化物合成苯并噻唑类衍生物的研究经验, 我们认为该反应产率低的主要原因可能有两个方面: (1)强碱氢氧化钠不仅能脱除活泼亚甲基

氢, 还可以使二硫键断裂. 根据反应机理, 二硫键一旦断裂就无法发生环化反应; (2) 根据反应机理, 该二硫化物只能有一半发生环化反应形成目标产物, 如果在反应中加入氧化剂使副产物再转化为二硫化物, 这样可能会提高目标产物的产率.

2012 年, 在醋酸钾的作用下, 耿红健等^[12b]利用二硫代二苯甲酰胺与苯甲醛在 140 °C 的熔融状态下反应得到 1,3-苯并噻嗪-4-酮(Eq. 3). 根据文献^[44]可知二硫键可以在 180 °C 熔融状态下自身断裂并与醛反应, 因此我们认为在 140 °C 熔融状态下, 醋酸钾可能在此起到断裂二硫键的作用, 然后硫与胺分别与醛环化形成 1,3-苯并噻嗪-4-酮.



3 基于同碳上连有胺基和巯基的衍生物为原料合成 1,3-苯并噻嗪酮的方法

硫脲及硫酰胺均可在一定条件下转化为同碳上连

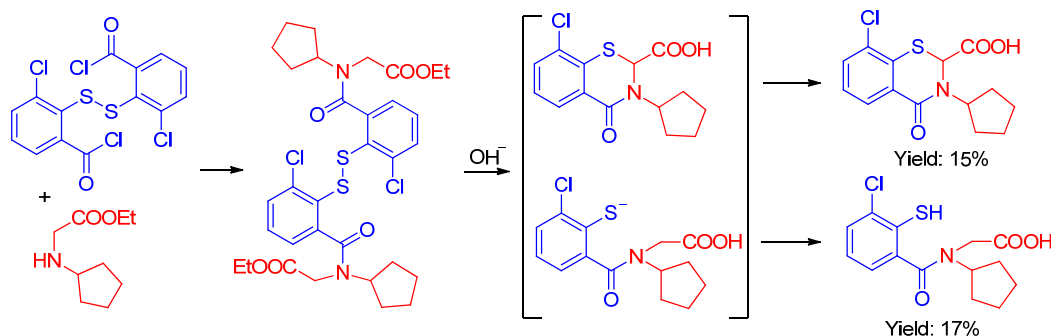
有胺基和巯基的衍生物, 因此该类衍生物可以与邻卤苯甲酸或邻卤苯腈类衍生物反应生成 1,3-苯并噻嗪酮类衍生物(Scheme 18).

3.1 硫脲或硫酰胺类衍生物与邻卤代苯甲酸衍生物反应合成 1,3-苯并噻嗪酮的方法

同碳上连有胺基和巯基的衍生物与邻卤代苯甲酰化合物反应, 反应机理如下: 巯基进攻卤素原子 X 形成中间体 **28**, **28** 中的胺基进攻羰基脱除小分子 HR² 发生分子内环化形成 1,3-苯并噻嗪单酮类衍生物(Scheme 19). 其中原料巯基易氧化形成二硫化物, 故在操作时注意隔绝空气.

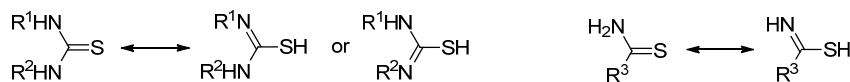
1988 年, Nageswar 等^[45]以氧化铜为催化剂, 在无水碳酸钾的作用下, 2-巯基苯并咪唑类衍生物和邻氯苯甲酸在 220 °C 下反应 3 h, 首次一步合成了 1,3-苯并噻嗪-4-酮类衍生物. 但是该反应温度高、产率低(Scheme 20). 虽然在文中没有提到反应机理, 但是我们认为 2-巯基苯并咪唑在碳酸钾的作用下形成硫负离子^[46], 然后在氧化铜的催化下发生偶联形成中间体, 最后环化生成目标产物.

1994 年, Dolbier 等^[47]用五氟苯甲酰氯和 2-巯基咪唑(2-咪唑硫脲)类衍生物为原料, 室温下以吡啶为溶



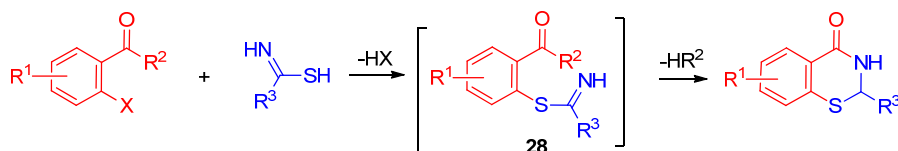
图式 17 二硫化物分子内成环反应

Scheme 17 Intramolecular cyclization reaction of disulfides



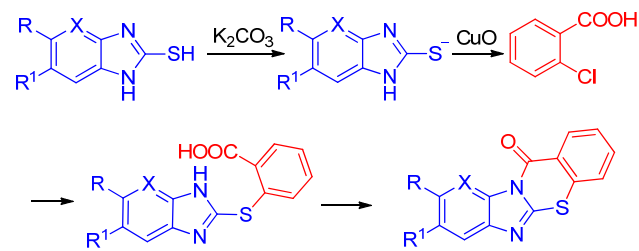
图式 18 硫脲或硫酰胺类衍生物中硫羰基与巯基间的相互转换

Scheme 18 Interchange between thiocarbonyl and thiol in thiourea or thioamide derivatives



图式 19 同碳上连有胺基和巯基的衍生物与邻卤代苯甲酰衍生物的反应

Scheme 19 Reaction process between the same carbon connected with amino and mercapto derivatives and the ortho-halo benzoyl derivative

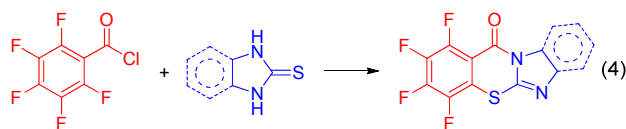


Entry	1	2	3	4
R	H	C ₆ H ₅ O	CH ₃	H
R'	H	H	CH ₃	H
X	C	C	C	N
Yield/%	65	63	60	20

图式 20 2-巯基苯并咪唑类衍生物与邻氯苯甲酸的反应

Scheme 20 Reaction of 2-mercaptobenzimidazole derivatives with 2-chlorobenzoic acid

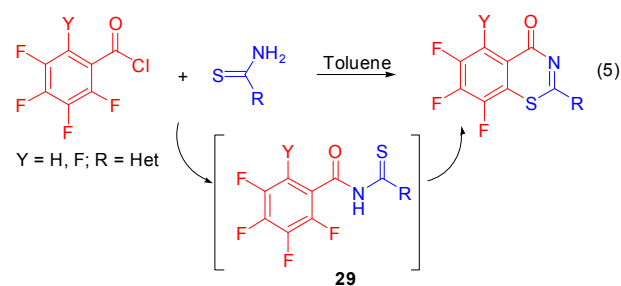
剂, 或以三乙胺为碱乙腈为溶剂, 合成了 1,3-苯并噻嗪-2,4-二酮类衍生物(Eq. 4). 吡啶、三乙胺在反应中既可中和生成的氯化氢, 又具有增强苯甲酰氯反应活性的作用. 该反应条件简单, 但产率低、通用性差(Entries 1~3). 此外, 文中还以 THF 为溶剂, 在正丁基锂的作用下, 萘啶-2-硫酮(Entry 4)与邻氟苯甲酰氯反应以 91% 的产率得到目标产物. 2003 年, Nosova 课题组^[48]又报道了用五氟苯甲酰氯和苯并咪唑-2-硫酮为原料, 不加碱在甲苯中加热回流反应, 以 67%~94% 的产率获得目标产物. 说明升高反应温度有利于该类反应的进行, 从而提高反应产率.



Entry	1	2	3	4
硫源				
Yield/%	48	54	50	91

2008 年, Nosova 课题组^[49]又用氟代苯甲酰氯衍生物和硫代酰胺衍生物为原料, 在无水甲苯中加热回流合成了 1,3-苯并噻嗪酮类衍生物. 其反应机理是: 硫代酰胺衍生物的胺基进攻氯原子形成中间体 **29**, 之后分子内环化得到 1,3-苯并噻嗪-4-酮类衍生物(Eq. 5). 该反应无需催化剂, 总产率较高.

2012 年, Chen 等^[13c]利用史莱克技术, 以 1,10-邻菲罗啉为配体, 碘化亚铜为催化剂, 碳酸钾为碱, 硫脲类化合物和 2-碘苯甲酸甲酯类衍生物反应合成了 1,3-苯并噻嗪酮类衍生物(Scheme 21). 在反应过程中, 首先硫羰



Entry	1	2	3	4
Y	H	H	F	H
R				
Yield/%	76.4	76.5	62.6	71.2

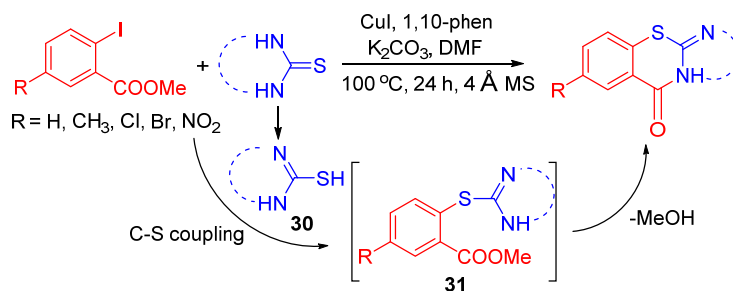
基异构化为巯基 **30**, 然后再和 2-碘苯甲酸甲酯发生偶联反应形成中间体 **31**, 最后再发生胺酯交换反应形成 1,3-苯并噻嗪酮类衍生物. 在反应中加入 4 Å 分子筛能够提高反应总产率, 其作用是脱水防止苯甲酸甲酯水解而降低目标产物的产率. 在系列原料中, 当硫脲的结构为 3,4,5,6-四氢-2-嘧啶硫醇时, 总产率最高达 83%. 2015 年, 该课题组^[50]利用氯化铁为催化剂, 碳酸铯为碱, 在 DMF 中邻碘苯甲酸类衍生物和硫脲类衍生物反应生成 1,3-苯并噻嗪酮类衍生物, 此法无需配体、催化剂廉价、原料易得, 是一种高产率合成 1,3-苯并噻嗪酮类衍生物的路线.

3.2 硫脲与邻碘苯腈反应合成 1,3-苯并噻嗪酮的方法

1990 年, 在氮气保护下, Takagi^[51]以 (PEt₃)₂NiCl₂ 为催化剂, DMF 为溶剂, 邻碘苯腈和硫脲反应首先发生亲核取代反应构建 C—S 键生成中间产物 **32**, 然后发生分子内加成反应环化生成中间体 **33**, **33** 在酸性条件下水解脱氢生成 1,3-苯并噻嗪二酮类衍生物(Scheme 22). 在反应过程中 Ni(II) 催化剂需要在 NaBH₃CN 的作用下还原为 Ni(0) 才能使反应顺利进行, 此法合成目标产物的总产率较低为 42%. 此外, 用邻碘苯甲酰胺代替邻碘苯腈不需要水解就可以生成相应的 1,3-苯并噻嗪酮类衍生物, 此反应的水解过程与 Scheme 15 类似.

4 基于异硫氰酸酯类衍生物合成 1,3-苯并噻嗪酮的方法

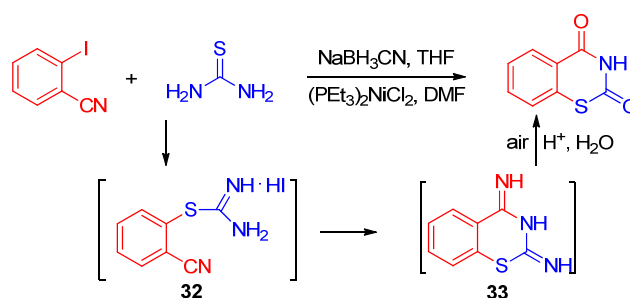
异硫氰酸酯是常用的含硫试剂, 反应活性很强, 其参与反应形成 1,3-苯并噻嗪酮的一般过程为: 异硫氰酸酯先与亲核试剂反应形成硫代酰胺, 然后硫代酰胺中的硫羰基转化为巯基发生分子内环化反应, 形成 1,3-苯并噻嗪酮类化合物(Scheme 23).



R	Yield/%				
H	—	73	83	72	48
CH ₃	82	70	81	72	—
Cl	75	65	73	63	—
Br	—	68	79	—	—
NO	—	67	71	64	—

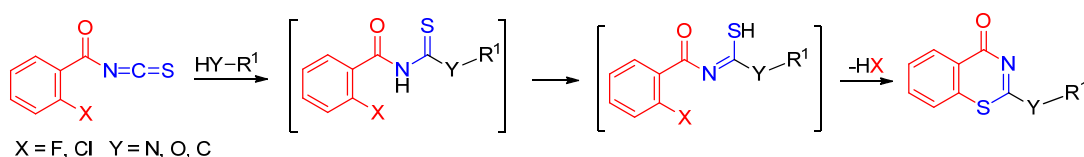
图式 21 硫脲类化合物与 2-碘苯甲酸甲酯类衍生物的反应

Scheme 21 Reaction of the thiourea derivative with the methyl 2-iodobenzoate



图式 22 硫脲与邻碘苯腈的反应

Scheme 22 Reaction of the thiourea with the 2-iodobenzonitrile



图式 23 异硫氰酸酯衍生物合成 1,3-苯并噻嗪酮的反应通式

Scheme 23 Synthesis of 1,3-benzothiazinone from the isothiocyanate derivatives

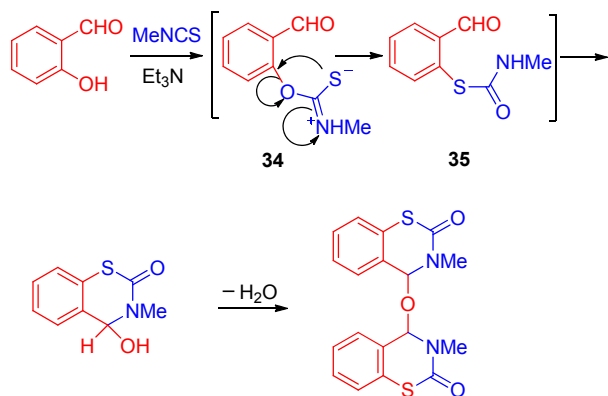
4.1 异硫氰酸酯与邻羟基苯甲醛反应合成 1,3-苯并噻嗪酮的方法

1984 年, Sainsbury 等^[52]利用三乙胺使邻羟基苯甲醛和异硫氰酸甲酯反应生成了 1,3-苯并噻嗪单酮类衍生物(Scheme 24). 此法反应机理独特, 首先羟基与异硫氰酸酯反应形成硫代酰胺酯 **34**, 然后发生分子内 O—S 交换形成酰胺硫代酯 **35**, 最后分子内环化形成 1,3-苯并噻嗪酮类衍生物. 该衍生物脱水二聚后形成 1,3-苯并噻嗪酮的二聚体.

4.2 异硫氰酸酯与仲胺反应合成 1,3-苯并噻嗪酮的方法

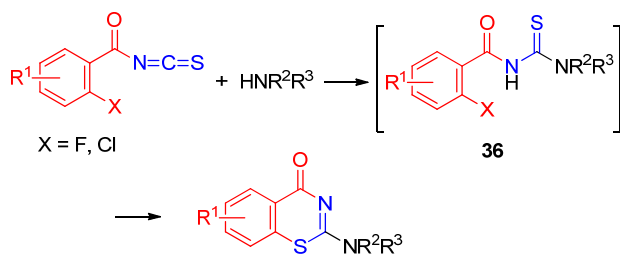
邻卤苯甲酰异硫氰酸酯先和仲胺反应形成硫脲中间产物 **36**, 然后再环化得 1,3-苯并噻嗪单酮类衍生物; 其中原料可以为杂环胺、芳香胺与胍等仲胺(Scheme 25).

Nosova 课题组^[49,53]对 1,3-苯并噻嗪酮的合成方法进行深入研究: 首先用 NH_4SCN 和邻氟苯甲酰氯衍生物在 40 °C 下反应 5 min, 过滤除去无机物氯化铵, 得到邻氟



图式 24 异硫氰酸甲酯与邻羟基苯甲醛的反应

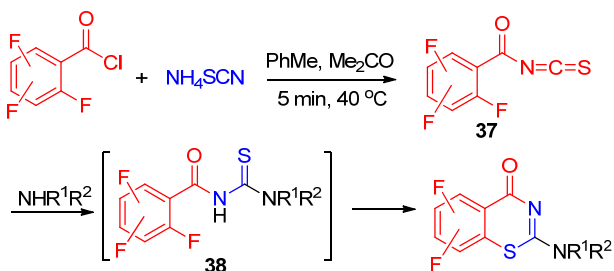
Scheme 24 Reaction of isothiocyanatomethane with the salicylaldehyde



图式 25 异硫氰酸酯与仲胺反应的通式

Scheme 25 Reaction of isothiocyanate derivatives with secondary amine

苯甲酰异硫氰酸酯 **37**; 然后再与胺类化合物在丙酮或乙腈或 DMSO 中反应生成硫脲中间产物 **38**; 最后该中间产物 **38** 进一步环化生成 1,3-苯并噻嗪单酮, 其中胺类化合物为杂环胺、芳香胺、胍、吗啉等。此法反应条件温和, 操作简单, 能以 61%~91% 的产率获得 1,3-苯并噻嗪酮类化合物 (Scheme 26)。余洛汀课题组^[15a,54]利用该方法合成了 1,3-苯并噻嗪-4-酮类抗结核活性化合物。



图式 26 邻氟苯甲酰氯通过形成异硫氰酸酯与胺的反应

Scheme 26 Reaction of amine with isothiocyanate derivatives derived from 2-fluorobenzoyl chloride

4.3 异硫氰酸酯与 2-活泼亚甲基苯并咪唑类衍生物反应合成 1,3-苯并噻嗪酮的方法

Nosova 课题组^[55]以邻氟苯甲酰异硫氰酸酯衍生物

39 和 2-活泼亚甲基苯并咪唑类衍生物 **40** 反应生成中间产物 **43**, 最后在三乙胺的作用下, 于甲苯中回流生成 1,3-苯并噻嗪酮类衍生物, 总产率为 72%~85% (Scheme 27)。该课题组^[56]又以 2-吡啶乙腈为原料合成了 1,3-苯并噻嗪酮类衍生物, 总产率为 82%。我们认为可能的反应机理是原料 **40** 的碳氮双键异构为碳碳双键 **41**, 富电子的双键进攻原料 **39** 中异硫氰酸酯的碳氮双键, 经过中间态 **42** 得到中间产物 **43**, 最后经三乙胺成环生成 1,3-苯并噻嗪酮类衍生物。实验过程中, Nosova 在中间产物的 ¹H NMR 谱中未获得与 R¹ 相连碳上的氢信号峰, 只得到了化学位移值为 δ 13.6 的一个宽单峰, 且其积分值为两个氢的信号峰, 由此说明在该化合物中具有两个对称的 NH 基团, 从而证实结构为中间体 **43**, 而非碳碳双键异构为碳氮双键的化合物 **44**。

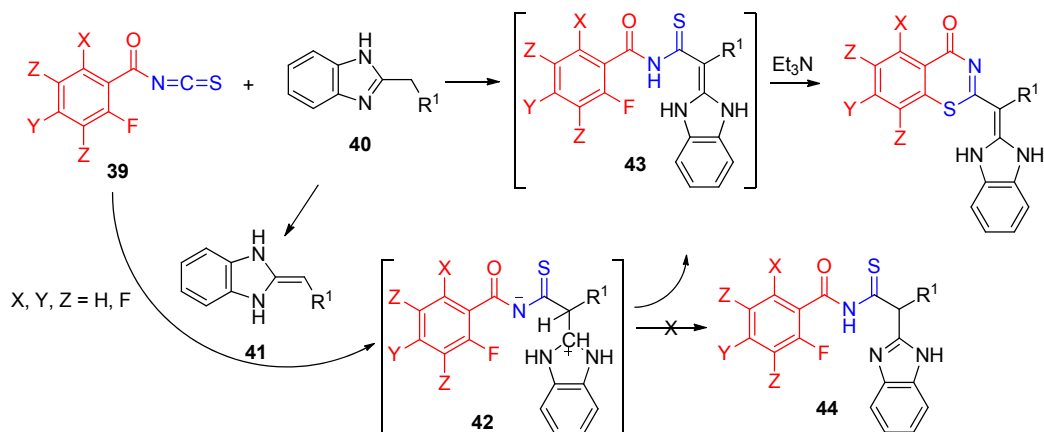
4.4 异硫氰酸酯与硫脲类衍生物反应合成 1,3-苯并噻嗪酮的方法

Lipunova 等^[57]利用 2-咪唑啉硫酮与邻氟苯甲酰异硫氰酸酯衍生物在室温下反应生成硫脲中间物质 **45**, 然后在三乙胺的作用下, 以甲苯为溶剂反应生成 1,3-苯并噻嗪单酮类衍生物 **46**。当用苯并咪唑-2-硫酮与邻氟苯甲酰异硫氰酸酯反应时, 生成产物 **48** 的结构完全不同于化合物 **46** (Scheme 28)。我们认为苯并咪唑-2-硫酮相对 2-咪唑啉硫酮位阻大, 且苯并咪唑-2-硫酮上的氮原子由于苯环的影响其亲核能力弱不能与异硫氰酸酯反应; 因此其反应机理可能是苯并咪唑-2-硫酮异构为 2-巯基苯并咪唑, 然后巯基取代卤素得中间体 **47**, 最后咪唑环上的仲胺进攻羰基碳脱去异硫氰酸得 1,3-苯并噻嗪单酮类衍生物 **48**。该方法比利用邻氟苯甲酰氯^[47]或 2-碘苯甲酸甲酯^[13c]获得目标产物的产率高, 由此表明邻氟苯甲酰异硫氰酸酯比邻氟苯甲酰氯和 2-碘苯甲酸甲酯更易与环状硫脲反应生成苯并噻嗪酮类衍生物。

5 基于小分子硫源合成 1,3-苯并噻嗪酮的方法

金属硫化物(硫化钠、硫化钾等)、硫磺、二硫化碳等小分子硫源经常用于有机硫化物的合成。上述所探讨的硫源均可以利用这些小分子硫源来合成, 因此利用小分子硫源直接合成 1,3-苯并噻嗪酮类衍生物的途径会成为高效、绿色的合成方法。

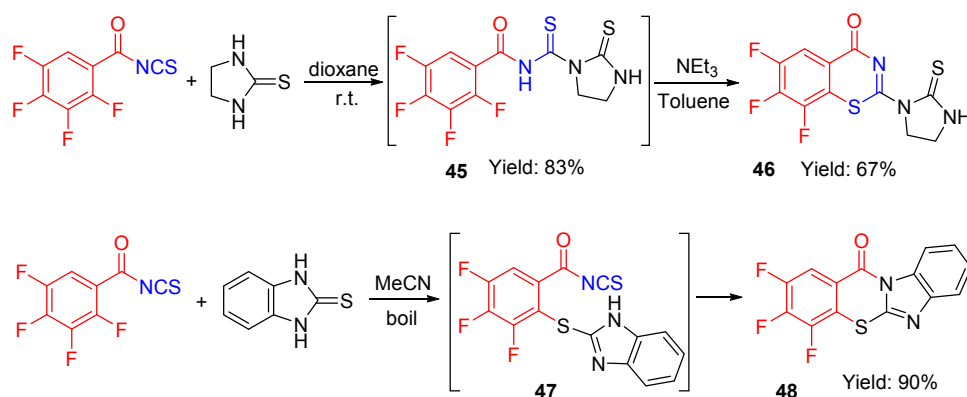
2001 年, Wright 等^[58]在正丁基锂的作用下, 苯甲酰胺与硫磺反应形成中间体 **49**, 然后在 0 °C 下加入溶于甲苯的光气或硫光气, 再在 20 °C 下搅拌反应 18 h 得到 1,3-苯并噻嗪酮类衍生物 (Scheme 29)。该反应机理为: 正丁基锂脱除酰胺与苯环上的氢, 然后与硫磺反应形成中间体 **49**, 最后光气与氮原子和硫原子成环形成 1,3-苯并噻嗪酮。此法原料来源广泛, 合成步骤较少, 但是利



Entry	1	2	3	4	5	6
R ¹	CN	CN	CN	CN	COPh	COPh
X	H	F	F	H	H	F
Y	F	F	H	F	F	F
Z	F	F	H	H	F	F
Yield/%	72	76	82	85	81	79

图式 27 异硫氰酸酯与 2-活泼亚甲基苯并咪唑类衍生物反应

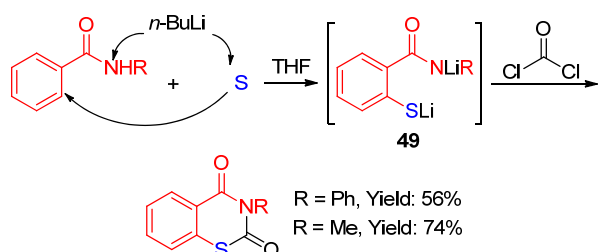
Scheme 27 Reaction of isothiocyanate derivatives with 2-methylene benzoimidazole derivatives



图式 28 异硫氰酸酯与硫脲类衍生物的反应

Scheme 28 Reaction of the isothiocyanate derivatives with the thiourea derivatives

用正丁基锂和光气需要较苛刻的反应条件, 且对环境不友好.



图式 29 苯甲酰胺与硫磺的反应

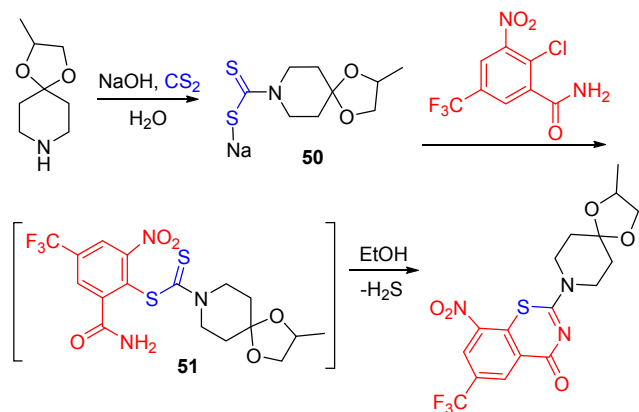
Scheme 29 Reaction of benzamide with sulfur

2012 年, Villemagne 等^[59]利用哌啶衍生物与 CS₂ 在氢氧化钠的作用下反应生成了胺基硫代甲酸盐 50, 然

后与邻氟苯甲酰胺发生取代反应生成中间体 51, 最后环化脱硫化氢成环得到具有抗结核活性的 1,3-苯并噻嗪酮类化合物(Scheme 30).

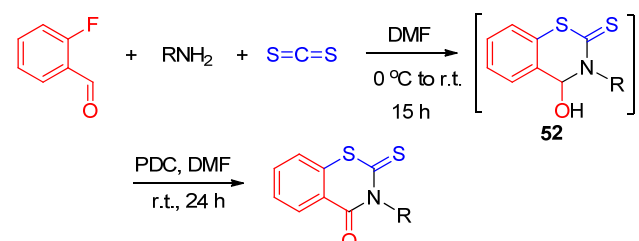
2015 年, Martens 等^[60]报道在 DMF 中, 邻氟苯甲醛、伯胺与二硫化碳发生三组分反应生成中间产物 52, 然后再在氧化剂重铬酸吡啶盐(PDC)的作用下发生氧化反应形成 1,3-苯并噻嗪酮类化合物(Scheme 31). 此反应是一种条件温和、原料易得的三组分反应.

2015 年, Martens 等^[61]报道在 DMF 中, 以三乙胺为碱, 邻氟苯甲酰胺衍生物、环状亚胺和硫氢化钠在室温下发生三组分反应生成 1,3-苯并噻嗪酮类化合物. 该反应机理是: 环状亚胺的氮与邻氟苯甲酰胺生成 *N*-酰亚胺正离子 53, 然后 53 与硫氢化钠发生亲核取代反应生



图式 30 二硫化碳合成 1,3-苯并噻嗪酮的方法

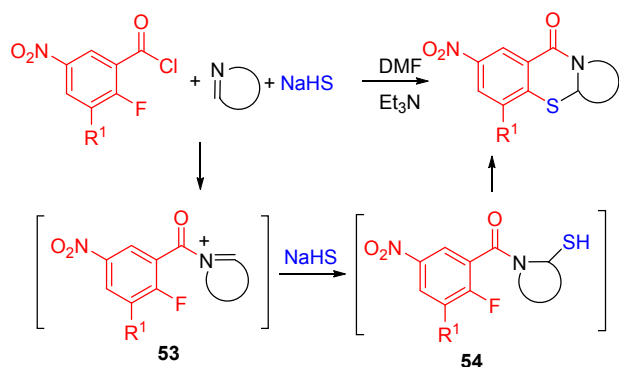
Scheme 30 Method of synthesizing the 1,3-benzothiazinone from carbon disulfide



图式 31 二硫化碳、伯胺和邻氟苯甲醛反应合成 1,3-苯并噻嗪酮的方法

Scheme 31 Method of synthesizing the 1,3-benzothiazinone from carbon disulfide, primary amines and ortho-fluorobenzaldehydes

成中间产物 **54**, 最后环化生成 1,3-苯并噻嗪酮类化合物 (Scheme 32).



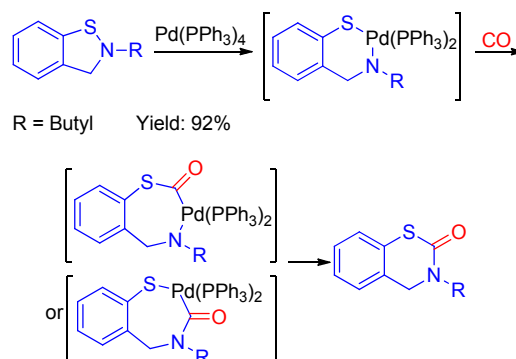
图式 32 硫氢化钠、胺和邻氟苯甲酰氯反应合成 1,3-苯并噻嗪酮的方法

Scheme 32 Method of synthesizing the 1,3-benzothiazinone from sodium hydrosulfide, amine and 2-fluorobenzoyl chloride

6 其它合成方法

2008 年, Rescouri 等^[62]在 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 的催化下, 利用 1,2-苯并异噻唑衍生物通过引入 CO 得到 1,3-苯并噻嗪酮类衍生物 (Scheme 33). 反应机理为: 首先 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$

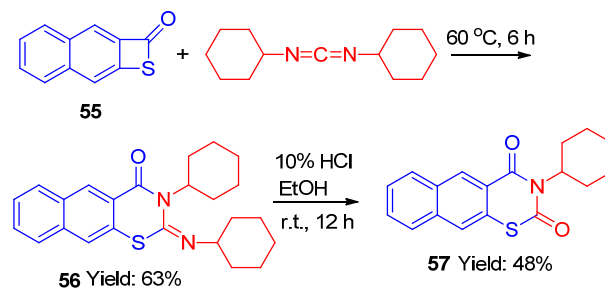
插入到苯并异噻唑的硫氮键之间, 然后 CO 引入至钯的一侧, 最后脱去钯得到 1,3-苯并噻嗪酮类衍生物. 此法利用 CO 使 1,2-苯并异噻唑在钯催化下扩环生成了 1,3-苯并噻嗪酮类衍生物, 总产率高、方法新颖、通用性好.



图式 33 1,2-苯并异噻唑衍生物扩环合成 1,3-苯并噻嗪酮

Scheme 33 Synthesis of 1,3-benzothiazinone by ring enlargement of 1,2-benzisothiazole derivatives

1987 年, Wentrup 等^[63]利用萘并 β -丁内酯 **55** 与二环己基碳二亚胺(DCC)在无溶剂的条件下反应得到 1,3-苯并噻嗪单酮类衍生物 **56**, 然后再以乙醇为溶剂, 在酸性条件下水解脱除环己胺得到 1,3-苯并噻嗪二酮类衍生物 **57** (Scheme 34). 该方法通过内酯与 DCC 反应扩环形成目标产物.



图式 34 其它扩环反应

Scheme 34 Other ring enlargement reaction

7 结语与展望

1,3-苯并噻嗪酮类衍生物具有广泛的生物学活性, 因此该类化合物的合成方法研究成为有机化学工作者的重要任务. 如何引入硫原子是合成含硫杂环化合物的关键步骤. 因此, 本文根据硫的来源对近年来合成 1,3-苯并噻嗪酮类衍生物的方法进行了总结, 归纳起来主要分为五类. 首先, 硫代水杨酸既有硫源又有羰基, 是合成 1,3-苯并噻嗪酮类衍生物的重要原料, 因此本文讨论了硫代水杨酸与席夫碱、腈和胺等合成 1,3-苯并噻嗪酮

类衍生物的方法。硫代水杨酸不稳定,在存储过程中很容易氧化二聚为二硫化物,因此本文又以二硫化物为原料探讨了合成 1,3-苯并噻嗪酮类衍生物的方法。硫脲及硫酰胺作为重要的硫源,均可在一定条件下转化为同碳上连有胺基和巯基的衍生物,该类衍生物可以与邻卤苯甲酸或邻卤苯腈反应生成 1,3-苯并噻嗪酮类衍生物。异硫氰酸酯作为硫脲或硫酰胺的类似物,与亲核试剂反应形成硫代酰胺再发生分子内环化是合成 1,3-苯并噻嗪酮类衍生物的又一种方法。硫化钠、硫化钾、二硫化碳等小分子无机硫可以直接转化为有机硫化物,因此我们也简单地讨论了利用小分子硫合成 1,3-苯并噻嗪酮类衍生物的方法。本文对 1,3-苯并噻嗪酮类衍生物合成方法的特点进行了评述,并对它们的反应机理进行了探讨。

综上所述,随着 1,3-苯并噻嗪酮类衍生物在生物学中的广泛应用,我们相信将来会诞生更高效、更绿色地利用小分子硫源直接合成 1,3-苯并噻嗪酮类衍生物的新方法。

References

- [1] Ajani, O. O. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2012**, *345*, 841.
- [2] (a) Suazo, P. A.; Tognarelli, E. I.; Kalergis, A. M.; Gonzalez, P. A. *Med. Microbiol. Immunol.* **2015**, *204*, 161.
(b) Chamoun, A. M.; Chockalingam, K.; Bobardt, M.; Simeon, R.; Chang, J.; Gallay, P.; Chen, Z. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2012**, *56*, 672.
(c) Mizuhara, T.; Oishi, S.; Ohno, H.; Shimura, K.; Matsuoka, M.; Fujii, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 6434.
- [3] Saunthwal, R. K.; Patel, M.; Kumar, S.; Verma, A. K. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 677.
- [4] Hong, X. C. *Ph.D. Dissertation*, University of Missouri-Columbia, Missouri, **2005**.
- [5] You, Q. D. *Medicine Chemistry*, The Medicine Science and Technology Press of China, Beijing, **2011**, p. 41, p. 477, p. 488 (in Chinese).
(尤启东, 药物化学, 中国医药科技出版社, 北京, **2011**, p. 41, p. 477, p. 488.)
- [6] Lu, H. P.; Edwards, M.; Wang, Q. Z.; Zhao, H. J.; Fu, H. W.; Huang, J. Z.; Gatehouse, A.; Shu, Q. Y. *J. Zhejiang Univ. Sci. B* **2015**, *16*, 113.
- [7] Yongpruksa, N. *Ph.D. Dissertation*, University of Missouri-Columbia, Missouri, **2011**.
- [8] Ingr, J. S.; McClella, E. W. *J. Chem. Soc.* **1947**, 763.
- [9] Liu, C. M.; Li, B.; Shen, Y. H.; Zhang, W. D. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 1582.
- [10] Khanmiri, R. H.; Moghimi, A.; Shaabani, A.; Valizadeh, H.; Ng, S. *Mol. Diversity* **2014**, *18*, 769.
- [11] Popiolek, L. *Am. Chem. Sci. J.* **2015**, *6*, 231.
- [12] (a) Popiolek, L.; Biernasiuk, A.; Malm, A. *J. Heterocycl. Chem.* **2016**, *53*, 479.
(b) Gen, H. J.; Gao, N.; Li, Y. X.; Zhang, W. J.; Su, X.; Guo, C. J. *Shenyang Pharm. Univ.* **2012**, *29*, 834 (in Chinese).
(耿红健, 高宁, 李裕鑫, 张卫军, 苏昕, 郭春, 沈阳药科大学学报, **2012**, *29*, 834.)
- [13] (a) Wang, S.; Fang, K.; Dong, G.; Chen, S.; Liu, N.; Miao, Z.; Yao, J.; Li, J.; Zhang, W.; Sheng, C. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 6678.
(b) Kamel, M. M.; Ali, H. I.; Anwar, M. M.; Mohamed, N. A.; Soliman, A. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 572.
(c) Chen, D. B.; Wu, J. S.; Yang, J. G.; Huang, L.; Xiang, Y. B.; Bao, W. L. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 7104.
- [14] Solomon, V. R.; Haq, W.; Srivastava, K.; Puri, S. K.; Katti, S. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 394.
- [15] (a) Yu, L.; Wei, Y. *WO 2013185507*, **2013** [*Chem. Abstr.* **2013**, *60*, 86543].
(b) Makarov, V.; Cole, S. T.; Möllmann, U. *EP 2029583*, **2007** [*Chem. Abstr.* **2007**, *147*, 541887].
- [16] (a) Makarov, V.; Lechartier, B.; Zhang, M.; Neres, J.; Sar, A. M.; Raadsen, S. A.; Hartkoorn, R. C.; Ryabova, O. B.; Vocat, A.; Decosterd, L. A.; Widmer, N.; Buclin, T.; Bitter, W.; Andries, K.; Pojer, F.; Dyson, P. J.; Cole, S. T. *EMBO Mol. Med.* **2014**, *6*, 372.
(b) Lechartier, B.; Hartkoorn, R. C.; Cole, S. T. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2012**, *56*, 5790.
(c) Tiwari, R.; Miller, P. A.; Chiarelli, L. R.; Mori, G.; Šarkan, M.; Centárová, I.; Cho, S.; Mikušová, K.; Franzblau, S. G.; Oliver, A. G.; Miller, M. J. *ACS Med. Chem. Lett.* **2016**, *7*, 266.
(d) Tiwari, R.; Miller, P. A.; Cho, S.; Franzblau, S. G.; Miller, M. J. *ACS Med. Chem. Lett.* **2015**, *6*, 128.
(e) Tiwari, R.; Möllmann, U.; Cho, S.; Franzblau, S. G.; Miller, P. A.; Miller, M. J. *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, *5*, 587.
- [17] Zarghi, A.; Zebardast, T.; Daraie, B.; Hedayati, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 5369.
- [18] Gaudilliere, B.; Jacobelli, H. *WO 2004000321*, **2003** [*Chem. Abstr.* **2003**, *140*, 59649].
- [19] Fukui, K. *US 20060019207*, **2006** [*Chem. Abstr.* **2006**, *144*, 180847].
- [20] Szabó, J. *Chem. Heterocycl. Commun.* **1979**, 239.
- [21] Fodor, L.; Gábor, B.; Jari, S.; Pihlaja, K. *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, *39*, 927.
- [22] Szabó, J.; Szucs, E.; Fodor, L.; Katócs, Á.; Bernath, G. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 2985.
- [23] Benedini, F.; Bertolini, G.; Ferrario, F.; Guindani, R.; Sala, A. *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, *31*, 1589.
- [24] Verma, S. K.; Ghorpade, R.; Pratap, A.; Kaushik, M. P. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2373.
- [25] Zhu, X. X.; Yu, Q. S.; Greig, N. H.; Flippen-Anderson, J. L.; Brossi, A. *Heterocycles* **2003**, *59*, 115.
- [26] Schiff, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1864**, *131*, 118.
- [27] (a) Qin, W.; Long, S.; Panunzio, M.; Biondi, S. *Molecules* **2013**, *18*, 12264.
(b) Surrey, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 2911.
- [28] Speckamp, W. N.; Hiemstra, H. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4367.
- [29] Maryanoff, B. E.; Zhang, H. C.; Cohen, J. H.; Turchi, I. J.; Maryanoff, C. A. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1431.
- [30] Nelson, D. A. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1447.
- [31] (a) Kitsiou, C.; Unsworth, W. P.; Coulthard, G.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 7172.
(b) Unsworth, W. P.; Kitsiou, C.; Taylor, R. J. K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 258.
- [32] Johannes, K.; Martens, J. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 242.
- [33] Tierney, J. J. *Heterocycl. Chem.* **1989**, *26*, 997.
- [34] Silverberg, L. J.; Pacheco, C. N.; Lagalante, A.; Cannon, K. C.; Bachert, J. T.; Xie, Y.; Baker, L.; Bayliff, J. A. *Int. J. Chem.* **2015**, *7*, 150.
- [35] Mallakpour, S.; Yousefian, H. *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 1220.
- [36] Pritchard, K. M.; Al-Rawi, J. M.; Hughes, A. B. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 1601.
- [37] Shestakov, A. S.; Prezent, M. A.; Zlatoustovskaya, E. O.; Shikha-

- liev, K. S.; Falaleev, A. V.; Sidorenko, O. E. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, *51*, 370.
- [38] Elghandour, A. H. H.; Ramiz, M. M. M.; Ibrahim, M. K. A.; Elmoghayar, M. R. H. *Org. Prep. Proced. Int.* **1989**, *21*, 479.
- [39] Ibrahim, N. S.; Abed, N. M.; Kandeel, Z. E. *Heterocycles* **1984**, *22*, 1677.
- [40] Allam, Y. A.; Chabaka, L. M.; Nawwar, G. A. M. *Heteroat. Chem.* **2000**, *11*, 209.
- [41] Zhu, N.; Zhang, Z. W.; Gao, M.; Han, L. M.; Suo, Q. L.; Hong, H. L. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 1423 (in Chinese). (竺宁, 张志伟, 高敏, 韩利民, 索全伶, 洪海龙, 有机化学, **2013**, *33*, 1423.)
- [42] Golec, J. F. A.; Paul, L.; Lloyd, J. R. *J. Heterocycl. Chem.* **1983**, *20*, 1755.
- [43] (a) Zhu, N.; Du, G. Y.; Han, L. M.; Hong, H. L.; Suo, Q. L. *Heterocycles* **2015**, *91*, 1723.
(b) Liu, B.; Zhu, N.; Hong, H. L.; Han, L. M. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 9287.
- [44] Bakthadoss, M.; Selvakumar, R.; Srinivasan, J. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 5808.
- [45] Nageswar, Y. V. D.; Murty, M. S. R.; Ramalingam, T.; Sattur, P. B. *Indian J. Chem.* **1988**, *27B*, 1142.
- [46] Han, S.; Yoon, Y. Y.; Jung, O. S.; Lee, Y. A. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10689.
- [47] Dolbier Jr, W. R.; Burkholder, C.; Abboud, K. A.; Loehle, D. J. *Org. Chem.* **1994**, *59*, 7688.
- [48] Lipunova, G. N.; Nosova, E. V.; Mokrushina, G. A.; Ogloblina, E. G.; Aleksandrov, G. G.; Charushin, V. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2003**, *39*, 248.
- [49] Nosova, E. V.; Lipunova, G. N.; Kravchenko, M. A.; Laeva, A. A.; Charushin, V. N. *Pharm. Chem. J.* **2008**, *42*, 169.
- [50] Huang, L.; Yang, J.; Xu, L.; Wu, X.; Yu, L.; Bao, W.; Chen, D. *Heteroat. Chem.* **2015**, *26*, 361.
- [51] Takagi, K. *Chem. Lett.* **1990**, 2205.
- [52] Sainsbury, M. *Oxazines. Thiazines and Their Benzo Derivatives*, **1984**, p. 995.
- [53] (a) Nosova, E. V.; Lipunova, G. N.; Laeva, A. A.; Charushin, V. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 1544.
(b) Nosova, E. V.; Lipunova, G. N.; Laeva, A. A.; Sidorova, L. P.; Charushin, V. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, *43*, 68.
- [54] (a) Gao, C.; Ye, T. H.; Wang, N. Y.; Zeng, X. X.; Zhang, L. D.; Xiong, Y.; You, X. Y.; Xia, Y.; Xu, Y.; Peng, C. T.; Zuo, W. Q.; Wei, Y.; Yu, L. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 4919.
(b) Peng, C. T.; Gao, C.; Wang, N. Y.; You, X. Y.; Zhang, L. D.; Zhu, Y. X.; Xu, Y.; Zuo, W. Q.; Ran, K.; Deng, H. X.; Lei, Q.; Xiao, K. J.; Yu, L. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 1373.
- [55] Nosova, E. V.; Lipunova, G. N.; Laeva, A. A.; Charushin, V. N. *Russ. Chem. Bull.* **2005**, *54*, 733.
- [56] Nosova, E. V.; Laeva, A. A.; Trashakhova, T. V.; Golovchenko, A. V.; Lipunova, G. N.; Slepukhin, P. A.; Charushin, V. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45*, 904.
- [57] Lipunova, G. N.; Nosova, E. V.; Laeva, A. A.; Trashakhova, T. V.; Slepukhin, P. A.; Charushin, V. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, *44*, 741.
- [58] Wright, S. W. *J. Heterocycl. Chem.* **2001**, *38*, 732.
- [59] Villemagne, B.; Crauste, C.; Flipo, M.; Baulard, A. R.; Deprez, B.; Willand, N. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *51*, 1.
- [60] Stalling, T.; Pauly, J.; Kröger, D.; Martens, J. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 8290.
- [61] Kroger, D.; Schluter, T.; Fischer, M.; Geibel, I.; Martens, J. *ACS Comb. Sci.* **2015**, *17*, 202.
- [62] Rescourio, G.; Howard, A. J. *Org. Chem.* **2008**, *73*, 1612.
- [63] Wentrup, C.; Bender, H.; Gross, G. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3838.

(Qin, X.)