四正丁基碘化铵/叔丁基过氧化氢催化氧化合成
噻唑啉衍生物的反应研究

于 乐 刘瑞娟 李 明*

(青岛科技大学化学与分子工程学院 生态化工国家重点实验室培育基地 青岛 266042)

摘要 建立了一种以 β -芳甲酰硫代酰胺(KTAs)和丙二腈为合成砌块合成噻唑啉衍生物的新方法. 采用廉价的四正丁基碘化铵(TBAI)/叔丁基过氧化氢(TBHP)为催化氧化体系, 在三乙胺存在下, 室温反应 1 h 得到一系列 4-氨基噻唑啉衍生物. 该方法具有操作简便、反应条件温和、反应时间短、后处理简单、环境友好等特点.

关键词 噻唑啉; β -芳甲酰硫代酰胺; TBAI/TBHP; 催化

Tetrabutylammonium Iodide/*t*-Butylhydroperoxide Catalytic/Oxidative
Synthesis of Thiazolylidene Derivatives

Yu, Le Liu, Ruijuan Li, Ming*

(State Key Laboratory Base of Eco-chemical Engineering, College of Chemistry and Molecular Engineering,
Qingdao University of Science and Technology, Qingdao 266042)

Abstract A novel method based on reaction of β -ketothioamides (KTAs) with malononitrile to construct thiazolylidenes has been developed under metal-free conditions. This method used cheap tetrabutylammonium iodide (TBAI) as catalyst and *t*-butylhydroperoxide (TBHP) as oxidant in the presence of Et_3N at room temperature for 1 h to synthesize a series of 4-aminothiazolylidene derivatives in good yields. This reaction has some advantages such as simple operation, mild reaction conditions, short reaction time, environmentally benign and simple work-up.

Keywords thiazolylidenes; β -ketothioamides; TBAI/TBHP; catalysis

噻唑啉类化合物在生物和医药等领域都有重要应用, 与许多生物酶或受体结合表现出多种生物活性^[1]. 例如, Pyochelin (I) 不仅是微生物的铁载体而且具有抗肿瘤活性^[2a], Didehydromirabazole A (II) 对实体瘤具有特异选择性, 同时还具有广谱抗肿瘤活性^[2b]. 另外, 化合物 III 可作为大麻素受体配体^[3], 2-酰基亚甲基-3-甲基噻唑啉(IV) 具有潜在的治疗类风湿性关节炎和其他炎症的作用^[4](图 1). 目前该类化合物的合成方法研究较少^[5], 因此建立新的简单、高效的噻唑啉衍生物合成方法具有重要意义.

四正丁基碘化铵(TBAI)/叔丁基过氧化氢(TBHP)体系由于其价格低廉且绿色环保而被广泛应用于有机合成领域^[6]. β -芳甲酰硫代酰胺(KTAs)分子含有多个反应活性中心, 而且, 由于分子中羰基官能团及其与双键的

图 1 具有生物活性的噻唑啉衍生物
Figure 1 Biologically active thiazolylidene derivatives

共轭效应, 使之成为功能多变的 1,3-亲电子平衡体, 显

* Corresponding author. E-mail: wenlirong@qust.edu.cn

Received January 22, 2017; revised March 5, 2017; published online March 8, 2017.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21372137).

国家自然科学基金(No. 21372137)资助项目.

示出奇特的反应性能,成为合成含 N、S 杂环类化合物的重要中间体^[7]. 在已报道的 KTAs 的四种区域选择性反应模式中^[8],以 C 和 N 原子为活性中心的成键方式的类型 I 的研究较为普遍^[9],而关于以 S 和 N 原子为活性中心的成键方式的类型 II 的研究开展较少(Scheme 1)^[10].

图式 1 选择的两种 KTAs 的反应类型
Scheme 1 Selected two reaction types of KTAs

我们课题组曾报道了一种在 I_2 和三乙烯二胺(DABCO)存在下,KTAs 发生自身缩合反应合成噻唑啉化合物的方法(Scheme 2a)^[11]. 在我们以 KTAs 为合成子构建多种杂环化合物的研究工作基础上^[12],本文报道一种以 TBAI 为催化剂、TBHP 为氧化剂,利用 KTAs 为合成砌块与丙二腈在室温条件下合成 4-氨基噻唑啉类化合物的新方法(Scheme 2b). 该方法具有条件温和、反应时间短、合成路线简捷、产率较高、后处理简单等优点. 到目前为止,以 TBAI/TBHP 体系催化氧化 KTAs 的反应尚未见文献报道.

Our previous work:

Present work:

图式 2 噻唑啉化合物的合成方法
Scheme 2 Strategy for the synthesis of thiazolylienes

1 结果与讨论

1.1 最佳反应条件的选择

以苯甲酰基硫代乙酰苯胺(**1a**)和丙二腈(**2**)为模型

底物,分别探讨了碱、催化剂、氧化剂、溶剂、温度等条件对反应产率的影响,结果见表 1. 不加任何催化剂和氧化剂,只加入化学计量的 Et_3N 作为碱,在乙醇中室温条件下反应 72 h,可以得到 30% 的产物 **3a**(表 1, Entry 1). 对照实验显示:没有 Et_3N 的存在,该反应不发生(Entry 2). 对目标产物 **3a** 的结构进行仔细分析后,我们猜想该反应可能存在一个极性转换的过程,即将 KTA 转化变为亲电试剂,然后被亲核试剂丙二腈进攻. 因此,在反应体系中加入氧化剂以期实现 KTA 的极性转换^[11]. 我们选择了绿色催化氧化体系 TBAI/TBHP. 正如所料,当同时加入 0.2 倍量的 TBAI 作催化剂及 2 倍量的 TBHP 作氧化剂时,反应产率提高到了 72%,而且反应时间也大为缩短为 1 h (Entry 3). 其它的溶剂如 N,N -二甲基甲酰胺(DMF)和二氯乙烷(DCE)也被筛选,但它们都不如乙醇,产率分别降低到 45% 和 54% (Entries 4 和 5). 接着,对催化剂 TBAI 的用量进行研究,当其用量降至 0.1 倍量时,依然给出 72% 的产率(Entry 6);但继续降低催化剂 TBAI 的量,产率也随之减少(Entries 7 和 8). 随后,我们对氧化剂 TBHP 的用量进行了实验,将氧化剂的用量由 2 倍量减少到 1 倍量时,产率也降至 62% (Entry 9). 对碘源筛选的结果显示:KI, NaI, 以及 I_2 的效果都不如 TBAI, 甚至反应时间还有所延长(Entries 10~12). 对碱的种类也进行了筛选,尝试了有机碱 N,N -二异丙基乙胺(DIPEA),无机碱 NaOH 和 K_2CO_3 , 它们均给出较低的产率(Entries 13~15). 确定 Et_3N 为最佳碱后,进一步对其用量进行了探讨,结果表明:减少碱量对该反应明显不利 (Entry 16);而增加碱量虽然使反应时间缩短,但却使副产物增多,从而降低了反应的产率(Entry 17). 另外,升高温度对该反应不利,目标物产率显著降低(Entry 18). 另外,我们也尝试了其它氧化剂,如 30% H_2O_2 和间氯过氧苯甲酸(m -CPBA),很遗憾,它们均给出较低产率(Entries 19 和 20). 因此,确定最佳反应条件是: TBAI (0.1 equiv.) 为催化剂, TBHP (2.0 equiv.) 为氧化剂, Et_3N (1 equiv.) 为碱,乙醇为溶剂,室温条件下反应 1 h (Entry 6).

1.2 底物拓展

在最佳反应条件下,我们对该反应的底物适用性进行研究(表 2). 从表 2 可以看出,对于底物 β -芳甲酰基硫代酰胺 **1**, R^1 为苯环或者取代苯环时,改变苯环上取代基位置对产率几乎没有影响(**3c**, **3g** 和 **3j**);从电子效应角度考虑,苯环上连有强吸电子基产率有所降低;当 R^1 为杂环如噻吩环时,产率明显低于苯环及取代苯环产物(**3k**). 当 R^2 为取代苯环时,电子效应对产率的影响更加明显,当苯环上连有强吸电子基如三氟甲基时,产率降到 50% (**3n**). 当 R^2 为脂肪族取代基如环己烷时,只得到

表 1 反应条件优化^a
Table 1 Optimization of reaction conditions

Entry	Base (equiv.)	Catalyst (equiv.)	Oxidant (equiv.)	Solvent	T/°C	Time/h	Isolated yield/%
1	Et ₃ N (1.0)	—	—	EtOH	r.t.	72	30
2	—	—	—	EtOH	r.t.	72	NR ^b
3	Et ₃ N (1.0)	TBAI (0.2)	TBHP (2.0)	EtOH	r.t.	1	72
4	Et ₃ N (1.0)	TBAI (0.2)	TBHP (2.0)	DMF	r.t.	6	45
5	Et ₃ N (1.0)	TBAI (0.2)	TBHP (2.0)	DCE	r.t.	2	54
6	Et₃N (1.0)	TBAI (0.1)	TBHP (2.0)	EtOH	r.t.	1	72
7	Et ₃ N (1.0)	TBAI (0.05)	TBHP (2.0)	EtOH	r.t.	1	60
8	Et ₃ N (1.0)	—	TBHP (2.0)	EtOH	r.t.	1	56
9	Et ₃ N (1.0)	TBAI (0.1)	TBHP (1.0)	EtOH	r.t.	1	62
10	Et ₃ N (1.0)	KI (0.1)	TBHP (2.0)	EtOH	r.t.	1	64
11	Et ₃ N (1.0)	NaI (0.1)	TBHP (2.0)	EtOH	r.t.	1	63
12	Et ₃ N (1.0)	I ₂ (0.1)	TBHP (2.0)	EtOH	r.t.	5	65
13	DIPEA (1.0)	TBAI (0.1)	TBHP (2.0)	EtOH	r.t.	1	50
14	NaOH (1.0)	TBAI (0.1)	TBHP (2.0)	EtOH	r.t.	1	53
15	K ₂ CO ₃ (1.0)	TBAI (0.1)	TBHP (2.0)	EtOH	r.t.	1	41
16	Et ₃ N (0.5)	TBAI (0.1)	TBHP (2.0)	EtOH	r.t.	1	46
17	Et ₃ N (2.0)	TBAI (0.1)	TBHP (2.0)	EtOH	r.t.	0.5	53
18	Et ₃ N (1.0)	TBAI (0.1)	TBHP (2.0)	EtOH	80	1	49
19	Et ₃ N (1.0)	TBAI (0.1)	H ₂ O ₂ (2.0)	EtOH	r.t.	1	43
20	Et ₃ N (1.0)	TBAI (0.1)	<i>m</i> -CPBA (2.0)	EtOH	r.t.	1	35

^a 反应条件: 1a (0.2 mmol), 2 (0.3 mmol), 溶剂(1 mL); ^b No reaction.

痕量的产物。

用苯甲酰乙腈(4)替代丙二腈(2), 也可以得到相应的噻唑啉化合物 5 (Eq. 1), 但由于其活性较丙二腈小, 只给出 35%产率。遗憾地, 使用氰基乙酸乙酯反应时, 得到了难以分离的复杂混合物。

所有产物结构均经 ¹H NMR、¹³C NMR、HRMS 方法表征, 并通过 3b 的 X 射线单晶衍射分析证实(图 2, CCDC 1451298)。

1.3 控制实验

为了进一步理解反应的机理, 我们做了以下四个控制实验。结果显示: 在最优反应条件下, 1a 会发生自身缩合反应得到 1,4-二噻唑类化合物 6, 这与我们之前的报道一致^[11] (Scheme 3a); 而丙二腈(2)在此条件下并不

图 2 化合物 3b 的单晶结构
Figure 2 X-ray structure of 3b

发生反应(Scheme 3b); 这说明反应的启动来自于 KTAs 而非丙二腈。另外, 考虑到在 TBAI/TBHP 催化氧化的反应模式中, 经常会发生自由基反应^[13], 所以又进行了两个自由基捕获实验。可以看出 2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧自由基(TEMPO)和 2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚(BHT)均未阻碍反应的进行(Schemes 3c 和 3d), 说明反应不是按照自由基机理进行的。

1.4 可能的反应机理

基于以上的实验结果并参考前人的工作^[14], 我们推测了该反应可能的机理, 如 Scheme 4 所示。首先, 催

表 2 噻唑啉 3 的合成^{a,b}
Table 2 Synthesis of thiazolidenes 3

^a 反应条件: 1 (0.5 mmol), 2 (0.75 mmol), Et₃N (0.5 mmol), TBAI (0.05 mmol), TBHP (1 mmol), 乙醇(2 mL), 室温, 1 h; ^b 分离后产率.

图式 3 控制实验
Scheme 3 Control experiments

图式 4 可能的反应机理
Scheme 4 Possible reaction mechanism

化剂 $n\text{-Bu}_4\text{NI}$ (TBAI) 被氧化剂 $t\text{-BuOOH}$ (TBHP) 氧化成 $[\text{n-Bu}_4\text{N}]^+[\text{IO}]^-$ (A), A 可进一步被氧化成 $[\text{n-Bu}_4\text{N}]^+[\text{IO}_2]^-$ (B). KTAs **1** 在 Et_3N 的作用下经烯醇互变, 生成硫醇负离子 **1'**, 随后 **1'** 与 B 反应生成 C, 后者被丙二腈负离子进攻得到中间体 D, 而脱掉的 A 继续被 TBHP 氧化生成 B, 进一步参与催化氧化循环过程. D 再经分子内环化反应得到亚胺噻唑烷中间体 E. 最后, E 经 1,3 氢迁移得到产物 **3**.

2 结论

本文建立了一种简单、有效地构建 4-氨基噻唑啉衍生物的新方法. 该方法以 β -芳甲酰硫代酰胺与丙二腈为合成砌块, 采用廉价的 TBAI/TBHP 为催化氧化体系, 具有操作简便、反应条件温和、反应时间短、后处理简单等特点, 丰富了 KTAs 的反应类型.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

Bruker AC-500 型核磁共振仪, TMS 为内标, $\text{DMSO-}d_6$ 为溶剂; Ultima Global 质谱仪, ESI 源(电喷雾离子源); EYELA, N-1100 型旋转蒸发器(上海爱朗仪器有限公司); DLSB-10/40 型低温冷却液循环泵(巩义市予华仪器有限责任公司); RY-1 型毛细管显微熔点仪, 天津分析仪器厂, 温度计未校正; Nicolet iS10 傅立叶变换红外光谱仪, KBr 压片; 薄层色谱(TLC)所用硅胶为 GF254, 青岛海洋化工厂产品, 紫外 254 nm 或 365 nm 观察.

所有溶剂和试剂均为分析纯. β -芳甲酰硫代酰胺(**1**)参考文献[7g]合成

3.2 目标化合物 **3** 的合成

称取无取代 β -芳甲酰硫代酰胺(**1a**) (0.5 mmol, 127.5 mg)、丙二腈(**2**) (0.75 mmol, 50 mg)、三乙胺(0.5

mmol, 50 mg)、TBAI (0.05 mmol, 18 mg)、TBHP (1.0 mmol, 90 mg) 于 25 mL 单口瓶中, 加入溶剂乙醇(2 mL). 室温搅拌, 至薄层色谱(TLC)检测 **1a** 反应完全后终止反应, 抽滤得到黄色固体. 将固体收集起来, 用乙醇溶剂继续洗涤 3 遍, 得到 114 mg 黄色固体(Z)-4-氨基-2-(2-氧代-2-苯基亚乙基)-3-苯基-2,3-二氢噻唑-5-甲腈(**3a**), 产率 72%. m.p. 284~285 °C; ^1H NMR ($\text{DMSO-}d_6$, 500 MHz) δ : 5.93 (s, 1H), 6.95 (s, 2H), 7.36~7.39 (m, 2H), 7.42~7.45 (m, 1H), 7.53 (d, $J=6.6$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.66~7.70 (m, 3H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO-}d_6$, 125 MHz) δ : 56.6, 90.4, 116.2, 126.8, 129.0, 131.2, 131.4, 134.6, 138.7, 153.5, 161.1, 183.0; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 320.08521, found 320.08521.

化合物 **3b**~**3q** 的合成方法同化合物 **3a**.

(Z)-4-氨基-2-[2-(4-氟苯基)-2-氧代亚乙基]-3-苯基-2,3-二氢噻唑-5-甲腈(**3b**): 得 110 mg 黄色固体, 产率 65%. m.p. 273~274 °C; ^1H NMR ($\text{DMSO-}d_6$, 500 MHz) δ : 5.90 (s, 1H), 6.95 (s, 2H), 7.20 (t, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J_{\text{HF}}=6.4$ Hz, 2H), 7.62~7.64 (m, 2H), 7.68~7.69 (m, 3H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO-}d_6$, 125 MHz) δ : 56.6, 90.2, 116.0 (d, $^2J_{\text{CF}}=21.4$ Hz), 116.3, 129.1, 129.4, 129.5, 131.4, 131.5, 134.6, 135.3, 153.6, 161.3, 164.2 (d, $^1J_{\text{CF}}=248.5$ Hz), 181.7; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{FN}_3\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 338.07579, found 338.07578.

(Z)-4-氨基-2-[2-(4-氯苯基)-2-氧代亚乙基]-3-苯基-2,3-二氢噻唑-5-甲腈(**3c**): 得 124 mg 黄色固体, 产率 70%. m.p. 289~290 °C; ^1H NMR ($\text{DMSO-}d_6$, 500 MHz) δ : 5.91 (s, 1H), 6.94 (s, 2H), 7.44 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.52~7.53 (m, 2H), 7.58 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.69 (s, 3H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO-}d_6$, 125 MHz) δ : 56.8, 90.2, 116.2, 128.7, 129.0, 129.1, 131.4, 134.6, 136.2, 137.4, 153.6, 161.5, 181.5; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClN}_3\text{OS}$ $[\text{M}+$

H]⁺ 354.04624, found 354.04626.

(Z)-4-氨基-2-[2-(4-溴苯基)-2-氧代亚乙基]-3-苯基-2,3-二氢噻唑-5-腈(**3d**): 得 148 mg 黄色固体, 产率 75%. m.p. 285~286 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ: 5.90 (s, 1H), 6.95 (s, 2H), 7.50~7.54 (m, 4H), 7.58 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.68~7.70 (m, 3H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ: 56.8, 90.2, 116.2, 125.1, 128.9, 129.0, 131.4, 132.0, 134.6, 137.7, 153.6, 161.5, 181.6; HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₁₃BrN₃OS [M + H]⁺ 397.99572, found 397.99573.

(Z)-4-氨基-2-[2-氧代-2-(对三氟甲基苯基)亚乙基]-3-苯基-2,3-二氢噻唑-5-甲腈(**3e**): 得 122 mg 黄色固体, 产率 63%. m.p. >300 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ: 5.96 (s, 1H), 6.99 (s, 2H), 7.54~7.55 (m, 2H), 7.69~7.70 (m, 3H), 7.72~7.77 (m, 4H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ: 57.3, 90.6, 116.0, 124.5 (q, ¹*J*_{CF}=272.5 Hz), 127.6, 129.0, 131.1 (q, ²*J*_{CF}=32.6 Hz), 131.5, 134.6, 142.3, 153.7, 161.8, 181.3; HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₁₃F₃N₃OS [M + H]⁺ 388.07259, found 388.07260.

(Z)-4-氨基-2-[2-氧代-2-(对甲苯基)亚乙基]-3-苯基-2,3-二氢噻唑-5-甲腈(**3f**): 得 120 mg 黄色固体, 产率 72%. m.p. 284~285 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ: 2.28 (s, 3H), 5.91 (s, 1H), 6.91 (s, 2H), 7.18 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.46 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.51~7.53 (m, 2H), 7.66~7.71 (m, 3H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ: 21.4, 56.4, 90.3, 116.3, 126.9, 129.0, 129.6, 131.3, 131.4, 134.7, 136.1, 141.4, 153.5, 160.9, 182.9; HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₁₆N₃OS [M + H]⁺ 334.10086, found 334.10089.

(Z)-4-氨基-2-[2-(3-氯苯基)-2-氧代亚乙基]-3-苯基-2,3-二氢噻唑-5-甲腈(**3g**): 得 122 mg 黄色固体, 产率 69%. m.p. >300 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ: 5.90 (s, 1H), 6.98 (s, 2H), 7.39~7.42 (m, 1H), 7.46~7.54 (m, 4H), 7.59 (s, 1H), 7.69~7.70 (m, 3H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ: 57.0, 90.3, 116.1, 125.4, 126.6, 129.0, 131.1, 131.2, 131.5, 134.0, 134.6, 140.7, 153.7, 161.7, 181.1; HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₁₃ClN₃OS [M + H]⁺ 354.04624, found 354.04620.

(Z)-4-氨基-2-[2-(3-甲氧基苯基)-2-氧代亚乙基]-3-苯基-2,3-二氢噻唑-5-甲腈(**3h**): 得 122 mg 黄色固体, 产率 70%. m.p. 254~255 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ: 3.74 (s, 3H), 5.89 (s, 1H), 6.95 (s, 2H), 7.01 (dd, ¹*J*=8.1 Hz, ²*J*=2.0 Hz, 1H), 7.04 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.28 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.52~7.54 (m, 2H),

7.66~7.71 (m, 3H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ: 55.6, 56.7, 90.6, 112.1, 116.2, 117.1, 119.0, 129.0, 130.1, 131.4, 134.7, 140.3, 153.5, 159.8, 161.1, 182.7; HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₁₆N₃O₂S [M + H]⁺ 350.09577, found 350.09555.

(Z)-4-氨基-2-[2-(2-氟苯基)-2-氧代亚乙基]-3-苯基-2,3-二氢噻唑-5-甲腈(**3i**): 得 130 mg 黄色固体, 产率 77%. m.p. 292~293 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ: 5.91 (s, 1H), 6.99 (s, 2H), 7.11~7.15 (m, 1H), 7.23 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.45 (q, *J*_{HF}=6.3 Hz, 1H), 7.51~7.52 (m, 2H), 7.64~7.67 (m, 3H), 7.72 (t, *J*=7.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ: 56.8, 94.9, 116.1, 116.7 (d, ²*J*_{CF}=23.4 Hz), 125.1, 126.8, 126.9, 129.0, 130.6, 131.3, 133.1, 134.6, 153.6, 160.1 (d, ¹*J*_{CF}=243.3 Hz), 178.8; HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₁₃FN₃OS [M + H]⁺ 338.07579, found 338.07587.

(Z)-4-氨基-2-[2-(2-氯苯基)-2-氧代亚乙基]-3-苯基-2,3-二氢噻唑-5-甲腈(**3j**): 得 132 mg 黄色固体, 产率 75%. m.p. 238~239 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ: 5.60 (s, 1H), 7.00 (s, 2H), 7.31~7.32 (m, 1H), 7.35~7.37 (m, 3H), 7.50 (d, *J*=6.6 Hz, 2H), 7.63~7.64 (m, 3H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ: 56.5, 94.6, 116.1, 127.7, 129.0, 129.9, 130.1, 130.5, 131.3, 134.5, 139.9, 153.6, 160.4, 183.4; HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₁₃ClN₃OS [M + H]⁺ 354.04624, found 354.04630.

(Z)-4-氨基-2-[2-氧代-2-(噻吩-2-基)亚乙基]-3-苯基-2,3-二氢噻唑-5-甲腈(**3k**): 得 80 mg 黄色固体, 产率 49%. m.p. 280~281 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ: 5.78 (s, 1H), 6.94 (s, 2H), 7.03 (t, *J*=4.2, 1H), 7.27 (d, *J*=3.2, 1H), 7.51~7.53 (m, 2H), 7.68~7.69 (m, 4H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ: 56.6, 90.3, 116.2, 128.1, 128.7, 129.1, 131.4, 131.5, 134.6, 145.7, 153.6, 160.5, 176.7; HRMS (ESI) calcd for C₁₆H₁₂N₃OS₂ [M + H]⁺ 326.04163, found 326.04184.

(Z)-4-氨基-3-(4-氟苯基)-2-(2-氧代-2-苯基亚乙基)-2,3-二氢噻唑-5-甲腈(**3l**): 得 92 mg 黄色产物, 产率 55%. m.p. 290~291 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ: 5.97 (s, 1H), 7.00 (s, 2H), 7.37~7.40 (m, 2H), 7.43~7.46 (m, 1H), 7.52 (t, *J*_{HF}=8.6 Hz, 2H), 7.62~7.63 (m, 4H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ: 56.4, 90.5, 116.2, 118.4 (d, ²*J*_{CF}=22.8 Hz), 126.9, 129.0, 130.9, 131.4, 131.7, 138.7, 153.7, 161.2, 163.5 (d, ¹*J*_{CF}=247.4 Hz), 183.1; HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₁₃FN₃OS [M + H]⁺ 338.07579, found 338.07571.

(Z)-4-氨基-3-(4-氯苯基)-2-(2-氧代-2-苯基亚乙

基)-2,3-二氢噻唑-5-甲腈(**3m**): 得 141 mg 黄色固体, 产率 80%. m.p. > 300 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 5.99 (s, 1H), 7.00 (s, 2H), 7.37~7.40 (m, 2H), 7.43~7.46 (m, 1H), 7.59 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J=8.3$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ : 56.4, 90.5, 116.2, 127.0, 129.0, 131.2, 131.5, 133.5, 135.9, 138.6, 153.6, 160.9, 183.1; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClN}_3\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 354.04624, found 354.04626.

(Z)-4-氨基-2-(2-氧代-2-苯基亚乙基)-3-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氢噻唑-5-甲腈(**3n**): 得 97 mg 黄色固体, 产率 50%. m.p. > 300 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 6.00 (s, 1H), 7.04 (s, 2H), 7.38 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.43~7.46 (m, 1H), 7.63 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.81 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 8.06 (d, $J=8.2$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ : 56.7, 90.6, 116.2, 124.4 (q, $^1J_{\text{CF}}=272.8$ Hz), 127.0, 128.7, 129.0, 130.5, 131.3, 131.6, 138.4 (d, $^2J_{\text{CF}}=41.4$ Hz), 153.5, 160.7, 183.2; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 388.07259, found 388.07230.

(Z)-4-氨基-2-(2-氧代-2-苯基亚乙基)-3-(对甲苯基)-2,3-二氢噻唑-5-甲腈(**3o**): 得 123 mg 黄色固体, 产率 74%. m.p. > 300 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 2.45 (s, 3H), 5.96 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 7.37~7.45 (m, 5H), 7.49 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J=7.3$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ : 21.4, 56.4, 90.4, 116.2, 126.8, 128.7, 129.0, 131.4, 131.9, 132.0, 138.7, 140.9, 153.6, 161.2, 183.0; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 334.10086, found 334.10077.

(Z)-4-氨基-3-(4-甲氧基苯基)-2-(2-氧代-2-苯基亚乙基)-2,3-二氢噻唑-5-甲腈(**3p**): 得 139 mg 黄色固体, 产率 80%. m.p. 279~280 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 3.87 (s, 3H), 5.98 (s, 1H), 6.91 (s, 2H), 7.20 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.37~7.40 (m, 2H), 7.43~7.45 (m, 3H), 7.59 (d, $J=7.4$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ : 56.0, 90.4, 116.5, 126.8, 129.0, 130.3, 131.4, 138.7, 153.9, 161.0, 161.5, 182.9; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 350.09577, found 350.09573.

(Z)-4-氨基-3-(3-氯苯基)-2-(2-氧代-2-苯基亚乙基)-2,3-二氢噻唑-5-甲腈(**3q**): 得 144 mg 黄色固体, 产率 82%. m.p. 282~283 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 5.97 (s, 1H), 7.04 (s, 2H), 7.37~7.40 (m, 2H), 7.43~7.46 (m, 1H), 7.53 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.68~7.76 (m, 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ : 56.5, 90.5, 116.3, 127.0, 128.1, 129.0, 129.5, 131.5, 132.8, 135.3, 135.8, 138.6, 153.5, 160.9, 183.1; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClN}_3\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

354.04624, found 354.04620.

3.3 化合物 5 的合成

称取无取代 β -芳甲酰基硫代酰胺(**1a**, 0.5 mmol, 127.5 mg)、苯甲酰乙腈(**4**, 0.75 mmol, 108.7 mg)、三乙胺(0.5 mmol, 50 mg)、TBAI (0.05 mmol, 18 mg)、TBHP (1.0 mmol, 90 mg)、EtOH (1 mL)加入到圆底烧瓶中, 放置于室温中搅拌, 1 h 反应完全. TLC 监测, 以原料 **1a** 反应完全为准. 得到的黄色液体通过减压浓缩之后经柱层析分离 [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=2:1], 得 70 mg 黄色固体(Z)-2-(4-氨基-5-苯甲酰基-3-苯基噻唑-2(3H)-亚基)-1-苯基乙-1-酮(**5**), 产率 35%. m.p. 189~190 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 5.94 (s, 1H), 7.37~7.39 (m, 2H), 7.42~7.45 (m, 1H), 7.55~7.59 (m, 5H), 7.62~7.63 (m, 2H), 7.73~7.76 (m, 5H), 8.11 (s, 2H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ : 89.2, 90.1, 126.8, 127.3, 128.9, 129.0, 131.2, 131.3, 131.5, 134.1, 139.1, 141.1, 155.0, 160.3, 183.5, 184.9; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 399.11617, found 399.11606.

3.4 化合物 6 的合成

称取无取代 β -芳甲酰基硫代酰胺 **1a** (0.5 mmol, 255.1 mg)、三乙胺(0.5 mmol, 50 mg)、TBAI (0.05 mmol, 18 mg)、TBHP (1.0 mmol, 90 mg)、EtOH (2 mL)加入到圆底烧瓶中, 放置于室温中搅拌, 1 h 反应完全. 抽滤得到黄色固体, 用乙醇溶剂洗涤 3 遍, 得 35 mg 黄色固体[3,6-双(苯基氨基)-1,4-二噻烟-2,5-二基]双(苯基甲酮)(**6**), 产率 28%. m.p. 205~207 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 7.09 (d, $J=7.05$ Hz, 2H), 7.18~7.23 (m, 5H), 7.38 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 12.94 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 106.5, 124.7, 126.5, 127.6, 128.3, 129.0, 130.5, 138.6, 140.1, 162.4, 191.0; IR (KBr) ν : 3441, 2926, 2852, 1607, 1594, 1577, 1542, 1479, 1443, 1377, 1226, 1175, 1049, 738, 693 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 507.1201, found, 507.1209.

辅助材料(Supporting Information) 合成的所有新化合物的 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Kashyap, S. J.; Garg, V. K.; Sharma, P. K.; Kumar, N.; Dudhe, R.; Gupta, J. K. *Med. Chem. Res.* **2012**, 21(8), 2123.
- [2] (a) Meneely, K. M.; Ronnebaum, T. A.; Riley, A. P.; Prinszano, T. E.; Lamb, A. L. *Biochemistry* **2016**, 55, 5423.
(b) Boyce, R. J.; Pattende, G. *Tetrahedron* **1995**, 51(26), 7313.
- [3] Carroll, W. A.; Dart, M. J.; Kolasa, T.; Meyer, M. D.; Patel, M. V.; Wang, X.-Q. *WO 2008063781*, **2008** [*Chem. Abstr.* **2008**, 639601]

- [4] Takamizawa, A.; Harada, H. *DE* 2458933, **1975** [*Chem. Abstr.* **1975**, 514384].
- [5] (a) Irvani, N.; Keshavarz, M.; Monfareda, M.; Hosseini, F. *J. Chin. Chem. Soc.* **2014**, *61*, 357.
(b) Yavari, I.; Hosseini, R.; Pashazadeh, R.; Ghanbari, E.; Skoulia, S. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 2462.
(c) Alya, A. A.; Ishaka, E. A.; Brown, A. B. *J. Sulfur Chem.* **2014**, *35*(4), 382.
- [6] (a) Wu, X.-F.; Gong, J.-L.; Qi, X.-X. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 5807.
(b) Hao, W.-J.; Du, Y.; Wang, D.; Jiang, B.; Gao, Q.; Tu, S.-J.; Li, G.-G. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1884.
(c) Liu, Z.-J.; Zhang, J.; Chen, S.-L.; Shi, E.-B.; Xu, Y.; Wan, X.-B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 3231.
(d) Zhang, Y.; Hu, G.-B.; Ma, D.-M.; Xu, P.-X.; Gao, Y.-X.; Zhao, Y.-F. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 2815.
(e) Tang, Y.-C.; Zhang, M.; Li, X.-Q.; Xu, X.-S.; Du, X.-H. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 875 (in Chinese).
(唐裕才, 张敏, 李小青, 许响生, 杜晓华, 有机化学, **2015**, *35*, 875.)
(f) Ma, L.-J.; Wang, X.-P.; Yu, W.; Han, B. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 11333.
(g) Wang, Q.; Xu, Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 2430 (in Chinese).
(王倩, 徐洲, 有机化学, **2013**, *33*, 2430.)
(h) Yu, H.; Chen, Y.-G.; Zhang, Y.-H. *Chin. J. Chem.* **2015**, *33*(5), 531.
(i) Yu, H.; Zhang, Y.-H. *Chin. J. Chem.* **2016**, *34*(4), 359.
- [7] (a) Zhang, L.; Dong, J.-H.; Xu, X.-X.; Liu, Q. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 287.
(b) Pan, L.; Bi, X.-H.; Liu, Q. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1251.
(c) Luo, X.-Y.; Ge, L.-S.; An, X.-L.; Jin, J.-H.; Wang, Y.; Sun, P.-P.; Deng, W.-P. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4611.
(d) Singh, M. S.; Nandi, G. C.; Samai, S. *Green Chem.* **2012**, *14*, 447.
(e) Huang, F.; Wu, P.; Wang, L.-D.; Chen, J.-P.; Sun, C.-L.; Yu, Z.-K. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 12479.
(f) Wen, L.-R.; He, T.; Lan, M.-C.; Li, M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10617.
(g) Nandi, G. C.; Singh, M. S. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5824.
(h) Yugandar, S.; Konda, S.; Parameshwarappa, G.; Ila, H. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5606.
- [8] Guo, W.-S.; Wen, L.-R.; Li, M. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 1942.
- [9] (a) Wen, L.-R.; Sun, J.-H.; Li, M.; Sun, E.-T.; Zhang, S.-S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1852.
(b) Li, M.; Zuo, Z.-Q.; Wen, L.-R.; Wang, S.-W. *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 436.
(c) Wen, L.-R.; Shi, Y.-J.; Liu, G.-Y.; Li, M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4252.
(d) Li, M.; Hou, Y.-L.; Wen, L.-R.; Gong, F.-M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8522.
(e) Li, M.; Shao, P.; Wang, S.-W.; Kong, W.; Wen, L.-R. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8956.
- [10] (a) Maiboroda, E. I.; Britsun, V. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, *44*, 1200.
(b) Britsun, V. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, *44*, 1528.
- [11] Wen, L.-R.; Men, L.-B.; He, T.; Ji, G.-J. *Li, M. Chem.-Eur. J.* **2014**, *20*, 5028.
- [12] (a) Li, M.; Cao, H.; Wang, Y.; Lv, X.-L.; Wen, L.-R. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3470.
(b) Li, M.; Kong, X.-J.; Wen, L.-R. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 11999.
(c) Guo, W.-S.; Xin, X.; Zhao, K.-L.; Wen, L.-R.; Li, M. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 70429.
- [13] (a) Qiu, J.-K.; Hao, W.-J.; Wang, D.-C.; Wei, P.; Sun, J.; Jiang, B.; Tu, S.-J. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 14782.
(b) Zhang, J.; Shao, Y.; Wang, H.-X.; Luo, Q.; Chen, J.-J.; Xu, D.-M.; Wan, X.-B. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3312.
(c) Mondal, B.; Sahoo, S. C. Pan, S. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 3135.
- [14] (a) Uyanik, M.; Okamoto, H.; Yasui, T.; Ishihara, K. *Science* **2010**, *328*, 1376.
(b) Ma, L.-J.; Wang, X.-P.; Yu, W.; Han, B. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 11333.
(c) Yuan, Y.-C.; Hou, W.-J.; Zhang-Negrerie, D.; Zhao, K.; Du, Y.-F. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5410.
(d) Xu, W.; Nachtsheim, B. J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1585.

(Cheng, F.)