O₂ 参与下 FeCl₂ 催化的分子内氧化反应构建异噁唑杂环

阿布力米提·阿布都卡德尔* 汪 荣

买尔哈巴·买买提 刘晨江*

(新疆大学化学化工学院 乌鲁木齐 830046)

摘要 发展了一种廉价金属盐 FeCl₂ 催化氧气氧化下, 高效、环保且简洁合成多取代异噁唑衍生物的新方法. 通过对金属盐来源和碱等反应条件的优化, 确立了最佳的反应条件. 在此反应条件下合成了 19 个新型多取代 3,5-二芳基异噁唑衍生物, 并成功培养了一个单晶, 产率在 80%~90% 之间. 经过 ¹H NMR、¹³C NMR、元素分析及 X 单晶衍射确证了所得目标化合物的结构.

关键词 FeCl₂ 催化; 氧气氧化; 异噁唑; 杂环; N—O 键形成

FeCl₂-Catalyzed Intramolecular Aerobic Reaction for Construction of Isoxazoles Heterocycle

Abdukader, Ablimit* Wang, Rong Mamat, Marhaba Liu, Chenjiang*

(College of Chemical and Chemical Engineering, Xinjiang University, Urumqi 830046)

Abstract A simple, practical and highly efficient synthesis of multi substituted isoxazole derivatives via cheap metal salt FeCl₂-catalyzed direct aerobic oxidative has been developed. Nineteen novel multi-substituted 3,5-diaryl isoxazole derivatives were synthesized and a single crystal was successfully cultivated. The products were get with about 70%~90% yields under mild conditions. The structures of products were fully characterized by ¹H NMR, ¹³C NMR, elemental analysis and X-ray crystal.

Keywords iron catalysis; oxygen oxidation; isoxazole; heterocycle; N—O bond formation

异噁唑环骨架结构广泛存在于众多的天然产物中, 大多数物质都具有独特的药物活性^[1~4], 如止痛^[5]、抗炎^[6]和抑制血糖升高^[7]等. 例如 Cloxacillin (**I**) 是一种抗生素^[8], **II** 是一种新颖的具有潜在镇痛作用的药物^[9], 而 **III** 则是一种良好的抗恶性细胞增生的药剂(图 1)^[10]. 因此, 异噁唑类化合物受到从事天然药物及药物合成的专家的关注. 研究结果发现有些异噁唑衍生物在治疗老年痴呆症和帕金森氏病方面有较好的效果^[11].

目前, 关于异噁唑环的构建方法主要有: (1) 用二倍量的具有亲核性的羟胺, 依次与 1,3-二酮或 1,3-酮醛的两个羰基反应(Scheme 1). 通常需把两个羰基中的一个(特别是醛羰基)制备成缩醛、烯醇醚、烯胺、亚胺或者其他的合成子^[12]. (2) 腈氧化物与炔烃的[3+2]偶极环合(Scheme 1)^[13]. 所用原料之一腈氧化物是由卤代腈在碱

图 1 具有生物活性的异噁唑衍生物

Figure 1 Isoxazoles derivatives with biological activities

作用下脱卤化氢或硝基化合物脱水制备的, 但此方法具有原料刺鼻、收率低、副产物多和经常生成两种异构体

* Corresponding author. E-mail: ablimit1970@126.com; pxylcj@126.com

Received December 18, 2019; revised February 5, 2020; published online February 23, 2020.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21562039).

国家自然科学基金(No. 21562039)资助项目.

产物等缺点.

图式 1 异噁唑的合成方法

Scheme 1 Strategies for synthesis of isoxazole

异噁唑化合物的合成方法在不断地改进, 其中氧化环化 α,β -不饱和酮直接合成异噁唑及衍生物、[3+2]环加成反应合成异噁唑、通过缩合反应合成异噁唑等在多官能团化的异噁唑及其衍生物的合成上取得了较好的进展. 宋力平课题组^[14a]使用 3-芳基-5-溴甲基异噁唑为反应底物, 通过溴代、醚化和 Suzuki 偶联反应合成了官能化的异噁唑衍生物. 2018 年, 常俊标课题组^[14b]以 α,β -不饱和酮为反应底物通过碘介导氧化性合成了取代异噁唑化合物. 2019 年, 李建晓和杨少容课题组^[14c-14g]以金属钯作为催化剂, 在亲核钯化工作的研究基础上, 通过三组分串联环化, 在离子液体中以 *O*-甲氧基炔酮醚为底物, 探究了 4-溴代的异噁唑衍生物的高效合成途径. 2019 年李志平课题组^[14h]发展了多卤代烃、端烯、叠氮化钠和叔丁基过氧化氢的四组分反应, 合成了 3,5-二取代异噁唑 (Eq. 1). 我们课题组^[14i,14j]也发展了 $\text{Cu}(\text{OAc})_2/\text{O}_2$ 、四丁基碘化铵 (TBAI)/叔丁基过氧化氢 (TBHP) 共同促进的 α,β -不饱和酮环化合成取代异噁唑衍生物的方法.

基于上述研究工作, 我们设想使用廉价金属盐, 在廉价及环保的氧气存在的条件下, 通过分子内的氧化反应构建分子内碳-氧键, 从而实现多取代异噁唑衍生物的直接合成. 从绿色化学的角度来看, 氧气是一种非常廉价且环保的氧化剂. 金属催化氧气参与的氧化反应在有机合成领域非常重要, 这种绿色的氧化体系在未来的工业催化中将占有一席之地^[15]. 已发展的钯/氧气和铁/氧气体系在碳-碳键和碳-杂键的成键反应中显示出独特的反应活性, 这些新发现的成键反应已被成功用于构建各类杂环化合物. 铁盐是一种比钯盐更廉价的金属盐, 用这种廉价易得金属代替贵金属参与的成键反应, 越来越受到全世金属有机化学家的青睐. 铁催化剂已经被用于亲核加成、取代、还原、氧化、催化加氢、环加

成、异构化、重排及聚合物合成等众多反应中^[16]. 但使用铁催化合成的异噁唑的反应鲜有报道. 基于前期我们在金属催化构建杂环化合物的研究工作^[17], 我们将报道一种廉价金属盐 FeCl_2 催化, 氧气氧化下查尔酮衍分子内 $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ 活化和羟基氢交叉脱氢偶联合成异噁唑杂环骨架的新方法 (Eq. 2).

1 结果与讨论

1.1 反应条件的优化

选取双取代的查尔酮衍 **1a** 作为此例交叉脱氢偶联反应的底物分子, 先后考察了添加剂、溶剂、反应温度和铁盐等反应条件对产物收率的影响, 结果见表 1.

表 1 反应条件的优化^a

Table 1 Optimization of reaction conditions

Entry	Catalyst	Additive	Solvent	<i>T</i> /°C	Yield ^b /%
1	FeCl_2		DMSO	90	27
2	FeCl_2	HOAc	DMSO	90	14
3	FeCl_2	K_2CO_3	DMSO	90	51
4	FeCl_2	KOH	DMSO	90	66
5	FeCl_2	NaOH	DMSO	90	64
6	FeCl_2	Na_2CO_3	DMSO	90	55
7	FeCl_2	Pyridine	DMSO	90	35
8	FeCl_2	Et_3N	DMSO	90	40
9	FeCl_2	DBU	DMSO	90	53
10	FeCl_2	DMAP	DMSO	90	30
11	FeCl_2	DABCO	DMSO	90	89 (85)
12	FeCl_3	DABCO	DMSO	90	66
13	FeBr_2	DABCO	DMSO	90	49
14	$\text{Fe}(\text{OAc})_2$	DABCO	DMSO	90	41
15	FeCl_2	DABCO	Toluene	90	73
16	FeCl_2	DABCO	DCE	90	62
17	FeCl_2	DABCO	DMF	90	65
18	FeCl_2	DABCO	DMSO	70	71
19 ^c	FeCl_2	DABCO	DMSO	90	71
20	—	DABCO	DMSO	90	N.D.

^a Reaction conditions: **1** (0.2 mmol), Fe catalyst (20 mmol%), additive (50 mmol%) in DMSO (2.0 mL), 12 h; ^b Yield was determined by GC analysis;

^c Reaction was performed under air.

首先, 在氯化亚铁作为催化剂及氧气作为氧化剂,

无添加剂条件下在二甲基亚砷中于 90 °C 进行反应, 以 27% 的 GC 收率得到目标化合物 **2a**(表 1, Entry 1). 随后, 考察了不同种类添加剂对反应收率的影响(表 1, Entries 2~8). 结果表明, 加入酸作为添加剂会降低反应收率, 但加入碱则对此反应有促进作用. 当加入乙酸时, 反应收率下降至 14%(表 1, Entry 1); 加入无机碱(碳酸钾、氢氧化钾、碳酸钠和氢氧化钠)时, 反应得到中等及中等以下的收率(表 1, Entries 3~10); 向反应体系加入有机碱[吡啶、三乙胺、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯、4-二甲基吡啶和 1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(DABCO)]时, 发现 DABCO 可将该反应的收率提高到 89%, 表明 DABCO 是此反应最好的添加剂(表 1, Entry 11). 接着对铁盐种类进行了筛选, 结果表明使用氯化铁、溴化亚铁和醋酸亚铁时, 反应的收率都有所降低(表 1, Entries 12~14). 随后, 进一步观察到不论是加入不同溶剂(甲苯、二甲基甲酰胺和二氯乙烷)还是降低反应温度, 对此反应收率并无影响(表 1, Entries 15~18). 当将此反应置于空气中时, 反应收率略有下降(表 1, Entry 19). 不加入铁盐时, 没有检测到目标产物生成(表 1, Entry 20). 综上, 明确了此反应的最佳条件: 查尔酮衍生物 **1a** (0.2 mmol), 催化剂 FeCl_2 (20 mol%), 添加剂 DABCO (50 mol%), 二甲基亚砷(DMSO, 2.0 mL), 90 °C 下反应 12 h.

1.2 反应底物拓展

在最优的反应条件下, 进一步考察了此催化氧化体系的底物普适性(表 2). 实验结果表明, 大部分不同结构的芳酮和芳醛所生成的查尔酮衍生物在此体系中都能顺利反应, 并以中等到优秀(75%~90%)的分离收率得到 19 个目标产物多取代异噁唑衍生物 **2**. 当芳酮和芳醛上的取代基为供电子的甲基、乙氧基、异丙基和叔丁基时, 可以顺利获得中等收率的目标产物(表 2, **2a**~**2c**); 当芳酮和芳醛上的取代基为吸电子的卤素时, 产率和选择性都非常好(表 2, **2d**~**2g**); 当芳酮和芳醛上的取代基为供电子和吸电子的取代基时, 该反应可顺利进行, 并获得中等到优秀收率的目标产物(表 2, **2h**~**2r**). 结果表明, 芳环上的电子效应和空间位阻效应对于反应的顺利进行几乎没有影响; 但芳环的邻位或间位连接吸电子效应更强的氟时, 目标产物的收率有所降低, 但仍能以中等的收率得到目标产物(表 2, **2q**~**2r**). 值得一提的是, 对甲氧基苯乙酮和对氰基苯甲醛形成的查尔酮衍生物在最优条件下, 得到高达 90% 的收率(表 2, **2i**). 为了进一步确认所得化合物的结构, 培养了产物 **2i** 的单晶并进行 X 射线单晶衍射测试, 结果显示该化合物是 4-(3-(4-甲氧基苯基)异噁唑-5-基)苯甲腈. 另外, 当取代基为芳杂环如噻吩基时, 反应也顺利进行, 并获得较高收率(表 2, **2s**).

表 2 双取代异噁唑底物的拓展
Table 2 Substance scope of multi substituted isoxazole

^a Reaction conditions: **1** (0.2 mmol), Fe catalyst (20 mol%), additive (50 mol%), DMSO (2.0 mL), 90 °C, 12 h, under 0.1 MPa O₂. ^b Isolated yield.

1.3 可能的反应机理

根据前人报道异噁唑类的合成方法以及铁盐催化的反应机理^[18], 结合本工作的实验结果, 我们以查尔酮**1**生成目标产物异噁唑**2**为模板反应, 提出了一个合成多取代异噁唑衍生物可能的反应机理(Scheme 2). 首先, 查尔酮**1**在二价铁和碱的作用下形成中间体**A**, 该中间体在路易斯酸的作用下分子内亲核加成生成中间体**B**, 随后中间体**B**通过质子化和水解生成中间体**C**. 最后, 中间体**C**被 O₂ 或者 Fe^{II} 氧化生成目标产物**2**.

图式 2 合成多取代异噁唑可能的反应机理

Scheme 2 Proposed reaction mechanism for the synthesis of polysubstituted isoxazoles

2 结论

发展了一种以廉价铜盐作为催化剂, 氧气作为氧化剂的条件下双取代查尔酮通过分子内构建碳-氧键生成 3,5-二取代异噁唑类杂环化合物衍生物的合成方法. 该反应具有绿色环保、原子经济性高、条件温和、操作简单、原料易得、底物适用性广等优点, 为具有异噁唑环骨架的生物活性化合物及复杂药物分子的合成提供了一条高效简便的合成路径.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

INOVA-400 型核磁共振仪(400 MHz), 内标四甲基硅烷(TMS), 溶剂 CDCl₃; 瑞士 BUCHIB2540 型熔点仪

(温度计经校正); API2000 LG-MS (ESI)质谱仪; X 射线单晶衍射仪(SMART APEX II). 试验中所用试剂及溶剂均为市售分析纯, 未经处理, 直接使用.

3.2 双取代查尔酮环化反应

将 0.2 mmol 查尔酮**1**、0.04 mmol 氯化亚铁、0.01 mmol DABCO 和 2 mL 二甲基亚砷依次加入 25 mL 的带支管的反应管, 该反应管内的气氛用氧气置换三次, 然后在支管处接氧气球. 将该反应管在磁力搅拌下于 90 °C 的油浴中连续反应 12 h, 薄层色谱(TLC)检测反应过程. 反应结束时, 将反应体系冷却到室温后, 加入 15 mL 饱和食盐水稀释, 用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取, 合并有机相. 有机相并用无水硫酸镁进行干燥, 滤除干燥剂后用旋转蒸发器减压除去溶剂后, 所得粗产物用硅胶柱层析分离[V(乙酸乙酯): V(石油醚)=1:20], 即可得到目标双取代异噁唑衍生物**2**.

5-(3,4-二甲基苯基)-3-(4-乙氧基苯基)异噁唑(**2a**): 黄色固体, 产率 80%. m.p. 128~129 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.78 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.61~7.53 (m, 2H), 7.22 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.97 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 4.08 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.44 (t, *J*=7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 170.59, 160.46, 139.24, 137.42, 130.31, 128.29, 127.52, 127.04, 125.37, 123.45, 121.76, 115.28, 114.92, 96.74, 77.36, 76.84, 63.70, 19.96, 14.92; HRMS-ESI calcd for C₁₉H₂₀NO₂ [M+H]⁺ 294.1489, found 294.1504.

3-(4-(叔丁基)苯基)-5-(4-异丙基苯基)异噁唑(**2b**): 黄色固体, 产率 78%. m.p. 94~104 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.81~7.75 (m, 4H), 7.50 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.33 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 2.99~2.92 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.28 (d, *J*=6.9 Hz, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 170.54, 162.92, 153.35, 151.43, 127.20, 126.69, 126.52, 126.04, 125.98, 125.35, 97.00, 34.98, 34.26, 31.38, 23.93; HRMS-ESI calcd for C₂₂H₂₆NO [M+H]⁺ 320.2009, found 320.2016.

3-(2,4-二甲基苯基)-5-(4-异丙基苯基)异噻唑(**2c**): 黄色固体, 产率 79%. m.p. 116~118 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.79~7.73 (m, 2H), 7.46 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.14~7.08 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 3.02~2.91 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.29 (s, 3H) 1.28 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 169.70, 163.69, 151.39, 139.51, 136.87, 132.01, 129.50, 127.21, 126.84, 126.20, 126.04, 125.35, 99.73, 34.26, 23.94, 21.37, 21.27; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 292.1696, found 292.1698.

4-(3-(4-溴苯基)异噻唑-5-基)苯甲腈(**2d**): 白色固体, 产率 83%. m.p. 163~165 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.00~7.92 (m, 3H), 7.82~7.77 (m, 3H), 7.66~7.63 (dt, $J=8.8, 2.2$ Hz, 3H), 7.67~7.62 (m, 3H), 6.94 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 168.61, 162.51, 133.06, 132.47, 131.08, 128.45, 127.58, 126.43, 124.91, 118.24, 113.96, 99.57; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{BrN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 324.9971, found 324.9969.

3-(4-溴苯基)-5-(4-氟苯基)异噻唑(**2e**): 白色固体, 产率 87%. m.p. 170~171 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.84~7.79 (m, 2H), 7.75~7.70 (m, 2H), 7.63~7.59 (m, 2H), 7.22~7.15 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.75 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 169.77, 165.11, 162.61, 162.14, 132.20, 128.30, 127.98, 127.92, 127.90, 124.41, 123.65, 123.61, 116.41, 116.19, 97.07; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{BrN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 317.9924, found 317.9921.

4-(5-(4-氯苯基)异噻唑-3-基)苯甲腈(**2f**): 黄色固体, 产率 82%. m.p. 176~178 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.98~7.96 (m, 2H), 7.79~7.76 (m, 4H), 7.49~7.47 (m, 2H), 6.85 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 170.32, 161.68, 136.90, 133.35, 132.91, 129.61, 127.50, 127.27, 125.55, 118.41, 113.88, 97.77; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{ClN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 285.0475, found 285.0471.

5-(3-溴苯基)-3-(4-氟苯基)异噻唑(**2g**): 黄色固体, 产率 82%. m.p. 133~135 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.90 (s, 1H), 7.79~7.75 (m, 2H), 7.69 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.10 (t, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.74 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 169.08, 165.29, 162.80, 162.28, 133.37, 130.76, 129.27, 128.90 (d, $J=8.4$ Hz), 125.19 (d, $J=3.3$ Hz), 124.49, 123.26, 116.37, 116.16, 98.28; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{BrN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 317.9924, found 317.9922.

5-(3-溴-4-氟苯基)-3-(4-乙氧基苯基)异噻唑(**2h**): 白色固体, 产率 81%. m.p. 123~125 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.96 (dd, $J=6.4, 2.1$ Hz, 1H), 7.71~7.66 (m, 3H), 7.19~7.14 (m, 1H), 6.92~6.90 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 4.02 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.38 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.80, 162.91, 161.39, 160.70, 131.25, 128.33, 126.72 (d, $J=7.7$ Hz), 125.39 (d, $J=4.0$ Hz), 121.17, 117.43, 117.20, 115.02, 110.22, 110.01, 97.94, 63.75, 14.91; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrFNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 362.0186, found 362.0185.

3-(3,4-二氯苯基)-5-(3,4-二甲基苯基)异噻唑(**2i**): 淡黄色固体, 产率 79%. m.p. 121~123 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.94 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J=8.3, 1.9$ Hz, 1H), 7.60~7.51 (m, 3H), 7.23 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 171.54, 161.09, 139.74, 137.58, 134.18, 133.38, 131.08, 130.42, 129.41, 128.78, 127.07, 126.04, 124.87, 123.50, 96.65, 20.00, 19.96; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 318.0447, found 318.0455.

3-(4-溴苯基)-5-(3,4-二甲基苯基)异噻唑(**2j**): 黄色固体, 产率 83%. m.p. 173~175 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.73 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.61~7.54 (m, 4H), 7.24 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 171.25, 162.12, 139.58, 137.55, 132.27, 130.40, 128.45, 127.09, 125.07, 124.34, 123.51, 96.72, 20.00, 19.98; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrNO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 327.0253, found 327.0251.

5-(4-氟苯基)-3-(4-甲氧基苯基)异噻唑(**2k**): 白色固体, 产率 80%. m.p. 136~138 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.03~7.99 (m, 1H), 7.79~7.77 (m, 2H), 7.48~7.41 (m, 1H), 7.31~7.27 (m, 3H), 7.24~7.19 (m, 1H), 7.01 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 169.32, 162.72 (d, $J=17.0$ Hz), 161.22, 128.34, 128.03 (d, $J=8.5$ Hz), 127.60, 124.11, 121.65, 116.45, 116.23, 114.49, 97.22, 55.52; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{FNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 270.0925, found 270.0922.

4-(3-(4-甲氧基苯基)异噻唑-5-基)苯甲腈(**2l**): 白色固体, 产率 90%. m.p. 159~161 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.93~7.90 (m, 2H), 7.80~7.77 (m, 4H), 7.01~6.99 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 3.87 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.97, 162.97, 161.40, 132.95, 131.36, 128.35, 126.35, 121.09, 118.32, 114.57, 113.65, 99.56, 55.52; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 277.0972, found 277.0973.

4-(3-(2-甲氧基苯基)异噻唑-5-基)苯甲腈(**2m**): 黄色固体, 产率 80%. m.p. 129~132 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.95~7.92 (m, 3H), 7.77~7.75 (m, 2H), 7.47~7.43 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.09~7.03 (m, 2H), 3.94 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.05, 160.99, 157.33, 132.88, 131.70, 131.66, 129.55, 126.29, 121.17, 118.42, 117.50, 113.34, 111.61, 103.39, 55.75; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 277.0972, found 277.0974.

5-(4-氯苯基)-3-(对甲苯基)异噻唑(**2n**): 白色固体, 产率 75%. m.p. 141~143 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.76 (dd, $J=9.8, 7.7$ Hz, 4H), 7.48~7.45 (m, 2H), 7.29 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 2.42 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 169.24, 163.19, 140.46, 136.36, 129.81, 129.48, 127.24, 126.85, 126.20, 126.14, 97.91, 29.86, 21.61; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClNO}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 270.0680, found 270.068.

3-(4-氟苯基)-5-(对甲苯基)异噻唑(**2o**): 白色固体, 产率 78%. m.p. 163~165 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.88~7.82 (m, 2H), 7.73 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.33~7.27 (m, 2H), 7.19~7.14 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 2.42 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 170.93, 165.18, 162.70, 162.16, 140.79, 129.77 (d, $J=16.7$ Hz), 128.86 (d, $J=8.5$ Hz), 125.93, 125.63, 125.59, 125.44, 124.81, 116.26, 116.04, 96.87, 21.66; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{FNO}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 254.0976, found 254.0983.

3-(4-溴苯基)-5-(对甲苯基)异噻唑(**2p**): 白色固体, 产率 80%. m.p. 146~148 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.76~7.72 (m, 4H), 7.64~7.59 (m, 2H), 7.30 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 2.42 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 170.86, 161.93, 140.64, 132.06, 129.65, 128.22, 128.10, 125.71, 124.49, 124.16, 96.58, 21.44; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrNO}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 314.0175, found 314.0167.

3-(3-氟苯基)-5-(对甲苯基)异噻唑(**2q**): 白色固体, 产率 77%. m.p. 116~118 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.74~7.71 (m, 2H), 7.65~7.63 (m, 1H), 7.60~7.56 (m, 1H), 7.47~7.42 (m, 1H), 7.31~7.29 (m, 2H), 7.18~7.14 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 2.42 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 171.11, 164.38, 162.13, 161.93, 145.83, 140.87, 131.47 (d, $J=8.2$ Hz), 130.68 (d, $J=8.3$ Hz), 129.87, 128.73, 125.94, 124.72, 122.67 (d, $J=3.0$ Hz), 117.11, 116.90, 114.07, 113.84, 96.96, 21.66; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{FNO}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 254.0976, found 254.0976.

5-(2-氟苯基)-3-(对甲苯基)异噻唑(**2r**): 白色固体, 产率 75%. m.p. 102~104 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.04~7.99 (m, 1H), 7.79~7.77 (m, 2H), 7.46~7.41 (m, 1H), 7.32~7.27 (m, 3H), 7.24~7.19 (m, 1H), 7.01 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 164.10 (d, $J=2.8$ Hz), 163.32, 158.04, 140.37, 131.69 (d, $J=8.6$ Hz), 129.77, 127.82 (d, $J=2.1$ Hz), 126.90, 126.31, 124.85 (d, $J=3.6$ Hz), 116.49, 116.28, 116.16, 116.03, 101.75 (d, $J=11.0$ Hz), 21.60; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{FNO}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 254.0976, found 254.0984.

5-(噻吩-2-基)-3-(对甲苯基)异噻唑(**2s**): 白色固体, 产率 85%. m.p. 83~85 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.74~7.73 (m, 2H), 7.56~7.54 (m, 1H), 7.46~7.44 (m, 1H), 7.28~7.26 (m, 2H), 7.15~7.12 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 2.41 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 165.30, 162.99, 140.36, 129.73, 129.47, 128.18, 128.02, 127.09, 126.83, 126.12, 97.34, 21.56; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{NOS}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 242.0634, found 242.0640.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **2a~2s** 的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 谱图及单晶结构图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- (a) Nakamura, I.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127.
(b) Hu, F.; Szostak, M. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2583.
(c) Agrawal, N.; Mishra, P. *Med. Chem. Res.* **2018**, *27*, 1309.
- (a) Koufaki, M.; Tsatsaroni, A.; Alexi, X.; Guerrand, H.; Zerva, S.; Alexis, M. N. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 4841.
(b) Kumar, P.; Kapor, M. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2134.
(c) Doucet, H.; Santelli, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4041.
- (a) Nagaraju, S.; Satyanarayana, N.; Paplal, B.; Vasu, A. K.; Kanvah, S.; Kashinath, D. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 81768.
(b) Morita, T.; Yugandar, S.; Fuse, S.; Nakamura, H. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 1159.
- (a) Heasley, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 8474.
(b) Perez, J. M.; Ramon, D. J. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2015**, *3*, 2343.
- (a) Patrick, D. A.; Bakunov, S. A.; Bakunova, S. M.; Kumar, E. V. K. S.; Lombardy, R. J.; Jones, S. K.; Bridges, A. S.; Zhirnov, O.; Hall, J. E.; Wenzler, T.; Brun, R.; Tidwell, R. R. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2468.
(b) Dong, K.-Y.; Qin, H.-T.; Bao, X.-X.; Liu, F.; Zhu, C. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5266.
- Tang, S.; He, J.; Sun, Y.; He, L.; She, X. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3982.
- (a) Dondini, A.; Giovannini, P. P.; Massi, A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2929.
(b) Dougados, M.; Emery, P.; Lemmel, E. M.; Zerbini, C. A.; Brin, F. S.; vanRie, P. *Ann. Rheum. Dis.* **2005**, *64*, 44.
- (a) Meena, D. R.; Maiti, B.; Chanda, K. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 5514.
(b) Singhal, A.; Parumala, S. K. R.; Sharma, A.; Peddinti, R. K. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 719.
- (a) Speranca, A.; Godoi, B.; Zeni, G.; *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1630.
(b) Fernandes, A. A. G.; Silva, A. F. D.; OKada Jr, C. Y.; Suzukawa, V.; Cormanich, R. A.; Jurberg, L. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**,

- 3022.
- [10] (a) Kaffy, J.; Pontikis, R.; Carrez, D.; Croisy, A.; Monnereta, C.; Florent, J.-C. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 4067.
(b) Ratcliffe, P.; Maclean, J.; Abernethy, L.; Clarkson, T.; Dempster, M.; Easson, A.-M.; Edwards, D.; Everett, K.; Feilden, H.; Littlewood, P.; McArthur, D.; McGregor, D.; McLuskey, H.; Nimz, O.; Nisbet, L.-A.; Palin, R.; Tracey, H.; Walker, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 2559.
(c) Williams, K. J.; Tietze, D.; Wang, J.; Wu, Y.; Degrado, W. F.; Hong, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9885.
- [11] (a) Crocker, C. E.; Khan, S.; Cameron, M. D.; Robertson, H. A.; Robertson, G. S.; Lograsso, P. *ACS Chem. Neurosci.* **2011**, *2*, 207.
(b) Chambers, J. W.; Pachori, A.; Howard, S.; Ganno, M.; Hansen, D.; Kamenecka, T.; Song, X.; Duckett, D.; Chen, W.; Ling, Y. Y.; Cherry, L.; Cameron, M. D.; Lin, L.; Ruiz, C. H.; Lograsso, P. *ACS Chem. Neurosci.* **2011**, *2*, 198.
- [12] (a) Stanislaw, R.; Zdzislaw, M.; Zbigniew, W.; Michal, Z.; Maria, M. *Eur. J. Med. Chem.* **1998**, *33*, 831.
(b) Wang, J.; Wu, Y.; Ma, C.; Fiorin, J.; Wang, J.; Pinto, H.; Lamb, R. A.; Klein, M. L.; Degrado, W. F. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2013**, *110*, 1315.
- [13] (a) PinhoeMelo, T. M. V. D. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 925.
(b) Epple, R.; Azimioara, M.; Russo, R.; Xie, Y.; Wang, X.; Cow, C.; Wityak, J.; Karanewsky, D.; Bursulaya, B.; Kreusch, A.; Tuntland, T.; Gerken, A.; Iskandar, M.; Saez, E.; Seidel, H. M.; Tian, S. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5488.
(c) Jensen, A. A.; Plath, N.; Pedersen, M. H. F.; Isberg, V.; Krall, J.; Wellendorph, P.; Stensbol, T. B.; Gloriam, D. E.; Krogsgaard-Larsen, P.; Frolund, B. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 1211.
- [14] (a) Jiang, H.; Zhang, M.; Zhang, L.; Chen, Y.; Zhu, N.; Song, L.; Deng, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 2399 (in Chinese).
(蒋海芳, 张敏, 张丽, 陈雅丽, 朱宁, 宋力平, 邓红梅, 有机化学, **2017**, *37*, 2399.)
(b) Hou, J.; Zhang, X.; Yu, W.; Chang, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, *38*, 3236 (in Chinese).
(侯娇, 张新婷, 于文全, 常俊标, 有机化学, **2018**, *38*, 3236.)
(c) Li, J.; Huang, R.; Li, C.; Lin, S.; Wu, W.; Jiang, H. *Chem.-Asian J.* **2019**, *14*, 2309.
- (d) Li, J.; Wu, Y.; Hu, M.; Li, C.; Li, M.; He, D.; Jiang, H. *Green Chem.* **2019**, *21*, 4084.
(e) Li, J.; Yu, J.; Xiong, W.; Tang, H.; Hu, M.; Wu, W.; Jiang, H. *Green Chem.* **2019**, *22*, 465.
(f) Li, J.; Yang, S.; Wu, W.; Jiang, H. *Chem.-Asian J.* **2019**, *14*, 4114.
(g) Li, J.; Lin, S.; Huang, R.; Li, C.; Yang, S. *J. Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 1417 (in Chinese).
(李建晓, 林邵, 黄瑞康, 李灿, 杨少容, 有机化学, **2019**, *39*, 1417.)
(h) Chen, Y.; Li, L.; He, X.; Li, Z. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 9098.
(i) Abdukader, A.; Sun, Y.; Zhang, Z.; Liu, C. *Catal. Commun.* **2018**, *105*, 43.
(j) Sun, Y.; Abdukader, A.; Zhang, H.; Yang, W.; Liu, C. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 55786.
- [15] (a) McGlacken, G. P.; Bateman, L. M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2447.
(b) Ashenhurst, J. A. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 540.
(c) Yeung, C. S.; Dong, V. M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1215.
- [16] (a) Sun, C.-L.; Li, B.-J.; Shi, Z.-J. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1293.
(b) Speranca, A.; Godoi, B.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1630.
(c) Liu, D.; Tang, S.; Yi, H.; Liu, C.; Qi, X.-T.; Lan, Y.; Lei, A.-W. *Chem.-Eur. J.* **2014**, *20*, 15605.
(d) Hu, M.; Guo, L.-Y.; Han, Y.; Tan, F.-L.; Song, R.-J.; Li, J.-H. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 6081.
- [17] (a) Abdukader, A.; Xue, Q.-C.; Lin, A.-J.; Zhang, M.; Cheng, Y.-X.; Zhu, C.-J. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5898.
(b) Abdukader, A.; Jin, H.-M.; Cheng, Y.-X.; Zhu, C.-J. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4172.
- [18] (a) Zhang, W.-X.; Xie, J.-Y.; Rao, B.; Luo, M.-M. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3504.
(b) Guo, L.-N.; Wang, S.; Duan, X.-H.; Zhou, S.-L. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 4803.
(c) Kimura, N.; Kochi, T.; Kakiuchi, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 14849.
(d) Huang, L.-S.; Han, D.-Y.; Xu, D.-Z. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 4016.

(Zhao, C.)