一种新的 1,3,4-噻二嗪类化合物的合成方法

曹雪丽^a 郭晓^{*,b}^(a) 泰山学院化学化工学院 山东泰安 271000^(b) 山东京卫制药有限公司 山东泰安 271000

摘要 报道了一种高效合成 1,3,4-噻二嗪类化合物的新方法. 以含不同取代基的 α -氯代脒和 2,5-二羟基-1,4-二噻烷为原料, 合成了 13 个化合物, 除 (*E*)-4-苯基-2-苯乙烯-5,6-二氢-4*H*-1,3,4-噻二嗪-5-醇(**3m**)外, 其余化合物收率均在 82% 以上. 此外, 对反应可能的机理进行了探讨. 该方法操作简单, 反应条件温和, 对环境友好, 产率高, 并且底物普适性好, 为 1,3,4-噻二嗪类化合物的合成提供了一种新途径.

关键词 α -氯代脒; 1,3,4-噻二嗪; 合成

A New Method for the Synthesis of 1,3,4-Thiadiazine Derivatives

Cao, Xueli^a Guo, Xiao^{*,b}^(a) College of Chemistry and Chemical Engineering, Taishan University, Taian, Shandong 271000^(b) Jewim Pharmaceutical (Shandong) Co., Ltd, Taian, Shandong 271000

Abstract An efficient method for the preparation of 1,3,4-thiadiazine derivatives has been reported. With 2,5-dihydroxy-1,4-dithiane and α -chloroindole containing different substituents, 13 compounds were synthesized. The yields of the compounds were above 82% except (*E*)-4-phenyl-2-styryl-5,6-dihydro-4*H*-1,3,4-thiadiazin-5-ol (**3m**). Furthermore, the proposed reaction mechanism was discussed. The developed method features simple operation, mild reaction condition, environmentally friendly, high yield and a broad range of substrate applicability. It provides a new way for the synthesis of 1,3,4-thiadiazine derivatives.

Keywords α -chloroindole; 1,3,4-thiadiazine; synthesis

探索杂环化合物的合成及生物活性是有机化学中最具生命力的研究方向之一. 含氮、硫类杂环化合物, 具有杀虫、杀菌、除草、抗病毒、消炎和抗肿瘤等生物活性, 尤其是噻二嗪作为其中一类同时含有氮和硫的六元芳杂环化合物, 在医药、农药等众多领域有着广泛的应用, 如氯苯甲噻二嗪在临床上用于高血压急症静脉注射治疗^[1]. 噻二嗪衍生物还具有抗植物病原菌的活性, 有望被开发成新型农药^[2]. 此外, 有报道称可以将噻二嗪和上市药物如抗生素、抗病毒、抗真菌及抗肿瘤药物结合, 做成前体药物, 以达到更好的疗效^[3]. 研究发现, 噻二嗪中的 1,3,4-噻二嗪类衍生物具有止痛、消炎、抗菌、抗肿瘤、调节植物生长、杀虫和抗病毒等生物活性^[4~7], 从而引起了人们的研究兴趣. 其中, 三唑并 1,3,4-噻二嗪类化合物因其优异的抗菌、抗病毒以及杀

虫作用而被广泛报道^[8]. Kumar 等^[9]发现 1,3,4-噻二嗪类化合物可以选择性抑制 DYRK1A 激酶, 该激酶和神经系统疾病、肿瘤以及糖尿病的治疗有密切关系. Yang 等^[10]将酞丁安和其 α -溴代酮衍生物在碱性条件下环合, 得到的酞丁安 1,3,4-噻二嗪衍生物, 既保留了酞丁安的抗疱疹病毒活性, 又改善了酞丁安(TDA)制剂的缺陷. 总之, 作为一个优异的合成砌块, 噻二嗪在众多抗细菌、抗真菌、抗高血压以及抗肿瘤药物开发中起着至关重要的作用.

1,3,4-噻二嗪类化合物的合成报道很多, 其中, 最常用的方法是硫代甲胍衍生物和 α -卤代酮环合^[9~12], 如图 1A 所示. 该方法往往需要先合成硫取代的脒类化合物, 用到的试剂较昂贵, 而且反应产生的副产物不利于环境保护, 不适合规模化的大量生产. Abdel-Rahman

* Corresponding author. E-mail: guoxiao@zju.edu.cn

Received August 3, 2019; revised October 24, 2019; published online December 2, 2019.

Project supported by the Research Foundation for Talented Scholars of Taishan University (No. 5002353).

泰山学院引进人才科研启动基金(No. 5002353)资助项目.

等^[13]在此基础上, 用 1,2-二溴乙烷与硫代甲胍发生环合反应, 生成了一类新型 1,3,4-噻二嗪类化合物, 如图 1B 所示。但该方法需在强碱条件下加热回流, 且只能生成单一取代的 1,3,4-噻二嗪类化合物, 通用性较小。Trepniet 等^[14]以 β -巯基肼和原甲酸三甲酯为原料合成了一系列 1,3,4-噻二嗪类化合物, 合成路线如图 1C 所示, 但是该反应需要在 185 °C 条件下反应, 条件较为苛刻, 因而限制了其应用。

图 1 现有的 1,3,4-噻二嗪类化合物的合成方法

Figure 1 Existing methods for synthesizing of 1,3,4-thiadiazine derivatives

综上所述, 尽管 1,3,4-噻二嗪类化合物的合成报道较多, 但是目前已知的合成方法仍然存在许多问题, 比如原料不易获得, 使用的催化剂毒性较大, 产品收率低, 对于不同的官能团适应性差以及反应条件严苛等。因此, 亟待开发一种可以解决上述问题的新型的 1,3,4-噻二嗪类化合物的制备方法。

本文将报道一种 α -氯代脒与 2,5-二羟基-1,4-二噻烷在碱性条件下直接关环生成 1,3,4-噻二嗪类化合物的新方法(Eq. 1)。该方法可以高效地制备 1,3,4-噻二嗪类化合物, 并且具有操作简单、对环境友好、收率高、底物普适性好等优点, 为以该类化合物为砌块构建类药性化合物库提供了研究基础^[15]。

1 结果与讨论

1.1 反应条件的优化

以 N -苯基氯代苯脒(**1a**)为模板反应底物, 对相应条件进行探索(表 1)。首先, 以二氯甲烷(DCM)为溶剂, 1.0 equiv. 的 **1a** 与 1.5 equiv. 的 2,5-二羟基-1,4-二噻烷(**2a**)以及 1.0 equiv. 的三乙胺(Et_3N)在室温下搅拌过夜, 以 91% 的收率得到目标产物 **3a**(表 1, Entry 1)。当三乙胺的用量增加到 2.0 equiv. 时, 产率有微弱提高(表 1, Entry 2)。继

续增加三乙胺的用量至 3.0 equiv. 时, 产率没有明显变化(表 1, Entry 3)。随后, 分别考察了无机碱和其它有机碱对反应的影响, 结果显示碱在该反应中有着非常重要的作用, 使用三乙胺效果最好, 无机强碱(NaOH)次之, 而使用无机弱碱碳酸钾(K_2CO_3)、碳酸铯(Cs_2CO_3)以及有机碱 1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯(DBU)收率明显下降(表 1, Entries 4~9)。为进一步优化反应条件, 尝试了不同的反应溶剂如甲醇(MeOH)、 N,N -二甲基甲酰胺(DMF)、乙腈(CH_3CN)和水(H_2O), 发现在二氯甲烷中反应收率最高(表 1, Entries 10~13)。此外, 温度筛选的结果显示, 室温(25 °C)为反应的最佳温度, 温度降低收率明显下降, 温度升高收率无明显提高(表 1, Entries 14~15)。综合以上实验结果, 确定最佳反应条件是: 二氯甲烷作溶剂, 1.0 equiv. 的 α -氯代脒, 1.5 equiv. 的 2,5-二羟基-1,4-二噻烷与 2.0 equiv. 的三乙胺在室温(25 °C)条件下反应, 以 95% 的收率得到目标化合物(表 1, Entry 2)。

表 1 反应条件的优化^a

Table 1 Optimization of reaction conditions

Entry	Base (equiv.)	Solvent	$t/^\circ\text{C}$	Yield ^b /%
1	Et_3N (1)	DCM	25	91
2	Et_3N (2)	DCM	25	95 (91) ^c
3	Et_3N (3)	DCM	25	95
4	K_2CO_3 (2)	DCM	25	72
5	Cs_2CO_3 (2)	DCM	25	75
6	NaOH (2)	DCM	25	92
7	NaH (2)	DCM	25	83
8	NaOMe (2)	DCM	25	88
9	DBU (2)	DCM	25	78
10	Et_3N (2)	MeOH	25	88
11	Et_3N (2)	DMF	25	80
12	Et_3N (2)	CH_3CN	25	82
13	Et_3N (2)	H_2O	25	Trace
14	Et_3N (2)	DCM	0	35
15	Et_3N (2)	DCM	40	95

^a Reaction conditions: **1a** (0.10 mmol), **2a** (0.15 mmol), base (0.2 mmol), solvent 3 mL, reaction time 8 h; ^b The conversion rate was tested by HPLC. The disappearance of **1a** was considered as the end of the reaction; ^c Isolated yields.

1.2 反应底物的拓展

在获得最优反应条件之后, 对反应底物的适用范围进行了研究(表 2)。主要考察了 α -氯代脒 R^1 , R^2 不同取代基对反应的耐受度。如表 2 所示, α -氯代脒的 R^1 和 R^2 位

置对含供电子和吸电子等不同取代基的芳基都有很好的适用性(表 2, Entries 2~9). 由于位阻效应的关系, R^1 为间溴苯基的产物比 R^1 是对溴苯基的产物的产率明显降低(表 2, Entries 2, 5). 当 R^1 为芳杂环时该方法也适用(表 2, Entries 10, 11). 此外, R^1 除芳基外, 对部分烷基也有一定的耐受性(表 2, Entry 12). 然而, R^1 为肉桂基的产物比 R^1 为直链烷基和芳基的产物的收率明显低很多(表 2, Entries 1, 12, 13).

表 2 反应底物的拓展^a
Table 2 Research of substrate scope

Entry	R^1	R^2	Product	Yield ^b /%
1			3a	91
2			3b	93
3			3c	89
4			3d	90
5			3e	85
6			3f	82
7			3g	86
8			3h	89
9			3i	92
10			3j	87
11			3k	85
12			3l	88
13			3m	61

^a Reaction conditions: **1** (1.0 mmol, 1.0 equiv.), **2a** (1.5 mmol, 1.5 equiv.), Et_3N (2.0 mmol, 2.0 equiv.), DCM (3 mL); ^b Isolated yields.

1.3 可能的反应机理

通过实验结果分析, 提出了 Scheme 1 所示反应机理(图 3). 在碱性条件下, 巯基乙醛二聚体 2,5-二羟基-1,4-二噻烷分解生成巯基乙醛, α -氯代脒伴随氯化氢的离去形成了 1,3-偶极体, 随后进攻巯基乙醛的巯基亲核中心及醛基亲电中心, 通过两个分子间的环合反应得到了目标产物^[16,17].

图 3 可能的反应机理
Figure 3 Proposed reaction mechanism

2 结论

本文以简单易得的 α -氯代脒和 2,5-二羟基-1,4-二噻烷为原料发展了一条新颖的、温和的多取代噻二嗪衍生物的合成方法. 使用本方法在室温下经过简单地搅拌即可高效地合成 1,3,4-噻二嗪类化合物. 和以前的方法相比, 具有操作简便、收率高、底物范围广、取代基变化多样等优点. 该方法有望成为药物化学领域里一个构建含 1,3,4-噻二嗪母核的类药性化合物库的高效、实用的简便合成方法.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

核磁共振用 500 MHz 核磁共振仪(Bruker AV 500)测定, 以 CDCl_3 为溶剂, TMS 为内标; 高分辨液质联用仪 LC-HRMS (Agilent 6224 TOF LC/MS). 实验所用试剂均为市售化学纯或分析纯, 按照《溶剂手册》上的方法进行预处理后使用.

3.2 α -氯代脒的合成

以(Z)-N'-苯基氯代苯脒(**1a**)为例^[17,18], 在 250 mL 圆底烧瓶中加入 N-氯代琥珀酰亚胺(10 mmol, 1.5 equiv.), 氮气保护下加入干燥的二氯甲烷 70 mL. 冰浴搅拌, 用注射器加入二甲基硫醚 1.1 g (15 mmol, 3.0 equiv.), 反应体系中立刻有白色沉淀产生. 继续搅拌 5 min 后冷却至 -40°C , 然后用注射器加入苯甲醛苯脒 1.2 g (6 mmol, 1.0 equiv.)的二氯甲烷溶液 30 mL, 薄层层析色谱(TLC)监测反应终点. 反应结束后, 将体系置于冰水浴中继续

反应 1 h, 再用冰水淬灭. 淬灭后的反应液用二氯甲烷 (25 mL×3) 萃取. 有机相用饱和食盐水 (25 mL×2) 洗涤. 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干后经柱层析快速分离得到 (Z)-N'-苯基氯代苯胺 0.80 g, 白色固体, 收率 58%. m.p. 128~129 °C (lit.^[17] 129~131 °C); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 8.07 (s, 1H), 7.96 (d, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.47~7.32 (m, 5H), 7.22 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 6.98 (t, *J*=7.3 Hz, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 143.37, 134.47, 129.41, 129.22, 128.42, 126.43, 124.70, 121.19, 113.45.

3.3 1,3,4-噻二嗪类化合物的合成

以 2,4-二苯基-5,6-二氢-4*H*-1,3,4-噻二嗪-5-醇 (**3a**) 为例, 将 (Z)-N'-苯基氯代苯胺 (**1a**) (1.0 mmol, 1.0 equiv.), 2,5-二羟基-1,4-二噻烷 (1.5 mmol, 1.5 equiv.) 和三乙胺 (2.0 mmol, 2.0 equiv.) 溶于 3 mL 二氯甲烷, 在室温下搅拌 8 h, TLC 监测反应结束后, 体系中加水 5 mL, 用二氯甲烷萃取三次, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后浓缩旋干, 硅胶柱层析分离 [*V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯)=5:1] 得到 257 mg 2,4-二苯基-5,6-二氢-4*H*-1,3,4-噻二嗪-5-醇 (**3a**), 白色固体, 产率 91%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.90 (dd, *J*=5.3, 3.4 Hz, 2H), 7.52 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.44~7.37 (m, 5H), 7.06 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 5.78~5.71 (m, 1H), 3.29 (dd, *J*=12.7, 3.5 Hz, 1H), 3.23 (d, *J*=11.3 Hz, 1H), 3.13 (dd, *J*=12.7, 1.7 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 146.33, 137.34, 131.77, 129.16, 129.04, 128.47, 125.66, 122.07, 115.86, 70.34, 30.18; HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₁₅N₂O [M+H]⁺ 271.0900, found 271.0906.

2-(4-溴苯基)-4-苯基-5,6-二氢-4*H*-1,3,4-噻二嗪-5-醇 (**3b**): 323 mg, 收率 93%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.74 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.49 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.39 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.07 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 5.73 (d, *J*=11.1 Hz, 1H), 3.28 (dd, *J*=12.7, 3.3 Hz, 1H), 3.20 (d, *J*=11.2 Hz, 1H), 3.11 (d, *J*=12.7 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 146.21, 136.29, 131.56, 130.62, 129.20, 127.07, 123.13, 122.33, 115.97, 70.38, 30.05. HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₁₄BrN₂O [M+H]⁺ 349.0005, found 349.0007.

2-(4-氯苯基)-4-苯基-5,6-二氢-4*H*-1,3,4-噻二嗪-5-醇 (**3c**): 271 mg, 收率 89%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.87~7.76 (m, 2H), 7.50 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.44~7.31 (m, 4H), 7.07 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 5.74 (ddd, *J*=11.2, 3.4, 1.7 Hz, 1H), 3.29 (dd, *J*=12.8, 3.5 Hz, 1H), 3.19 (d, *J*=11.2 Hz, 1H), 3.12 (dd, *J*=12.7, 1.7 Hz, 1H); ¹³C NMR

(125 MHz, CDCl₃) δ: 146.20, 135.81, 134.84, 130.53, 129.20, 128.63, 126.81, 122.30, 115.94, 70.36, 30.09; HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₁₄ClN₂O [M+H]⁺ 305.0510, found 305.0506.

2-(4-硝基苯基)-4-苯基-5,6-二氢-4*H*-1,3,4-噻二嗪-5-醇 (**3d**): 283 mg, 收率 90%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.30~8.22 (m, 2H), 8.07~7.99 (m, 2H), 7.52 (dd, *J*=8.7, 0.9 Hz, 2H), 7.46~7.38 (m, 2H), 7.12 (dd, *J*=10.5, 4.1 Hz, 1H), 5.77 (ddd, *J*=11.2, 3.4, 1.7 Hz, 1H), 3.34 (dt, *J*=12.6, 6.3 Hz, 1H), 3.21 (d, *J*=11.3 Hz, 1H), 3.13 (dd, *J*=12.8, 1.7 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 147.60, 145.97, 143.11, 129.30, 128.92, 125.92, 123.77, 123.05, 116.36, 70.67, 29.76; HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₁₄N₃O₃S [M+H]⁺ 316.0750, found 316.0757.

2-(3-溴苯基)-4-苯基-5,6-二氢-4*H*-1,3,4-噻二嗪-5-醇 (**3e**): 296 mg, 收率 85%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.03 (s, 1H), 7.80 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=8.0 Hz, 3H), 7.40 (t, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.28 (dd, *J*=9.4, 6.4 Hz, 1H), 7.09 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 5.76~5.67 (m, 1H), 3.26 (dd, *J*=9.8, 2.6 Hz, 1H), 3.24 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 3.09 (dd, *J*=12.7, 1.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 146.17, 139.34, 131.80, 130.12, 129.92, 129.23, 128.53, 124.20, 122.76, 122.44, 116.07, 70.49, 30.00; HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₁₄BrN₂O [M+H]⁺ 349.0005, found 349.0015.

2-(4-甲氧基苯基)-4-苯基-5,6-二氢-4*H*-1,3,4-噻二嗪-5-醇 (**3f**): 246 mg, 收率 82%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.85~7.80 (m, 2H), 7.50 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.38 (dd, *J*=10.7, 5.3 Hz, 2H), 7.04 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 6.97~6.94 (m, 2H), 5.76~5.71 (m, 1H), 3.99~3.98 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.27 (dd, *J*=12.7, 3.5 Hz, 1H), 3.20 (d, *J*=11.2 Hz, 1H), 3.14 (dd, *J*=12.7, 1.7 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 160.45, 146.42, 131.83, 130.18, 129.12, 127.07, 121.81, 115.72, 113.83, 70.28, 55.41, 30.42; HRMS (ESI) calcd for C₁₆H₁₇N₂S₂O [M+H]⁺ 301.1005, found 301.1015.

4-(4-氯苯基)-2-苯基-5,6-二氢-4*H*-1,3,4-噻二嗪-5-醇 (**3g**): 261 mg, 收率 86%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.90~7.85 (m, 2H), 7.46~7.39 (m, 5H), 7.35~7.30 (m, 2H), 5.67 (d, *J*=9.7 Hz, 1H), 3.27 (dd, *J*=12.8, 3.5 Hz, 1H), 3.24 (d, *J*=11.3 Hz, 1H), 3.13 (dd, *J*=12.8, 1.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 144.95, 137.12, 132.71, 129.25, 129.02, 128.51, 127.09, 125.69, 117.02, 70.43, 30.22. HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₁₄ClN₂O [M+H]⁺ 305.0510, found 305.0510.

4-(4-溴苯基)-2-苯基-5,6-二氢-4*H*-1,3,4-噻二嗪-5-醇(**3h**): 310 mg, 收率 89%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.90~7.81 (m, 2H), 7.50~7.36 (m, 7H), 5.67 (ddd, $J=11.4, 3.1, 1.6$ Hz, 1H), 3.27 (dd, $J=12.8, 3.5$ Hz, 1H), 3.22 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.13 (dd, $J=12.8, 1.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 145.39, 137.10, 132.83, 131.94, 129.28, 128.52, 125.71, 117.40, 114.58, 70.37, 30.23; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{BrN}_2\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 349.0005, found 349.0011.

4-(4-甲氧基苯基)-2-苯基-5,6-二氢-4*H*-1,3,4-噻二嗪-5-醇(**3i**): 310 mg, 收率 92%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.84~7.75 (m, 2H), 7.43~7.34 (m, 4H), 7.00 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J=8.8, 2.8$ Hz, 1H), 5.37 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.67 (dd, $J=12.2, 1.8$ Hz, 1H), 3.28 (dd, $J=12.2, 3.8$ Hz, 1H), 3.19 (d, $J=9.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 158.10, 137.87, 137.16, 134.32, 129.29, 129.09, 128.82, 128.37, 125.37, 115.09, 113.62, 70.54, 55.80, 31.27; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 301.1005, found 301.1008.

2-(呋喃-2-基)-4-苯基-5,6-二氢-4*H*-1,3,4-噻二嗪-5-醇(**3j**): 226 mg, 收率 87%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.50 (ddd, $J=9.6, 5.1, 0.7$ Hz, 3H), 7.40~7.36 (m, 2H), 7.09~7.03 (m, 1H), 6.74 (dd, $J=3.4, 0.7$ Hz, 1H), 6.50 (dd, $J=3.4, 1.8$ Hz, 1H), 5.73 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 3.25 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 3.23 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 3.15 (d, $J=12.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 150.47, 146.10, 143.19, 129.18, 124.12, 122.28, 116.02, 111.55, 108.14, 70.87, 30.01; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 261.0692, found 261.0690.

4-苯基-2-(吡啶-3-基)-5,6-二氢-4*H*-1,3,4-噻二嗪-5-醇(**3k**): 203 mg, 收率 85%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.91 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.37 (dd, $J=4.8, 1.5$ Hz, 1H), 8.05~7.87 (m, 1H), 7.52~7.45 (m, 2H), 7.36 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.19 (dd, $J=7.9, 4.9$ Hz, 1H), 7.05 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 5.78 (dd, $J=3.2, 1.6$ Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 3.29 (dd, $J=12.7, 3.3$ Hz, 1H), 3.10 (dd, $J=12.7, 1.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 148.92, 146.54, 146.13, 133.20, 132.75, 129.39, 129.18, 123.16, 122.19, 115.80, 70.24, 30.13; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 272.0852, found 272.0856.

4-苯基-2-丙基-5,6-二氢-4*H*-1,3,4-噻二嗪-5-醇(**3l**): 208 mg, 收率 88%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.40~7.27 (m, 4H), 7.01 (dd, $J=9.6, 4.3$ Hz, 1H), 5.69~5.56 (m, 1H), 3.22~3.08 (m, 3H), 2.50~2.32 (m, 2H), 1.82~

1.69 (m, 2H), 1.06~0.98 (m, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 146.52, 136.21, 129.10, 121.59, 115.79, 69.32, 41.35, 30.34, 20.72, 13.63; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 237.1056, found 237.1066.

(*E*)-4-苯基-2-苯乙烯-5,6-二氢-4*H*-1,3,4-噻二嗪-5-醇(**3m**): 181 mg, 收率 61%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.54~7.47 (m, 4H), 7.38 (dd, $J=11.8, 4.3$ Hz, 4H), 7.32~7.29 (m, 1H), 7.07 (dd, $J=10.5, 4.1$ Hz, 1H), 7.02 (s, 2H), 5.70 (ddd, $J=11.4, 3.4, 1.7$ Hz, 1H), 3.27 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.22 (dd, $J=12.8, 3.5$ Hz, 1H), 3.08 (dd, $J=12.8, 1.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 146.07, 136.37, 132.69, 131.06, 129.15, 128.78, 128.20, 127.97, 126.82, 122.40, 116.12, 71.03, 29.67; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 297.1056, found 297.1050.

辅助材料(Supporting Information) 目标化合物 **3a**~**3m** 的核磁共振氢谱和碳谱谱图。这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载。

References

- [1] Weser, J. K. *New Engl. J. Med.* **1976**, *294*, 1271.
- [2] Wang, X.-B.; Fu, X.-C.; Chen, M.; Wang, A.; Yan, J.-H.; Mei, Y.-D.; Wang, M.-Q.; Yang, C.-L. *Chin. Chem. Lett.* **2019**, *30*, 1419.
- [3] Arshad, N.; Hashim, J.; Irfanullah; Minhas, M. A.; Aslam, J.; Ashraf, T.; Hamid, S. Z.; Iqbal, T.; Javed, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 3251.
- [4] Sakata, M.; Shirakawa, Y.; Kaaiata, N.; Hiroshino, Y. S.; Jie, O. Y. *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, *37*, 269.
- [5] Mohan, J.; Kataria, S. *Indian J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *9*, 143.
- [6] Yelamaggad, C. V.; Hiremath, U. S.; Badami, B. V. *Indian J. Chem., Sect. B* **1994**, *33*, 707.
- [7] Singly S. P.; Naithani, R.; Aggarwal, R.; Prakash, O. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 3133.
- [8] Holla, B. S.; Akberali, P. M.; Shivananda, M. K. *Farmaco* **2001**, *56*, 919.
- [9] Kumar, K.; Ung, P. M. U.; Wang, P.; Wang, H.; Li, H. -L.; Andrews, M. K.; Stewart, A. F.; Schlessinger, A.; DeVita, R. J. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *157*, 1005.
- [10] Yang, Y.-J.; Feng, Z.-M.; Jiang, J.-S.; Yang, Y.-N.; Pan, X.-D.; Zhang, P.-C. *Chem. Pharm. Bull.* **2011**, *59*, 1016.
- [11] Matsubara, Y.; Yamada, S.; Yoshihara, M.; Maeshima, T. *Phosphorus, Sulfur Relat. Elem.* **1985**, *22*, 41.
- [12] Gudala, S.; Ambati, S. R.; Sharma, A.; Patel, J. L.; Vedula, R. R.; Penta, S. J. *Chin. Chem. Soc-Taipei* **2019**, *66*, 231.
- [13] Abdel-Rahman, T. M. *Phosphorus, Sulfur* **2006**, *181*, 1737.
- [14] Trepanier, D. L.; Krieger, P. E. *J. Heterocycl. Chem.* **1967**, *4*, 254.
- [15] Guo, X.; Liu, S.; Chen, Q.-S.; Yu, Y.-P. *CN 104844538A*, **2015**.
- [16] Utecht-Jarzynska, G.; Michalak, A.; Banás, J.; Mlostón, G.; Jasinski M. *J. Fluorine Chem.* **2019**, *222*~223, 8.
- [17] Patel, H. V.; Vyas, K. A.; Pandey, S. P.; Fernandes, P. S. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 661.
- [18] Wang, G.; Liu, X.-H.; Huang, T. -Y.; Kuang, Y.-L.; Lin, L.-L.; Feng, X.-M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 76.

(Cheng, F.)