磺酰肼和二硫缩烯酮区域选择性环化反应合成 3-烷硫基取代吡唑

李 毅 万结平*

(江西师范大学化学化工学院 南昌 330022)

摘要 以磺酰肼和二硫缩烯酮为起始物,在廉价易得的硫酸氢钠作为催化剂条件下,建立了二者之间区域选择性环化合成 3-烷硫基取代的吡唑类化合物的方法.在 1,4-二氧六环作为介质和 80 °C 加热条件下进行,高效合成了一系列 *N*-磺酰基结构的 3-烷硫基吡唑化合物.

关键词 二硫缩烯酮;磺酰肼;环化;区域选择性;3-烷硫基吡唑

Synthesis of 3-Alkylthiol Pyrazoles via Regioselective Annulation Reactions of Sulfonyl Hydrazines and Ketene Dithioacetals

Li, Yi Wan, Jieping*

(College of Chemistry and Chemical Engineering, Jiangxi Normal University, Nanchang 330022)

Abstract By using sulfonyl hydrazines and ketene dithioacetals as starting materials, the regioselective annulation providing 3-alkylthiolated pyrazoles has been realized in the low cost and easily available NaHSO₄ catalyst. The reactions were realized in 1,4-dioxane medium and 80 °C heating, whereby a series of 3-alkylthiol pyrazoles possessing *N*-sulfonyl structure have been efficiently synthesized.

Keywords ketene dithioacetal; sulfonyl hydrazine; annulation; regioselectivity; 3-alkylthiopyrazole

吡唑是最常见的芳杂环结构之一,在化学、材料、医药等多个制造和研究领域具有广泛且重要的应用.例如,吡唑结构作为高效导向基团可以辅助过渡金属催化实现多种碳-氢键活化反应^[1],还可以通过结构中的螯合位点和金属离子形成结构多样、潜在功能丰富的有机金属复合物^[2].此外,吡唑环在功能材料分子中也常作为关键结构存在^[3].更重要的是,许多以吡唑为主体结构的有机小分子具有丰富多样的生物药物活性,对于药物的研发和功效改进均具有重要意义.例如,许多吡唑的衍生物在抗癌、抗菌、抗美洲锥虫病、抗炎、除草以及杀虫等方面展示了高度多样的生物药物活性^[4].因此,对于吡唑类化合物,尤其是结构多样性的吡唑类化合物的合成也成为有机合成化学研究的重要课题^[5].

对于常规的吡唑类化合物,可通过一些经典方法如肼和 1,3-二酮类化合物的缩合环化实现^[6].在此基础上,多种不同的合成方法如烯胺酮和肼环化串联反

应^[7]、基于 N—N 键构建的多组分反应^[8]、贫电子烯/炔衍生物参与的吡唑环化反应^[9]、重氮作为双氮杂片段供体的环化反应^[10]、活泼亚甲基-醛缩合以及肼环化串联反应^[11]、过渡金属催化的交叉偶联串联反应^[12]和醛胺/酮胺参与的反应^[13]等先后被发展并用于含不同次级结构的吡唑类化合物合成.然而,由于吡唑类化合物重要的已知和潜在应用前景,发展可用于合成具有新型官能结构的吡唑类化合物的方法仍然是有机合成研究的重点课题之一.例如,含有杂原子结构侧链取代的杂环化合物因其在发现活性先导化合物及其它功能分子方面的优势,近期成为有机合成研究的热点课题^[14-15].基于我们小组前期在杂侧链杂环化合物合成方面的结果^[7a-7b,15a-15e],我们设想可以通过利用常见的二硫缩烯酮作为底物^[16],通过其中一个烯基碳-硫键断裂环化,同时另一硫官能团保留的反应模式直接实现含硫侧链的吡唑合成.值得一提的是,IIa 和 Junjappa 等^[17]在早期

* Corresponding author. E-mail: wanjieping@jxnu.edu.cn

Received May 10, 2020; revised June 16, 2020; published online July 15, 2020.

Dedicated to the 40th anniversary of Chinese Journal of Organic Chemistry

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21861019).

国家自然科学基金(No. 21861019)资助项目.

曾研究过二硫缩烯酮和芳基肼在等物质的量叔丁醇钾促进下的反应, 通过在叔丁醇中回流可得到 5-甲硫基吡唑(Scheme 1, A). 而本研究工作, 通过筛选的催化条件, 以催化量的 KHSO_4 在二氧六环介质中, 加热二硫缩烯酮和磺酰肼, 以不同的区域选择性实现了 3-烷硫基吡唑类化合物的合成(Scheme 1, B).

(A) Previous

(B) This work

图式 1 5-甲硫基和 3-烷硫基代吡唑类化合物的合成

Scheme 1 Synthesis of 5-methylthio- and 3-alkylthio-pyrazoles

1 结果与讨论

研究开始, 选择了二硫缩烯酮 **1a** 和对甲基苯磺酰肼(**2a**)作为起始物, 进行反应条件的筛选研究, 结果如表 1 所示. 首先, 采用 1,4-二氧六环作为介质, 反应温度为 65 °C 时对不同的酸如 KHSO_4 、草酸、氯化铁、氯化铜、溴化亚铜、三氟甲磺酸进行了筛选. 等物质的量的酸条件下的反应证实 KHSO_4 对生成产物 **3a** 的反应具有最好的效果(Entries 1~6, 表 1). 随后, 采用一系列具有不同极性的常见有机溶剂作为介质, 结果显示二氧六环是该反应的最优介质(Entries 7~11, 表 1). 接下来, 也考察了 KHSO_4 负载量对反应的影响, 结果显示仅需要 0.2 equiv. 的 KHSO_4 作为催化剂就可以获得和等物质的量添加时近似的结果(Entries 12~14, 表 1). 接下来, 对原料比例进行调整时, 发现以 **1a** 稍过量, 即在 1.2 倍物质的量时, 可获得和 1.5 倍物质的量 **1a** 以及等物质的量 KHSO_4 反应等等的产率(Entry 15, 表 1). 因此, 以此为基础, 对反应温度进行了优化, 在反应温度升高至 80 °C 时以优秀的产率获得了目标产物(Entries 16, 17, 表 1).

在优化反应条件的基础上, 对反应的适用范围进行了考察. 如表 2 所示, 采用不同的二硫缩烯酮类底物 **1** 以及磺酰肼 **2** 在优化条件下进行反应, 反应结果总体较好. 首先, 芳基结构上含有烷基、烷氧基、卤素等常见官能团以及无取代的苯基官能化二硫缩烯酮和对甲苯磺酰肼反应均可以良好到优秀的产率得到目标产物(**3a**~**3h**, 表 2). 此外, 萘基结构(**3i**, 表 2)以及双取代苯

表 1 反应条件优化^a

Table 1 Optimization of reaction conditions

Entry	Acid	Solvent	T/°C	Yield ^b /%
1	KHSO_4	Dioxane	65	78
2	$(\text{COOH})_2$	Dioxane	65	74
3	FeCl_3	Dioxane	65	36
4 ^c	CuCl_2	Dioxane	65	30
5	CuBr	Dioxane	65	48
6	TfOH	Dioxane	65	Trace
7	KHSO_4	DMF	65	nr
8	KHSO_4	DMSO	65	nr
9	KHSO_4	MeCN	65	75
10	KHSO_4	PhMe	65	44
11	KHSO_4	EtOH	65	Trace
12 ^d	KHSO_4	Dioxane	65	76
13 ^e	KHSO_4	Dioxane	65	74
14 ^f	KHSO_4	Dioxane	65	74
15 ^{f,g}	KHSO_4	Dioxane	65	78
16 ^{f,g}	KHSO_4	Dioxane	50	72
17 ^{f,g}	KHSO_4	Dioxane	80	86

^a General conditions: **1a** (0.3 mmol), **2a** (0.2 mmol), acid (0.2 mmol), in solvent (2 mL), stirred for 2 h. ^b Isolated yield. ^c $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ was used. ^d With 0.4 mmol of acid. ^e With 0.1 mmol of acid. ^f With 0.04 mmol of acid. ^g **1a** (0.2 mmol) and **2a** (0.24 mmol).

表 2 N-磺酰基-3-烷硫基吡唑类化合物的合成反应^{a,b}

Table 2 Synthesis of N-sulfonyl-3-alkylthiopyrazoles

^a Reaction conditions: **1** (0.2 mmol), **2** (0.24 mmol), KHSO_4 (0.04 mmol) in 1,4-dioxane (2 mL), stirred at 80 °C for 2 h. ^b Isolated yield.

基(**3j**, 表 2)结构的缩烯酮类化合物也对合成反应表现了良好的兼容性. 另一方面, 不同的磺酰肼底物, 包括芳基磺酰肼(**3k**~**3l**, 表 2)以及烷基磺酰肼(**3m**, **3o**, 表 2)均顺利用于该反应合成, 到了相应的吡唑产物. 更值得

一提的是,除了甲硫基结构的二硫缩烯酮,乙硫基结构的二硫缩烯酮也可以参与反应得到相应的产物(**3p**, **3q**, 表 2)。这些结果显示了该合成方法对不同类底物的高度兼容性。所有产物产率大体为良好到优秀,目前结果中取代基性质未表现出对反应结果的显著影响。而当采用烷基酮衍生的二硫缩烯酮($R^1=R^2=Me$)和 **2a** 反应时,未得到相应的吡唑产物。

有趣的是,当使用乙酰丙酮衍生的二硫缩烯酮 **4** 作为底物和对甲苯磺酰肼反应时,在标准条件下以优秀产率得到全取代的吡唑产物 **3r**,进一步证实了本方法在合成结构多样性烷基硫基吡唑类化合物方面的优势(Eq. 1)。此外,采用 1-苯基-1,3-丁二酮衍生的二硫缩烯酮作为底物进行反应时,因其结构中存在两个不同但均具有反应活性的酮羰基,反应得到的较为复杂的混合物。作为新型区域选择性合成方法,本研究所合成的所有吡唑产物均为新化合物,对代表性化合物 **3a** 的单晶衍射分析进一步确证了所合成产物的结构(图 1)^[18]。

图 1 产物 **3a** 的单晶结构(三分子共聚结构)

Figure 1 Single crystal structure of product **3a** (three commensal molecules)

根据实验结果,我们对可能的反应机理进行了推测。如 Scheme 2 所示,弱酸性的硫酸氢钾质子选择性和亲核性较强的硫位点作用,将二硫缩烯酮活化成为结构 **A**,经历异构化得到的结构 **B** 被磺酰肼中的末端氮进攻得到中间体 **C**。**C** 消除硫酚得到中间体 **D**,该中间体经历分子内氨基对羰基的亲核加成得到吡唑啉中间体 **E**,该中间体在酸催化下脱水得到吡唑啉离子 **F**。**F** 再通过分子内电子转移并释放出质子即得到目标产物 **3**。

图式 2 可能的反应机理

Scheme 2 Proposed reaction mechanism

2 结论

采用简单易得的二硫缩烯酮和磺酰肼为起始物,以廉价的硫酸氢钠作为催化剂实现了二者之间的吡唑环化反应,得到了 3-烷基硫基化的吡唑衍生物,结果展示了和文献生成 5-甲硫基吡唑不一样的区域选择性。此外,该区域选择性的方法在底物适用性上表现出独特的优势。不同类型的烷基二硫缩烯酮和芳基/烷基磺酰肼均可兼容于该催化方法,高效生成了结构多样性的烷基硫基吡唑产物。研究结果为新型硫侧链官能化的吡唑类化合物的合成提供了实用方法。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

本工作中合成吡唑的实验均在敞口条件下进行。本实验所使用二硫缩烯酮均为参考文献[18]以苯乙酮为原料所合成。此外,除对甲苯磺酰肼与苯基磺酰肼外的其它磺酰肼底物也参考文献[19]方法以磺酰氯与水合肼合成。其它化学试剂和溶剂均为商业购得,使用前未经再次处理。¹H NMR 和 ¹³C NMR 在 Bruker AVANCE 400 核磁共振仪在 CDCl₃ 溶剂中测试,化学位移以 TMS 为内标,¹H NMR 和 ¹³C NMR 测试频率分别为 400 和 100 MHz。高分辨质谱结果在配置了 TOF 离子源的质谱仪在 ESI 模式下测得。熔点通过 X-4A 熔点仪测试获得,测试前未经额外校正。

3.2 实验方法

在 25 mL 圆底烧瓶中加入二硫缩烯酮 **1** (0.2 mmol)、磺酰肼 **2** (0.24 mmol)以及硫酸氢钾(0.04 mmol),最后加入 2 mL 的 1,4-二氧六环。所得混合物在 80 °C 空气氛围下回流反应 2 h。待冷却至室温后,往烧瓶中加入 5 mL 的乙酸乙酯与 5 mL 的水。所得悬乳液以乙酸乙酯萃取

(8 mL×3)。萃取所得有机相合并后以无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液中的溶剂通过减压蒸馏除去。残余物通过硅胶柱色谱以石油醚和乙酸乙酯混合物($V:V=10:1$)淋洗提纯得到纯产物。

3-甲硫基-5-对甲基苯基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡唑(**3a**): 白色固体, m.p. 91.2~92.7 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.56 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=7.2$ Hz, 4H), 6.12 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.39 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 154.5, 150.3, 145.2, 139.7, 134.6, 129.7, 129.5, 128.5, 127.9, 126.3, 111.1, 21.7, 21.5, 14.2; ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 359.0882, found 359.0882.

3-甲硫基-5-苯基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡唑(**3b**): 白色固体, m.p. 105.3~106.7 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.56 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.48~7.38 (m, 5H), 7.22 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 6.16 (s, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.40 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 150.0, 145.2, 129.8, 129.6, 129.5, 129.2, 127.9, 127.8, 111.3, 21.7, 14.2; ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 345.0726, found 345.0726.

3-甲硫基-5-对甲氧基苯基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡唑(**3c**): 白色固体, m.p. 179.5~180.6 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.54 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.10 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 160.7, 154.5, 150.2, 145.1, 134.6, 131.2, 129.5, 127.9, 121.4, 113.3, 110.9, 55.3, 21.6, 14.2; HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 375.0832, found 375.0831.

3-甲硫基-5-对氟苯基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡唑(**3d**): 白色固体, m.p. 113.1~114.7 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.55 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.42~7.34 (m, 2H), 7.22 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.11 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.14 (s, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.40 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 163.52 (d, $J=249.8$ Hz), 154.4, 148.9, 145.4, 134.5, 131.7 (d, $J=8.5$ Hz), 129.6, 127.9, 125.2 (d, $J=3.5$ Hz), 115.0 (d, $J=22.0$ Hz), 111.3, 21.7, 14.2; ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 363.0632, found 363.0630.

3-甲硫基-5-对氯苯基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡唑(**3e**): 白色固体, m.p. 96.8~98.2 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.56 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.40 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 154.6, 148.8, 145.4, 135.8, 134.4, 131.1, 129.6,

128.2, 127.9, 127.6, 111.5, 21.7, 14.2; ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 379.0336, found 379.0336.

3-甲硫基-5-对溴苯基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡唑(**3f**): 白色固体, m.p. 103.6~105.1 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.57 (d, $J=2.4$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J=2.8$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.40 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 154.6, 148.8, 145.4, 134.5, 131.3, 131.1, 129.6, 128.1, 127.9, 124.1, 111.4, 21.7, 14.2; HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 422.9831, found 422.9831.

3-甲硫基-5-间甲基苯基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡唑(**3g**): 白色固体, m.p. 79.2~80.9 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.57 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.33~7.27 (m, 2H), 7.24~7.17 (m, 4H), 6.13 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.40 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 154.2, 150.2, 145.2, 137.4, 134.7, 130.5, 130.3, 129.5, 129.1, 128.0, 127.7, 126.9, 111.1, 21.6, 21.3, 14.2; HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 359.0882, found 359.0881.

3-甲硫基-5-间氯苯基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡唑(**3h**): 白色固体, m.p. 107.2~109.1 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.61 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.46 (dt, $J=7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.36~7.33 (m, 2H), 7.27 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.19 (s, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.43 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 154.4, 148.2, 145.5, 134.4, 133.7, 130.9, 129.7, 129.6, 129.6, 129.1, 128.2, 127.9, 111.5, 21.7, 14.2; ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 379.0336, found 379.0335.

3-甲硫基-5-(β -萘基)-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡唑(**3i**): 白色固体, m.p. 126.9~128.4 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.91~7.81 (m, 4H), 7.58~7.52 (m, 5H), 7.19 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.24 (s, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 154.6, 150.2, 145.3, 134.6, 133.6, 132.4, 129.5, 129.0, 128.3, 128.0, 127.9, 127.4, 127.3, 127.1, 126.7, 126.6, 111.7, 21.7, 14.3; ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 395.0882, found 395.0882.

3-甲硫基-5-(3,4-二氯苯基)-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡唑(**3j**): 白色固体, m.p. 124.8~126.2 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.61 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.33~7.26 (m, 3H), 6.20 (s, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.44 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 154.6, 147.2, 145.7, 134.3, 134.0, 132.2, 131.3, 129.9, 129.7, 129.2, 129.1, 127.9, 111.6, 21.7, 14.2; ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

412.9947, found 412.9947.

3-甲硫基-5-对甲基苯基-1-苯磺酰基-1*H*-吡唑(**3k**): 白色固体, m.p. 81.9~83.2 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.71~7.66 (m, 2H), 7.57 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.45~7.40 (m, 2H), 7.29 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 6.13 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.43 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 154.7, 150.4, 139.8, 137.6, 134.0, 129.7, 128.8, 128.6, 127.9, 126.2, 111.2, 21.5, 14.2; ESI-HRMS calcd for C₁₇H₁₇N₂O₂S₂ [M+H]⁺ 345.0726, found 345.0725.

3-甲硫基-5-对甲基苯基-1-对甲氧基苯磺酰基-1*H*-吡唑(**3l**): 白色固体, m.p. 179.5~180.6 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.62 (d, *J*=9.2 Hz, 2H), 7.30 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.22 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 6.87 (d, *J*=9.2 Hz, 2H), 6.12 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.42 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 164.0, 154.2, 150.2, 139.6, 130.3, 129.7, 129.0, 128.5, 126.4, 114.0, 111.0, 55.7, 21.4, 14.2; HRMS calcd for C₁₈H₁₉N₂O₃S₂ [M+H]⁺ 375.0832, found 375.0831.

3-甲硫基-5-对甲基苯基-1-甲磺酰基-1*H*-吡唑(**3m**): 白色固体, m.p. 89.9~91.1 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.36 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.22 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.39 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 153.9, 149.7, 139.9, 129.5, 128.7, 125.8, 110.3, 41.7, 21.4, 14.2; ESI-HRMS calcd for C₁₂H₁₅N₂O₂S₂ [M+H]⁺ 283.0569, found 283.0569.

3-甲硫基-5-对甲基苯基-1-乙磺酰基-1*H*-吡唑(**3n**): 白色固体, m.p. 132.5~134.3 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.35 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.21 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 6.23 (s, 1H), 3.38 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.18 (t, *J*=7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 153.8, 150.5, 139.7, 129.6, 128.6, 125.9, 109.9, 49.2, 21.4, 14.3, 7.5; HRMS calcd for C₁₃H₁₇N₂O₂S₂ [M+H]⁺ 297.0726, found 297.0725.

3-甲硫基-5-对甲基苯基-1-苄基磺酰基-1*H*-吡唑(**3o**): 白色固体, m.p. 184.3~185.8 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.37 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.31~7.24 (m, 2H), 7.01 (d, *J*=8.0 Hz, 4H), 6.71 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 6.01 (s, 1H), 4.59 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.32 (s, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 154.0, 151.4, 139.3, 130.8, 129.3, 129.2, 128.8, 128.1, 126.7, 125.6, 109.6, 60.2, 21.4, 14.3; ESI-HRMS calcd for C₁₈H₁₉N₂O₂S₂ [M+H]⁺ 359.0882, found 359.0883.

3-乙硫基-5-苯基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡唑(**3p**): 白色固体, m.p. 122.0~123.9 °C; ¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ: 7.98 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.79 (dd, *J*=8.0, 1.6 Hz, 2H), 7.42~7.34 (m, 3H), 7.30 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 2.99 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.38 (t, *J*=7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 155.4, 145.5, 143.5, 134.6, 131.3, 129.8, 129.2, 128.6, 128.2, 126.3, 106.5, 28.8, 21.7, 13.5; HRMS calcd for C₁₈H₁₉N₂O₂S₂ [M+H]⁺ 359.0882, found 359.0882.

3-乙硫基-5-对氯苯基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡唑(**3q**): 白色固体, m.p. 139.8~141.7 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.55 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.42~7.32 (m, 4H), 7.22 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 3.08 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.32 (t, *J*=7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 153.6, 148.6, 145.5, 135.8, 134.5, 131.1, 129.6, 128.1, 127.9, 127.7, 112.2, 25.9, 21.7, 14.6; HRMS calcd for C₁₈H₁₈ClN₂O₂S₂ [M+H]⁺ 393.0493, found 393.0492.

3-甲硫基-5-甲基-4-乙酰基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡唑(**3r**): 白色固体, m.p. 106.8~108.0 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.88 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.42 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 186.8, 151.6, 146.1, 145.9, 134.61, 130.1, 128.0, 121.8, 21.7, 15.0, 12.6, 11.7; HRMS calcd for C₁₄H₁₇N₂O₃S₂ [M+H]⁺ 325.0675, found 325.0676.

辅助材料(Supporting Information) 所有产物的 ¹H NMR 和 ¹³C NMR 图谱及化合物 **3a** 的单晶测试。这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载。

References

- [1] (a) Gulia, N.; Daugulis, O. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 3630.
(b) Lee, W.-C. C.; Shen, Y.; Gutierrez, D. A.; Li, J. J. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2660.
(c) Boerth, J. A.; Hummel, J. R.; Ellman, J. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 12650.
- [2] (a) Olguin, J.; Brooker, S. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, *255*, 203.
(b) Bailey, W. D.; Luconi, L.; Tossin, A.; Yakhvarov, D.; Flowers, S. E.; Kaminsky, W.; Kemp, R. A.; Giambastiani, G.; Goldberg, K. I. *Organometallics* **2015**, *34*, 3998.
(c) Kuwata, S.; Ikariya, T. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 14290.
(d) Sinha, A. K.; Vigalok, A.; Rawat, V. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 796.
- [3] (a) Yin, P.; He, C.; Shreeve, J. M. *J. Mater. Chem. A* **2016**, *4*, 1514.
(b) Daling, I. L.; Kormanov, A. V.; Suponitsky, K. Y.; Muravyev, N. V.; Sheremetev, A. B. *Chem.-Asian J.* **2018**, *13*, 1165.
(c) Taydakov, I. V.; Akkuzina, A. A.; Avetisov, R. I.; Khomyakov, A. V.; Saifutayarov, R. R.; Avetisov, I. C. *J. Lumin.* **2016**, *177*, 31.
(d) Li, Y.; Chang, P.; Hu, J.; Chen, T.; Wang, B.; Wang, Y.; Wang, B. *Curr. Org. Chem.* **2018**, *24*, 1407.
- [4] (a) Yang, W.; Li, Y.; Ai, Y.; Obianom, O. N.; Guo, D.; Yang, H.; Sakamuru, S.; Xia, M.; Shu, Y.; Xue, F. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 11151.
(b) Ahmed, W.; Yan, X.; Hu, D.; Adnan, M.; Tang, R.-Y.; Cui, Z.-N.

- Bioorg. Med. Chem.* **2019**, 27, No. UNSP 115048.
- (c) Geng, R.; Zhao, Y.; Li, Y.; Liu, X.; Wang, M. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, 39, 3574 (in Chinese).
- (耿瑞, 赵宇, 李益豪, 刘鑫磊, 王明安, 有机化学, **2019**, 39, 3574.)
- (d) Monteiro, M. E.; Lechuga, G.; Lara, L. S.; Souto, B. A.; Vigano, M. G.; Bourguignon, S. C.; Calvet, C. M.; Oliveira, F. O. R.; Alves, C. R.; Souza-Silva, F.; Santos, M. S.; Pereira, M. C. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 182, 111610.
- (e) Fu, Q.; Cai, P.-P.; Cheng, L.; Zhong, L.-K.; Tan, C.-X.; Shen, Z.-H.; Han, L.; Xu, T.-M.; Liu, X.-H. *Pest Manage. Sci.* **2019**, 76, 868.
- (f) Zhong, L.; Jiang, T.; Zhang, F.; Fu, Q.; Liu, X.; Xu, T.; Ding, C.; Chen, J.; Yuan, J.; Tan, C. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, 39, 2655 (in Chinese).
- (钟良坤, 江涛, 张凡, 付庆, 刘幸海, 许天明, 丁成荣, 陈杰, 袁静, 谭成侠, 有机化学, **2019**, 39, 2655.)
- (g) Hassan, G. S.; Rahman, D. E. A.; Abdelmajeed, E. A.; Refaey, R. H.; Salem, M. A.; Nissan, Y. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 171, 332.
- (h) Li, W.; Li, J.; Shen, H.; Cheng, J.; Li, Z.; Xu, X. *Chin. Chem. Lett.* **2018**, 29, 911.
- (i) Bondock, S.; Fadaly, W.; Metwally, M. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 3692.
- (j) Wang, Y.; Xu, W.; Shao, S.; Xie, Y.; Wang, J. *Chin. J. Chem.* **2011**, 29, 2039.
- [5] (a) Fustero, S.; Sánchez-Roselló, M.; Barrio, P.; Simón-Fuentes, A. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 6984.
- (b) Janin, Y. L. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 3924.
- (c) Maddila, S.; Jonnalagadda, S. B.; Gangu, K. K.; Maddila, S. N. *Curr. Org. Chem.* **2017**, 14, 634.
- [6] (a) Heller, S. T.; Natarajan, S. R. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2675.
- (b) Jansa, J.; Schmidt, R.; Mamuye, A. D.; Castoldi, L.; Roller, A.; Pace, V.; Holzer, W. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, 13, 895.
- (c) Zhang, J.; Shao, Y.; Wang, H.; Luo, Q.; Chen, J.; Xu, D.; Wan, X. *Org. Lett.* **2014**, 16, 3312.
- [7] (a) Guo, Y.; Wang, D.; Wei, L.; Wan, J.-P. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 2984.
- (b) Tian, L.; Wan, J.-P.; Sheng, S. *ChemCatChem* **2020**, 12, 2533.
- (c) Zhang, Q.; Hu, B.; Zhao, Y.; Zhao, S.; Wang, Y.; Zhang, B.; Yan, S.; Yu, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 1154.
- [8] Pearce, A. J.; Harkins, R. P.; Reiner, B. P.; Wotal, A. C.; Dunscomb, R. J.; Tonks, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 4390.
- [9] (a) Fricero, P.; Bialy, L.; Brown, A. W.; Czechtizky, W.; Méndez, M.; Harrity, J. P. A. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 1688.
- (b) Chen, Y.; Zhu, J.; Zhao, S. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, 39, 1923 (in Chinese).
- (陈樱, 祝家楠, 赵圣印, 有机化学, **2019**, 39, 1923.)
- (c) Gilfillan, L.; Artschwager, R.; Harkiss, A. H.; Liskamp, R. M. J.; Sutherland, A. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 4514.
- [10] (a) Das, P.; Gondo, S.; Tokunaga, E.; Sumii, Y.; Shibata, N. *Org. Lett.* **2018**, 20, 558.
- (b) Shao, Y.; Zheng, H.; Qian, J.; Wan, X. *Org. Lett.* **2018**, 20, 2412.
- (c) Zeng, J.-L.; Chen, Z.; Zhang, F.-G.; Ma, J.-A. *Org. Lett.* **2018**, 20, 4562.
- [11] (a) Shu, W.-M.; Zheng, K.-L.; Ma, J.-R.; Sun, H.-Y.; Wang, M.; Wu, A.-X. *Org. Lett.* **2015**, 17, 1914.
- (b) Abu, T. K.; Arindam, G.; Sidick, B. R.; Mohammad, H. M. *Asian J. Org. Chem.* **2013**, 2, 126.
- [12] (a) Neumann, J. J.; Suri, M.; Glorius, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 7790.
- (b) Li, X.; He, L.; Chen, H.; Wu, W.; Jiang, H. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 3636.
- (c) Zhang, T.; Bao, W. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 1317.
- [13] (a) Pérez-Aguilar, M. C.; Valdés, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 7219.
- (b) Deng, X.; Mani, N. S. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1307.
- (c) Kong, Y.; Tang, M.; Wang, Y. *Org. Lett.* **2014**, 16, 576.
- (d) Fang, Z.; Liu, J.; Qiao, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, 38, 1985 (in Chinese).
- (房智兴, 刘巨艳, 乔艳红, 有机化学, **2018**, 38, 1985.)
- [14] (a) Fan, Z.-P.; Li, X.-Y.; Luo, X.-E.; Fei, X.; Sun, B.; Chen, L.-C.; Shi, Z.-F.; Sun, C.-L.; Shao, X.; Zhang, H. *Adv. Funct. Mater.* **2017**, 27, 1702318.
- (b) Zhang, D.-W.; Yang, Y.; Yao, F.; Yu, Q.-Y.; Dai, S.-J. *J. Nat. Med.* **2012**, 66, 362.
- (c) Appetecchi, G. B.; D'Annibale, A.; Santilli, C.; Genova, E.; Lombardo, L.; Navarra, M. A.; Panero, S. *Electrochem. Commun.* **2016**, 63, 26.
- (d) Yao, J.; Chen, J.; He, Z.; Sun, W.; Fang, H.; Xu, W. *Med. Chem. Res.* **2013**, 22, 3959.
- [15] (a) Deng, L.; Cao, X.; Liu, Y.; Wan, J.-P. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 14179.
- (b) Gao, Y.; Liu, Y.; Wan, J.-P. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 2243.
- (c) Zhong, S.; Liu, Y.; Cao, X.; Wan, J.-P. *ChemCatChem* **2017**, 9, 465.
- (d) Li, Y.; Wan, J.-P.; Wen, C. *Tetrahedron* **2017**, 73, 2323.
- (e) Guo, Y.; Xiang, Y.; Wei, L.; Wan, J.-P. *Org. Lett.* **2018**, 20, 3971.
- (f) Peng, S.; Song, Y.; He, J.-Y.; Tang, S.-S.; Tan, J.-X.; Cao, Z.; Lin, Y.-W.; He, W.-M. *Chin. Chem. Lett.* **2019**, 30, 2287.
- (g) Xie, L.-Y.; Fang, T.-G.; Tan, J.-X.; Zhang, B.; Cao, Z.; Yang, L.-H.; He, W.-M. *Green Chem.* **2019**, 21, 3858.
- (h) Xu, X.-M.; Chen, D.-M.; Wang, Z.-L. *Chin. Chem. Lett.* **2020**, 31, 49.
- (i) Dong, D.; Chen, W.; Chen, D.; Li, L.; Li, G.; Wang, Z.; Deng, Q.; Long, S. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, 39, 3190 (in Chinese).
- (董道青, 陈文静, 陈德茂, 李丽霞, 李光辉, 王祖利, 邓企, 龙妹, 有机化学, **2019**, 39, 3190.)
- (j) Wang, Y.; Liu, Y. *Acta Chim. Sinica* **2019**, 77, 418 (in Chinese).
- (王昱赞, 刘云云, 化学学报, **2019**, 77, 418.)
- (k) Liu, Y.; Xiong, J.; Wei, L. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, 37, 1667 (in Chinese).
- (刘云云, 熊进, 韦丽, 有机化学, **2017**, 37, 1667.)
- (l) Li, L.-X.; Dong, D.-Q.; Hao, S.-H.; Wang, Z.-L. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 1517.
- [16] (a) Huang, L.; Wu, J.; Hu, J.; Bi, Y.; Huang, D. *Tetrahedron Lett.* **2020**, 61, 151363.
- (b) Wang, M.; Shi, L.; Li, Y.; Liu, Q.; Pan, L. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 9603.
- (c) Deng, L.; Liu, Y. *ACS Omega* **2018**, 3, 11890.
- (d) Sorabad, G. S.; Maddani, M. R. *New J. Chem.* **2019**, 43, 5996.
- (e) Garg, P.; Singh, A. *Org. Lett.* **2018**, 20, 1320.
- (f) Fang, Z.; Liu, J.; Liu, Q.; Bi, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 7209.
- [17] Peruncheralathan, S.; Khan, T. A.; Ila, H.; Junjappa, H. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10030.
- [18] He, J.; Man, Z.; Shi, Y.; Li, C.-Y. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 4816.
- [19] (a) Wan, J.-P.; Hu, D.; Bai, F.; Wei, L.; Liu, Y. *RSC Adv.* **2016**, 6, 73132.
- (b) Backes, G. L.; Jursic, B. S.; Neumann, D. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, 23, 3397.

(Zhao, C.)