

5-氨基噻唑衍生物合成的研究进展

钟世华 杨柱 范明亮 张沐 刘建兵*

(湖南师范大学化学化工学院 长沙 410081)

摘要 5-氨基噻唑衍生物具有很好的生理活性, 其合成方法和生物生理活性研究已引起药物研发者的关注. 综述了近几十年来有关 5-氨基噻唑衍生物的合成方法.

关键词 5-氨基噻唑; 合成; 研究进展

Progress in the Synthesis of 5-Aminothiazole Derivatives

Zhong, Shihua Yang, Zhu Fan, Mingliang Zhang, Mu Liu, Jianbing*

(College of Chemistry and Chemical Engineering, Hunan Normal University, Changsha 410086)

Abstract 5-Aminothiazole derivatives possess good physiological activities. Their synthesis and study of bioactivities have recently attracted increasingly more attention. In this paper, the synthetic methods of 5-aminothiazole derivatives are reviewed and evaluated.

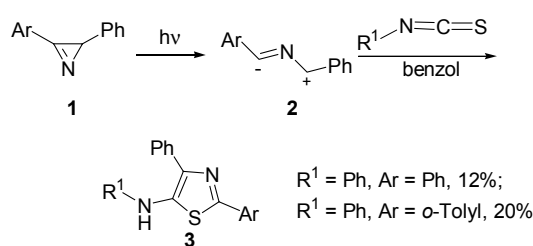
Keywords 5-aminothiazole; synthesis; research progress

噻唑类杂环衍生物具有广泛的生物生理活性^[1~3], 在人类健康和植物保护中发挥着极其重要的作用. 氨基噻唑分支中的 2-氨基噻唑衍生物可用 Hantzsch 法一步合成^[4,5], 大量该类化合物得以合成并从中筛选出许多高活性的农药和医药品种. 而与之结构相似的 5-氨基噻唑衍生物同样具有良好的抗癌、抗双霉菌病毒、抗菌、抗微生物和抗真菌活性^[6~8], 因目前该类衍生物尚缺乏有效的合成方法, 从而制约了其在农药和医药化学领域的研究与应用, 但人们对 5-氨基噻唑衍生物的合成及生物生理活性研究从未中断. 综述了近几十年 5-氨基噻唑衍生物的合成方法.

1 2,4-二芳基-5-氨基噻唑

1.1 二芳基环乙亚胺与苯基异硫氰酸酯反应

1972 年, Jackson 等^[9]报道了二苯基环乙亚胺(**1**)与苯基异硫氰酸酯以苯作溶剂在光照条件下反应合成 2,4-二苯基-5-氨基噻唑, 并推测其机理可能是二芳基环乙亚胺光照时产生的 1,3 偶极离子 **2** 与异硫氰酸酯的硫羰基发生环加成反应(Scheme 1). 文献合成了两个化合物, 收率分别为 12% 和 20%. 该反应收率太低且反应所用原料二苯基环乙亚胺不稳定, 应用价值不高.



Scheme 1

1.2 α -氯代- α -酰胺基苯乙酮与硫代苯甲酰胺反应

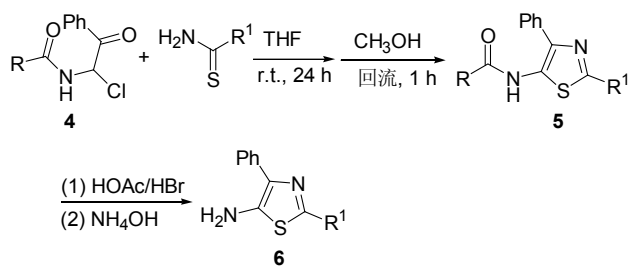
1974 年, Drach 等^[10]报道: 用四氢呋喃为溶剂, α -氯代- α -酰胺基苯乙酮(**4**)与硫代苯甲酰胺室温反应 24 h, 脱溶后改用甲醇为溶剂回流 1 h, 较高收率的合成了 5-酰胺基噻唑 **5** (Scheme 2); **5** 用饱和溴化氢的醋酸溶液水解合成 5-氨基噻唑衍生物 **6**, 其水解收率为 90% 左右. α -氯代- α -酰胺基苯乙酮可由苯甲酰甲醛、氨基酸和五氯化磷或亚磺酰氯高收率制备^[11,12]. 该反应的收率较高, 但所用原料 α -氯代- α -酰胺基苯乙酮的不稳定性^[13,14]给实验操作带来一定困难.

1.3 2-氨基-2-苯基乙腈、硫和醛反应

由于原料的不稳定性, 以上 2 种制备 2,4-二芳基-5-氨基噻唑的方法应用受到限制. 1974 年, Gewald 等^[15]用

* E-mail: liu-jianbing65@yahoo.com.cn

Received July 4, 2011; revised and accepted November 4, 2011.

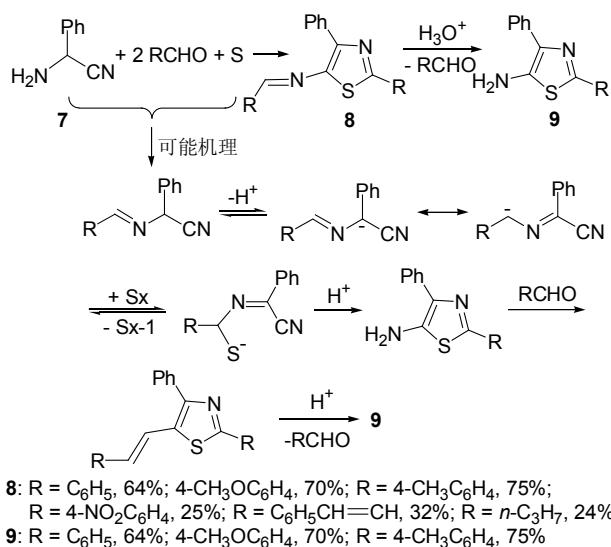


For **5**: R = CH₃, R¹ = H, 70%; R = CH₃, R¹ = C₆H₅, 77%;
 R = CH₃, R¹ = CH₃S, 80%; R = CH₃O, R¹ = NH₂, 60%;
 R = CH₃O, R¹ = C₆H₅, 64%; R = CH₃O, R¹ = CH₃S, 65%;
 R = C₆H₅, R¹ = NH₂, 71%; R = C₆H₅CH₂O, R¹ = CH₃, 80%;
 R = C₆H₅CH₂O, R¹ = C₆H₅, 94%

For **6**: R¹ = H, 90%; R¹ = C₆H₅, 87%

Scheme 2

α -氨基苯乙腈(**7**)、醛和硫反应合成 5-烯氨基噻唑 **8**, **8** 可定量水解得 5-氨基噻唑 **9** (Scheme 3). 该方法克服了上述方法的缺点, 其反应机理决速步为硫负离子对氰基碳的亲核进攻, 2 位取代基含苯环或给电子基的苯环有利反应, 当 2 位引入含吸电子取代基的芳基时, 由于吸电子诱导效应, 反应收率降到 25%左右. 该方法起始原料易得, 适合制备 2 位芳基含给电子取代基的 2,4-二芳基-5-氨基噻唑衍生物.



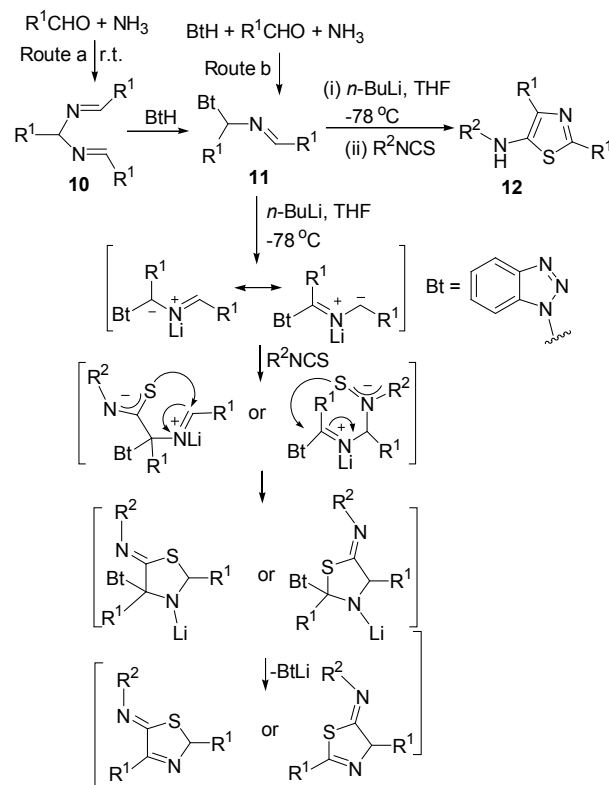
8: R = C₆H₅, 64%; 4-CH₃OC₆H₄, 70%; R = 4-CH₃C₆H₄, 75%;
 R = 4-NO₂C₆H₄, 25%; R = C₆H₅CH=CH, 32%; R = *n*-C₃H₇, 24%
9: R = C₆H₅, 64%; 4-CH₃OC₆H₄, 70%; R = 4-CH₃C₆H₄, 75%

Scheme 3

1.4 醛、氨和苯并三唑反应

2000 年, Katritzky 等^[16]报道了用醛、氨和异硫氰酸酯反应合成 2,4-二芳基-5-氨基噻唑(Scheme 4). 文献探讨了三步合成目标化合物(Route a): 醛与氨定量缩合合成二烯胺化合物 **10**, 然后经苯并三唑还原以高收率(> 90%)得到了单烯胺化合物 **11**、再经正丁基锂催化与异硫氰酸酯反应合成了 2,4-二芳基-5-氨基噻唑 **12**. 在上述

反应的基础上, 作者对 Route a 进行了改进, 用一锅法反应合成了中间体 **11** (Route b) (收率 80%~92%). 通过探讨芳甲醛和芳基异硫氰酸酯苯环上取代基对反应的影响发现: 两者苯环上的取代基对反应收率的影响并无规律可循. 该方法起始原料结构简单, 且大多反应的收率在 60%以上(35%~81%).



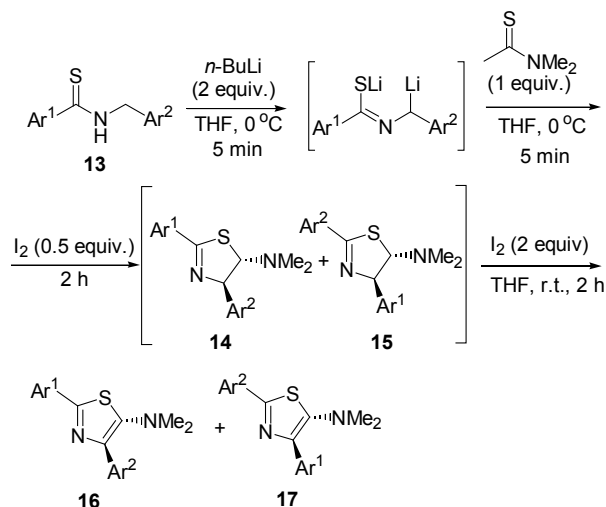
R¹ = R² = Ph: 81%; R¹ = Ph, R² = 3-FC₆H₄: 65%; R¹ = Ph, R² = 4-FC₆H₄: 60%; R¹ = Ph, R² = 4-ClC₆H₄: 56%; R¹ = Ph, R² = 2-ClC₆H₄: 35%; R¹ = Ph, R² = 4-MeC₆H₄: 44%; R¹ = Ph, R² = 4-MeOC₆H₄: 55%; R¹ = 4-MeC₆H₄, R² = Ph: 60%; R¹ = 4-ClC₆H₄, R² = Ph: 61%; R¹ = 4-ClC₆H₄, R² = 4-ClC₆H₄: 80%; R¹ = 2,4-(MeO)₂C₆H₃, R² = Ph: 55%; R¹ = 2,4-(MeO)₂C₆H₃, R² = 4-ClC₆H₄: 70%; R¹ = thien-2-yl, R² = Ph: 47%

Scheme 4

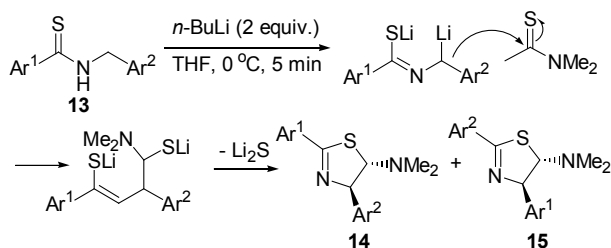
1.5 *N*-苄基硫代芳甲酰胺与 *N,N*-二甲基硫代甲酰胺反应

2011 年, Murai 等^[17]研究发现: *N*-苄基硫代芳甲酰胺(**13**)与 *N,N*-二甲基硫代甲酰胺反应时, 用 2 equiv. 的 *n*-BuLi 催化可一步合成 *N,N*-二甲基-5-氨基噻唑 **14** 和 **15**, 随后室温下经碘氧化可高收率的得到 2,4-二芳基-*N,N*-二甲基-5-氨基噻唑 **16** 和 **17**. 作者通过平行实验发现: 碘可以大大提高环化反应的收率, 用 0.5 equiv. 的碘 0 °C 反应效果最好, 但在环化过程中加入过量的碘不但不能

使氧化反应同时完成,反而会降低环化反应的收率 (Scheme 5). 其可能的机理如 Scheme 6 所示.



Scheme 5



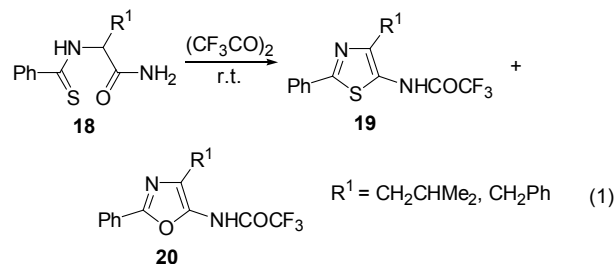
Scheme 6

2 2-芳基-5-氨基噻唑

2.1 2-苯基-4-取代-5-三氟甲酰胺基噻唑

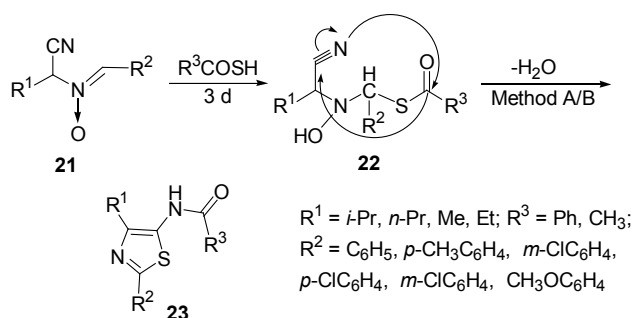
1978 年, Barrett^[18]报道: 三氟乙酸酐可环化化合物 **18**, 将化合物 **18** 快速溶解在过量的三氟乙酸酐中, 室温下反应很快完成. 蒸出未反应的三氟乙酸酐和副产物三氟乙酸、残余物用碳酸氢钠水溶液研碎即可得 2-苯基-5-

三氟甲酰胺基噻唑(**19**). 但该反应有副产物噻唑 **20** 生成. 文献仅合成了两个化合物, 其收率分别为 58% 和 64% ($R = \text{CH}_2\text{CHMe}_2, \text{CH}_2\text{Ph}$) (Eq. 1).



2.2 2-芳基-4-烷基-5-酰胺基噻唑

1985 年, Suda 等^[19]报道: 从中间体 **22** 出发, 可用两种方法合成 2-芳基-4-烷基-5-酰胺基噻唑(**23**), 收率 40%~68% (Scheme 7). 方法 A: 以苯作溶剂, 巯基酸过量一倍, 室温反应两天至三周. 方法 B: 以过量的巯基酸为溶剂, 加热 40 °C 反应 15~20 h. 分别通过两种方法合成化合物 **23d** 和 **23g** 发现: 方法 B 可分离出副产物 α -(苯甲酰胺基)巯基甲酰胺; 两方法反应收率基本相当 (表 1), 但方法 B 比方法 A 的反应时间缩短很多.



Method A: thioic acid/**22** = 2:1 (molar ratio) in benzene at r.t.
Method B: thioic acid/**22** = 3:1 (molar ratio) at 40 °C

Scheme 7

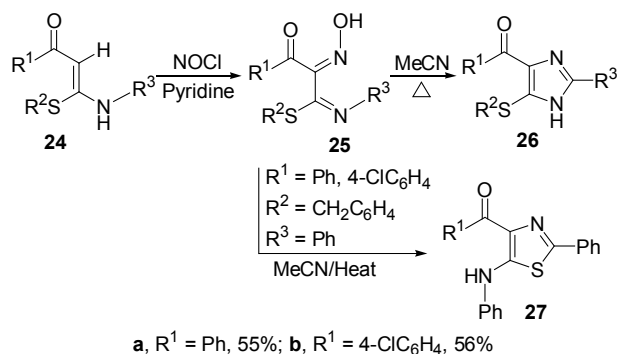
表 1 2-芳基-4-烷基-5-酰胺基噻唑(**23**)的合成Table 1 Synthesis of 2-phenyl-4-alkyl-5-acylaminothiazoles (**23**)

Compd.	R ¹	R ²	R ³	Method	Time/d	m.p./°C	Yield/%
23a	<i>i</i> -Pr	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	Ph	B	2	168~169	41
23b	<i>i</i> -Pr	Ph	Ph	B	2	180~181	42
23c	<i>i</i> -Pr	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	Ph	A	3 week	201~202	48
23d	<i>n</i> -Pr	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	Ph	A	3	178~179	68
				B	15 h		63 (32) ^a
23e	<i>n</i> -Pr	Ph	Ph	B	20 h	139~140	54
23f	<i>n</i> -Pr	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	CH ₃	A	3	235~236	40
23g	Et	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	Ph	A	4	183~184	62
				B	20 h		52 (19) ^a
23h	Et	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	Ph	A	5	191	58
23i	Me	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	Ph	A	4	235	56
23j	<i>i</i> -Pr	<i>m</i> -ClC ₆ H ₄	Ph	A	3 week	189~190	40

^a 副产物 α -(benzoylamino)thiocarboxamide.

2.3 2-苯基-4-芳酰基-5-氨基噻唑

1984年, Rahman 等^[20]在合成咪唑类化合物 **26** 时, 意外发现: 当中间体 **25** 的取代基 R^1 , R^2 和 R^3 为某些特定基团时, 采用乙腈为溶剂加热可分别得到 2 个 2-苯基-4-芳酰基-5-氨基噻唑类化合物 **27** (Scheme 8). 其形成机理文献未予说明.



Scheme 8

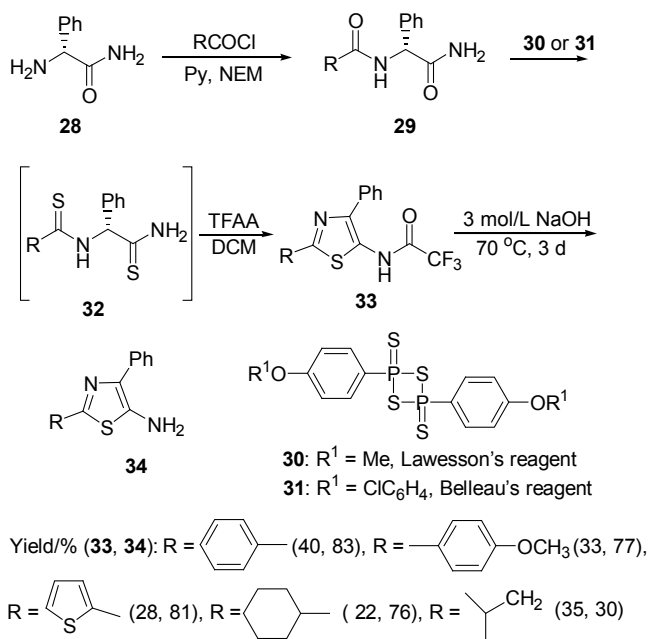
3 2-取代-4-苯基-5-氨基噻唑

2006年, Thompson 等^[21]报道了以 α -氨基- α -苯基乙酰胺为起始原料合成 2-取代-4-苯基-5-氨基噻唑 (Scheme 9). 与 Barrett 合成法^[18]相比较, 该方法将氧羰基全部硫化为硫羰基 (Barrett 法的底物还有一氧羰基), 避免了噻唑副产物的生成; 此外, 底物 **32** 用三氟乙酸酐关环时加入溶剂二氯乙烷, 增加了关环底物在三氟乙酸酐中的溶解性, 提高了反应收率. 作者通过比较 Lawesson 试剂和 Belleau 试剂对底物 **32** 的硫化关环反应的影响发现: 两个硫化关环试剂对同一底物的关环收率影响不大, 但前者需用甲苯为溶剂并回流, 而后者用四氢呋喃为溶剂室温反应 1~2 h 即可完成反应; 采用 Belleau 试剂条件温和易于操作, 但当 $R=2$ -噻吩基 (**29**) 时, 该底物硫化不完全, 关环时分离到 20% 的噻唑副产物. Belleau 法反应总收率为 22%~40%, 底物 **29** 的取代基 R 对反应的收率影响很大, 因 R 为芳香环能稳定中间体 **32**, 其对应化合物的环化收率比 R 为烷基的高出接近一倍.

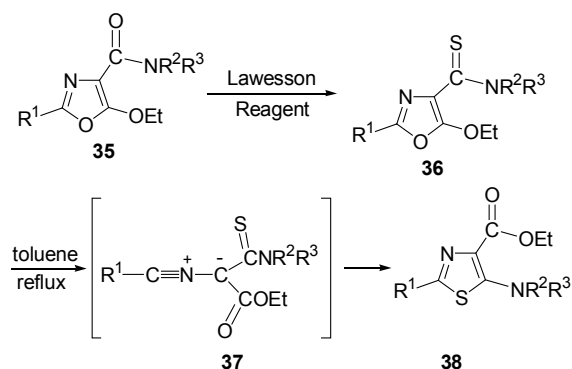
4 4-乙氧羰基-5-氨基噻唑

4.1 2-取代-4-乙氧羰基-5-氨基噻唑

1990年, Stephanie 等^[22]报道: 用 Lawesson 试剂硫化 5-乙氧基噻唑-4-酰胺 (**35**) 并经开环重排合成了 4-乙氧羰基-5-氨基噻唑 (**38**), 重排收率大多在 80% 以上 (53%~92%) (Scheme 10). 作者根据 MINDO/3 $\text{Mo}^{[18]}$ 软件计算结果推测, 中间体 **36** 的开环机理可能是形成中间体 **37**. 取代基对重排反应的速率影响较大: R^1 为甲基的重排速率比苯基的快; 硫代酰胺的重排速率为一级胺 > 二级胺 > 三级胺.



Scheme 9



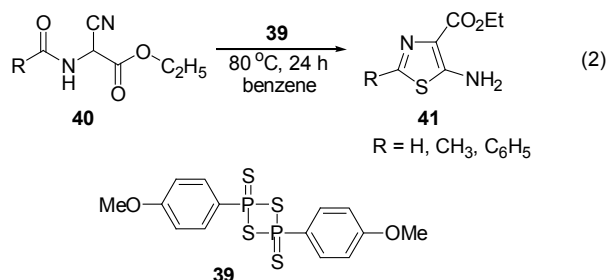
a: $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, 53%; b: $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Me}$, $R^3 = \text{H}$, 78%;
c: $R^1 = \text{Me}$, $R^2R^3 = (\text{CH}_2)_4$, 87%; d: $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, 88%;
e: $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{Me}$, $R^3 = \text{H}$, 85%; f: $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{CH}_2\text{Ph}$, $R^3 = \text{H}$, 85%;
g: $R^1 = \text{Ph}$, $R^2R^3 = (\text{CH}_2)_5$, 88%; h: $R^1 = \text{Ph}$, $R^2R^3 = (\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$, 92%

Scheme 10

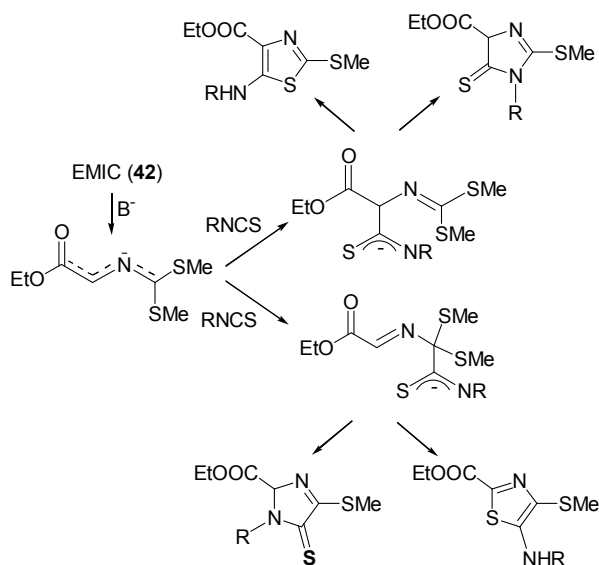
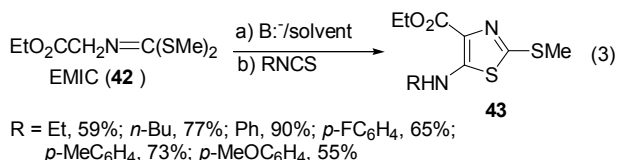
1985年, Golankiewicz 等^[24]研究发现: Lawesson 试剂 **39** 对化合物 **40** 具有硫化和关环双重功能; 作者用苯作溶剂合成了 3 个 4-乙氧羰基-5-氨基噻唑, 其收率分别为 70% ($R=\text{H}$), 32% ($R=\text{CH}_3$) 和 10% ($R=\text{C}_6\text{H}_5$) (Eq. 2); 取代基 R 对反应收率的影响很大, 因 $R=\text{CH}_3$ 或 C_6H_5 时, 硫化反应不完全, 且改用甲苯为溶剂提高回流温度或增加 Lawesson 试剂的用量对硫化反应均没有改善. 该合成方法为基于 Ugi-4CC 反应 5-氨基噻唑衍生物的合成奠定了基础.

4.2 2-甲硫基-4-乙氧羰基- N -取代-5-氨基噻唑

1988年, Alvarez-Ibarra 等^[25]报道了用 EMIC (**42**) 与



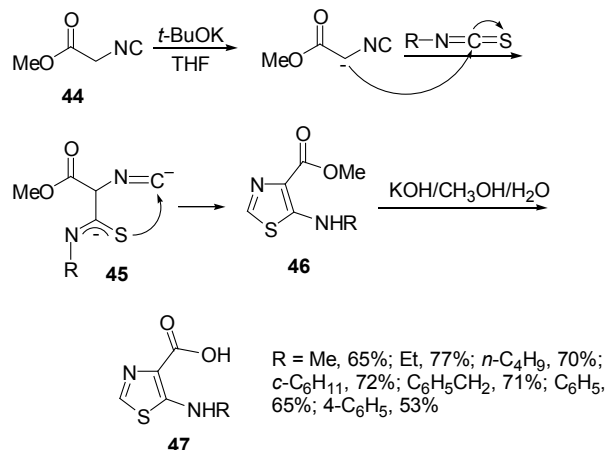
异硫氰酸酯反应合成 2-甲基-4-乙氧羰基-*N*-取代-5-氨基噻唑。通过探讨催化剂与溶剂组合、催化剂与物料的物质之量之比及反应温度与反应时间对反应收率的影响发现：用叔丁醇钾作催化剂、四氢呋喃为溶剂、碱/EMIC/苯基异硫氰酸酯=1.4/1/1 时反应效果最好，反应最高收率可达 90%。作者采用以上条件合成了 6 个化合物，收率：55%~90% (Eq. 3)，并对其反应机理及副产物进行了分析 (Scheme 11)。



Scheme 11

5 *N*-取代-5-氨基噻唑-4-甲酸

1982 年, Suzuki 等^[23]报道了用叔丁醇钾作催化剂异氰基乙酸甲酯(44)与异硫氰酸酯反应合成 *N*-取代-4-乙氧羰基-5-氨基噻唑(46), 46 用氢氧化钾的甲醇溶液水解可得 *N*-取代-5-氨基噻唑-4-甲酸(47) (Scheme 12)。其反应机理为异氰基乙酸甲酯(44)产生的碳负离子对异硫氰酸酯硫羰基的亲核反应。反应的收率大多在 70%左右, 且烷基异硫氰酸酯的收率高于芳基异硫氰酸酯。



Scheme 12

6 2-取代-4-三氟甲基-5-氨基噻唑

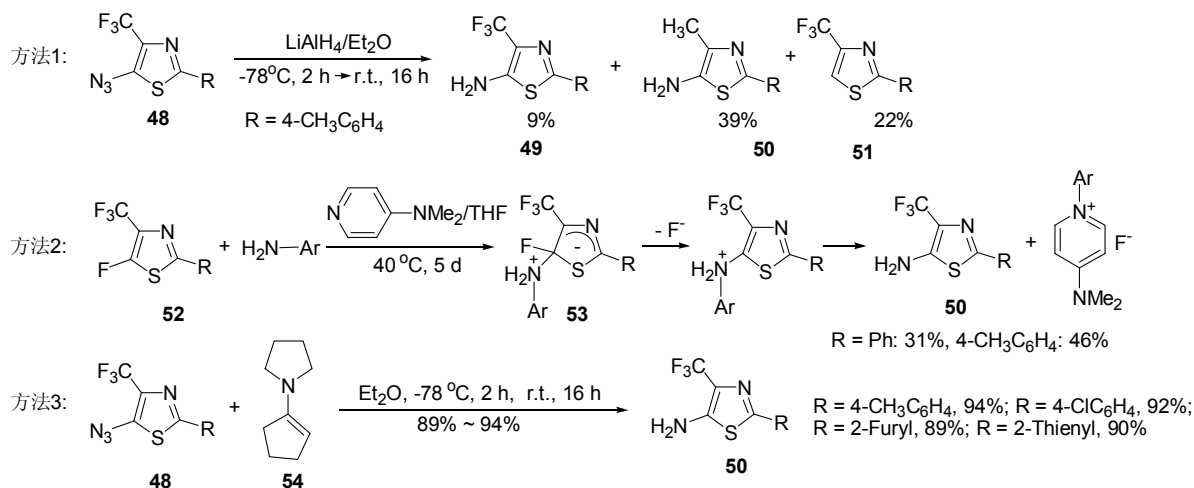
1990 年, Klaus 等^[26]报道了 3 种制备 4-三氟甲基-5-氨基噻唑 (Scheme 13) 的方法。方法 1: 5-叠氮基噻唑(48)用 LiAlH₄ 还原。该方法目标化合物的得率比另外两个副产物还低, 没有应用价值。方法 2: 5-氟-4-三氟甲基噻唑(52)用芳胺取代, 该方法底物 52 的取代基 R 的电子效应对反应影响很大, 富电子芳杂环如呋喃和噻吩基取代的化合物 52 不反应。文献仅合成了 2 个化合物, 收率较低且反应时间较长。方法 3: 用烯胺 54 为还原剂代替方法一中的 LiAlH₄ 还原化合物 48, 该方法底物 48 的取代基 R 的电子效应对反应影响不大, 且反应的收率很高; 但 R 取代基为苯基时, 没有分离到目标产物, 且文献对其原因并未予以解释。

7 2-取代-4-甲基-5-取代氨基噻唑

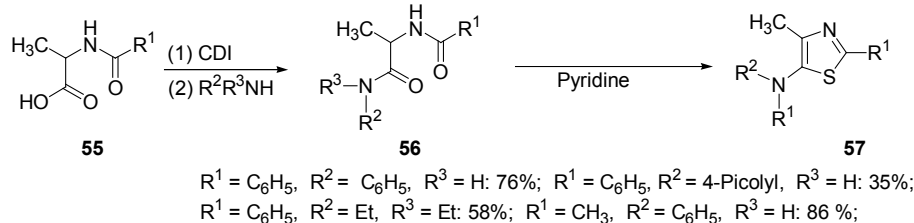
1994 年, Uchikawa 等^[27]报道: 以氨基酸为起始原料, 用 CDI(羰基二咪唑)活化羧基并使其转化为酰胺 56, 然后用 Lawesson 试剂硫化关环合成了 4 个 4-甲基-5-氨基噻唑类化合物 57 (Scheme 14)。通过对比 Lawesson 试剂和 P₂S₅ 对底物 56 的硫化关环反应的影响发现: 以 P₂S₅ 为硫化关环试剂未分离到目标化合物。

8 4-氰基-2,5-二氨基噻唑

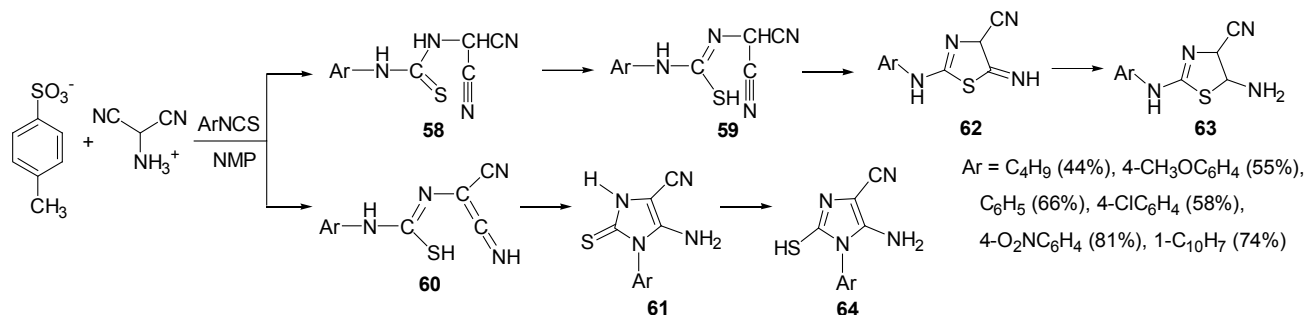
1991 年, Freeman 等^[28]报道: 用 *N*-甲基吡咯啉酮 (NMP) 为溶剂和催化剂, 二氰基甲胺与对甲苯磺酸形成的盐与芳基异硫氰酸酯反应合成了 6 个 4-氰基-2,5-二氨基噻唑(63)。作者推测了该反应的可能机理, 并解释了芳基异硫氰酸酯苯环上吸电子基有利反应及副产物 64 的产生 (Scheme 15)。该合成方法起始原料结构简单, 收率较高。



Scheme 13



Scheme 14



Scheme 15

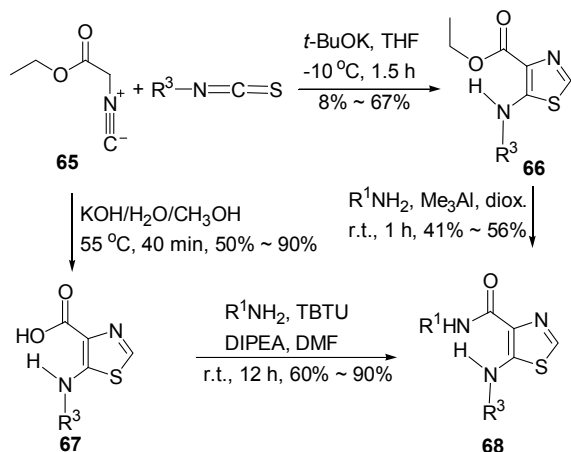
9 2-取代-4-甲酰胺基-5-氨基噻唑

2006 年, 有专利^[29]报道 2-取代-4-甲酰胺基-5-氨基噻唑具有代谢型谷氨酸受体拮抗活性以及采用四种不同的起始原料经不同的合成路线制备该类衍生物的合成方法. 方法 1 采用 Suzuki 合成法^[23]并探讨了 *t*-BuOK/THF 及 KOH/H₂O/CH₃OH 碱与溶剂组合对环合反应的影响, 后一组合条件温和且收率高(Scheme 16). 方法 2 采用 α -氰基乙酸乙酯为原料经 3 步反应合成中间体 **72**, 然后经 Lawesson 试剂环化合成 2-取代-4-乙氧羰基-5-氨基噻唑(**73**), 并用微波反应探讨了 **73** 氨基的氮烷基化反应, 但收率只有 33%~37% (Scheme 17). 方法 3 采用 2-甲基-4-乙氧羰基噻唑(**75**)为原料经碱性水解和溴代两步合成 5-溴-2-甲基噻唑-4-甲酸(**78**)(每步反应的收率均

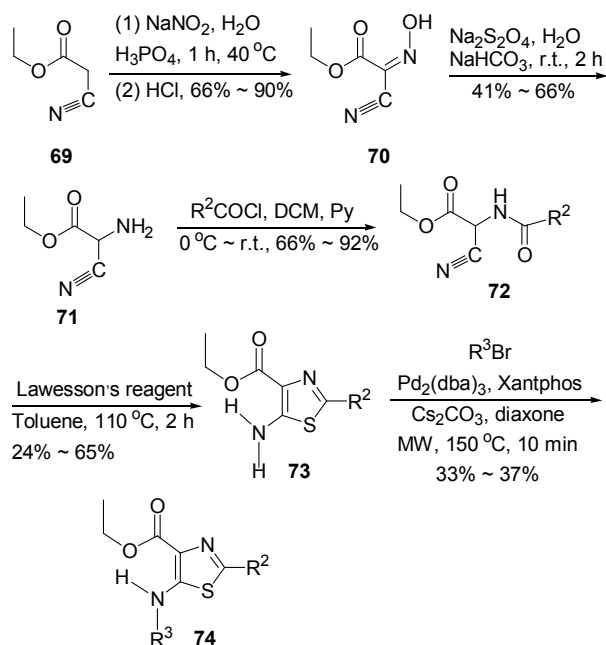
高达 98%); 然后将 **78** 氨解合成 5-氨基噻唑衍生物, 收率最高可达 98% (Scheme 18). 该方法以 2-甲基-4-乙氧羰基噻唑(**75**)为起始原料合成 5-氨基噻唑衍生物, 为该类化合物的合成指明了一条新的合成途径. 方法 4 采用 Golankiewicz^[24]法合成 5-氨基噻唑(**74**), 用前述相同方法将酯基转换为酰胺基(Scheme 19). 此外, 文献探讨了将化合物 **84** 氨基用叔丁氧羰基保护, 然后将酯基转化为酰胺基的反应(Scheme 20).

10 多环 5-氨基噻唑衍生物

1994 年, Uchikawa 等^[27]报道: 以 4 种 α -氨基环内酰胺(**90**, **93**, **99** 和 **102**)为原料, 经 α -氨基酰胺化和硫化关环 2 步合成了 4 类多环 5-氨基噻唑衍生物 **92**, **95**, **101** 和 **104** (Schemes 21, 22); 分别用 P₂S₅ 和 Lawesson 试剂



Scheme 16

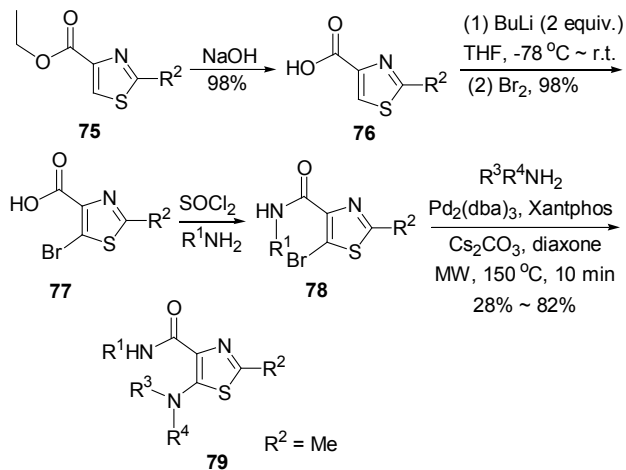


Scheme 17

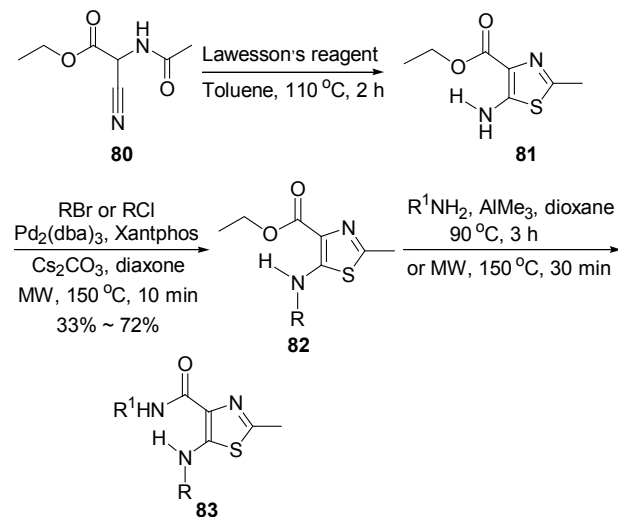
为硫化关环试剂, 探讨了溶剂和反应温度对硫化关环反应的影响, 研究表明: 用吡啶为溶剂, 2 种试剂可获得几乎相同的硫化关环效果, 但用氯仿或甲苯为溶剂, 由于 P_2S_5 只能部分硫化 α -酰胺基环内酰胺, 导致硫化关环有噻唑副产物生成(Scheme 23); 提出了关环反应的可能机理并解释了 5-氨基噻唑类副产物的生成(Scheme 24); 探讨了多环 5-氨基噻唑衍生物 5 位氨基的 N -烷基化和 N -酰基化反应(Schemes 21, 25).

11 2,4-二取代-5-氨基噻唑

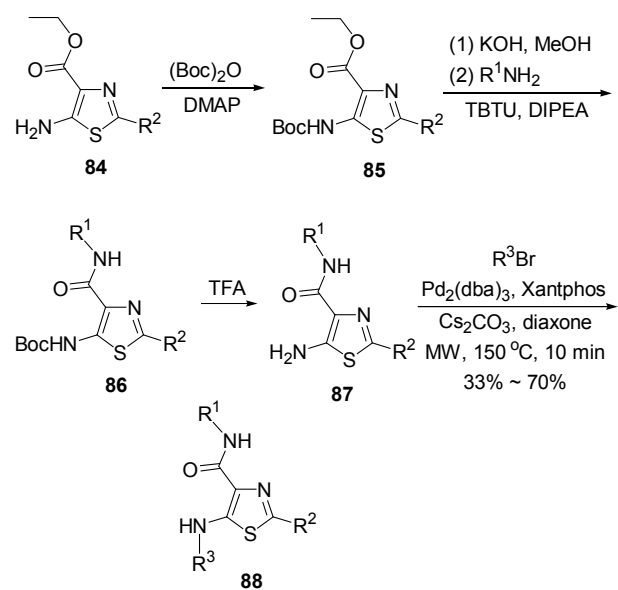
前文所述 8 种 5-氨基噻唑衍生物的合成方法 2 位或 4 位取代基相对固定, 难以通用于 5-氨基噻唑的合成. 2008 年, Thompson 等^[30]报道的基于 Ugi-4CC 反应合成 2,4-二取代-5-氨基噻唑衍生物的方法(Scheme 26)克服



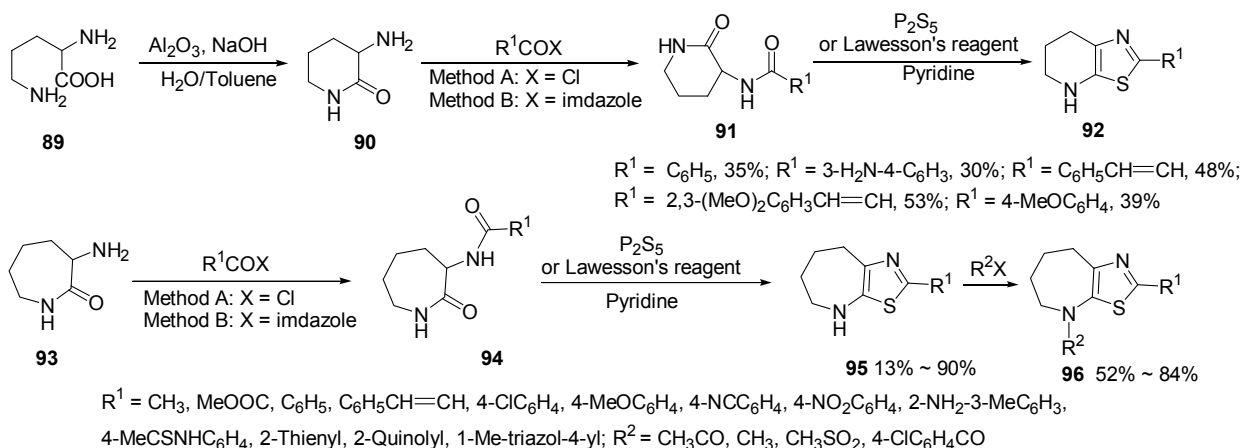
Scheme 18



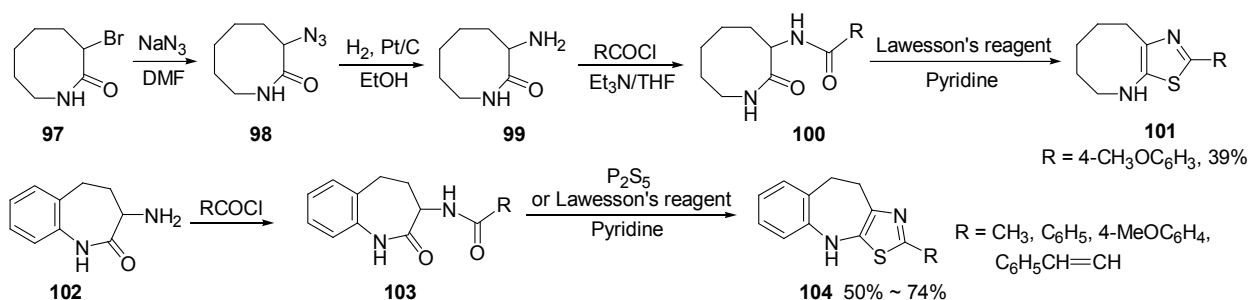
Scheme 19



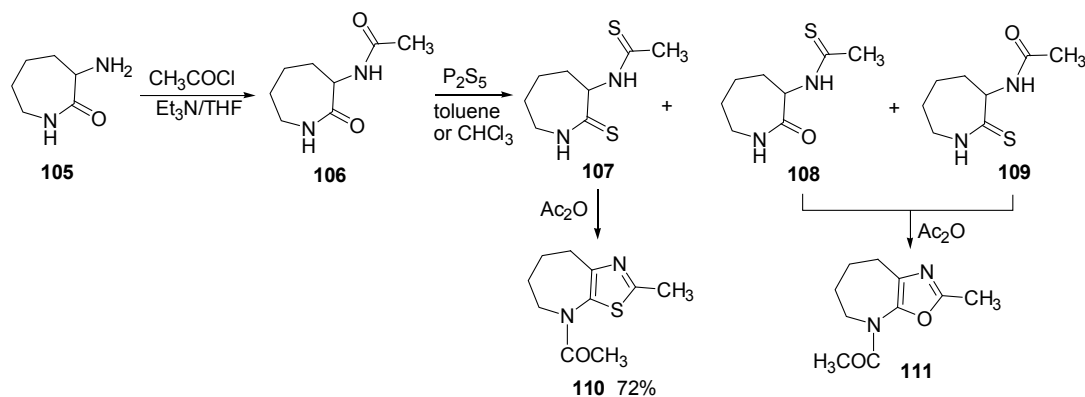
Scheme 20



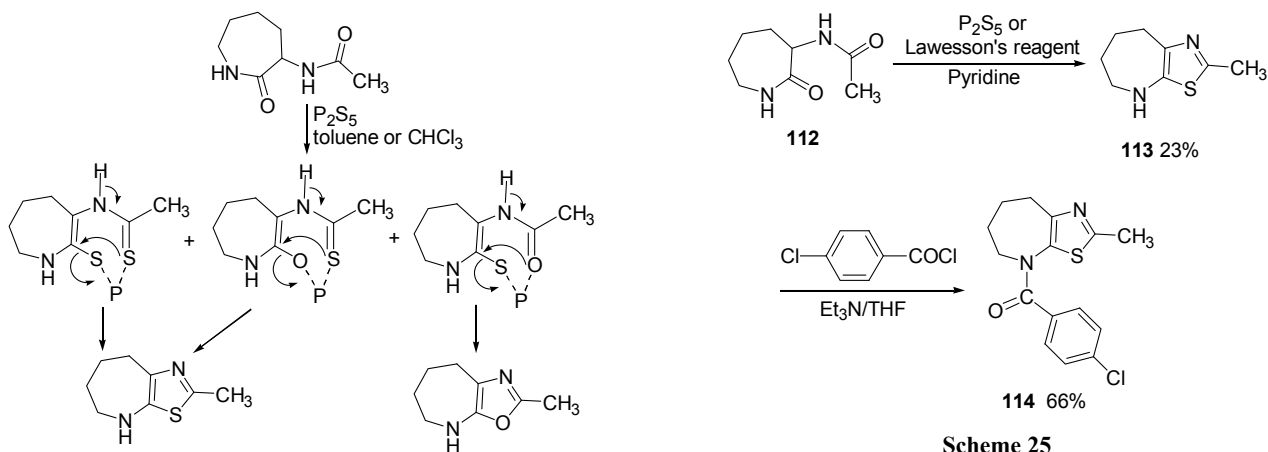
Scheme 21



Scheme 22



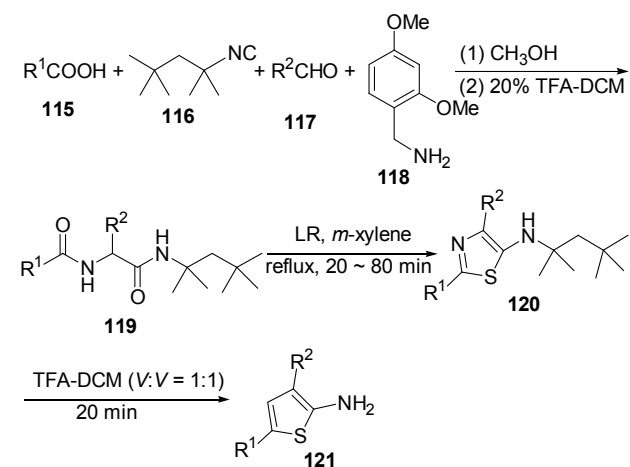
Scheme 23



Scheme 25

Scheme 24

了前文所述方法仅适用于合成特定结构的局限性, 适用于 2 位和 4 位取代基可变的 5-氨基噻唑衍生物的合成, 具有反应步骤短的优点。



R ¹	R ²	Yield/%		
		121	122 (t/h)	123
C ₆ H ₅	2-Thienyl	45	59 (3) 55 (1)	50
4-MeOC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	75	32 (3)	46
4-FC ₆ H ₄	2-Thienyl	40	54 (3)	42
C ₆ H ₅	Furyl	57	28 (1)	30
Me	C ₆ H ₅	76	21 (3) 32 (1)	69
C ₆ H ₅	4-FC ₆ H ₄	74	48 (3)	36
C ₆ H ₅	4-MeOC ₆ H ₄	69	30 (3)	51
2-Methienyl-2	C ₆ H ₅	89	31 (3)	41
3-Pyridinyl	2-Thienyl	29	36 (3)	55
	2-Thienyl	45	72 (3) 15 (1)	40
4-MeOC ₆ H ₄	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	44	36 (3) 15 (1)	47
C ₆ H ₅	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	74	32 (3)	46
(CH ₃) ₂ CH	2-Thienyl	41	38 (1)	30

Scheme 26

12 展望

综上所述, 虽然有关 5-氨基噻唑衍生物的合成方法较多, 但大多合成方法仅仅适用于合成取代基相对固定的 5-氨基噻唑结构, 不具有通用性。而 Thompson 等^[30]报道的方法虽具备通用性, 但是收率太低。然而鉴于该类化合物良好的生物活性, 我们相信, 随着人们对其研究的进一步深入, 有关该类化合物的合成方法将会得到不断的改进与完善。

References

- [1] Hu, D.-Y.; Song, B.-A.; He, W.; Yang, S.; Jin, H.-L. *Chin. J. Synth. Chem.* **2006**, *14*, 319 (in Chinese).
(胡德禹, 宋宝安, 何伟, 杨松, 金林红, 合成化学, **2006**, *14*, 319.)
- [2] Zhou, Z.-Z.; Chen, Q.; Yang, G.-F. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, *28*, 1385 (in Chinese).
(周中振, 陈琼, 杨光富, 有机化学, **2008**, *28*, 1385.)
- [3] Thomae, D.; Perspicace, E.; Hesse, S.; Kirsch, G.; Seck, P. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9309.
- [4] Hantzsch, A.; Weber, J. H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1987**, *20*, 3118.
- [5] Hu, A.-X.; He, L.-M.; Xia, L.; Xu, J.-J. *Chin. J. Med. Chem.* **2006**, *16*, 229 (in Chinese).
(胡艾希, 贺丽敏, 夏林, 徐娟娟, 中国药物化学杂志, **2006**, *16*, 229.)
- [6] Heal, W.; Thompson, M. J.; Mutter, R.; Cope, H.; Louth, J. C.; Chen, B. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 1347.
- [7] Cui, Y. M.; Huang, Q. Q.; Xu, J.; Chen, L. L.; Li, J. Y.; Ye, Q. Z.; Li, J.; Nan, F. *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3732.
- [8] Marsham, P. R.; Hughes, L. R.; Jackman, A. L.; Hayter, A. J.; Oldfield, J.; Wardleworth, J. M.; Bishop, J. A. M.; O'Connor, B. M.; Calvert, A. H. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1594.
- [9] Jackson, B.; Gakis, N.; Marky, M.; Hansen, H. J.; VonPhilips-born, W.; Schmid, H. *Helv. Chim. Acta* **1972**, *55*, 916.
- [10] Drach, B. S.; Dolgushina, I. Y.; Sinita, A. D. *Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Trans.)* **1974**, *10*, 810.
- [11] Drach, B. S.; Dolgushina, I. Y.; Kirsanov, A. V. *Zh. Org. Khim.* **1972**, *8*, 1224.
- [12] Drach, B. S.; Dolgushina, I. Y.; Kirsanov, A. V. *Zh. Org. Khim.* **1973**, *9*, 414.
- [13] Matthies, D. *Arch. Pharm.* **1968**, *301*, 867.
- [14] Matthies, D. *Synthesis* **1972**, 380.
- [15] Gewald, K.; Schonfelder, H.; Hain, U. *J. Prakt. Chem.* **1974**, *361*, 299.
- [16] Katritzky, A. R.; Wang, X. J.; Maimait, R. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8077.
- [17] Murai, T.; Hori, F.; Maruyama, T. *Org. Lett.* **2011**, *13*(7), 1718.
- [18] Barrett, G. C. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 611.
- [19] Suda, K.; Fuke, H.; Hino, F.; Yijima, C. *Chem. Lett.* **1985**, 1115.
- [20] Rahman, A.; Ila, H.; Junjappa, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 430.
- [21] Thompson, M. J.; Chen, B. N. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5324.
- [22] Stephanie, L. C.; Mark, J. M.; Ignatius J. T. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4484.
- [23] Suzuki, M.; Moriya, T.; Matsumoto, K.; Miyoshi, M. *Synthesis* **1982**, 874.
- [24] Golankiewicz, B.; Januszczyk, P. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5989.
- [25] Alvarez-Ibarra, C.; Gil, M.; Ortiz, P.; Quiroga, M. L. *Heterocycles* **1988**, *27*, 2177.
- [26] Klaus, B.; Eva, H.; Klaus, G. *Synthesis* **1990**, 357.
- [27] Uchikawa, O.; Fukatsu, K.; Aono, T. *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, *31*, 877.
- [28] Freeman, F.; Kim, D. S. H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4645.
- [29] Maria, S.; Gerog, J.; Sabine, K.; Andrew, B.; Mark, F.; Richard, P.; Christopher, L. *WO 2006074884*, **2006** [*Chem. Abstr.* **2006**, *145*, 16723].
- [30] Thompson, M. J.; Chen, B. N. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5324.

(Li, L.)