

一锅法串联反应合成巯基烟酰胺类衍生物

曾 琛 曲占庆*

(中国石油大学石油工程学院 青岛 266555)

摘要 以巯基烟酸和胺为起始原料, 通过一锅法三步串联反应, 合成了一系列巯基烟酰胺类衍生物, 探索出了一种在温和条件下高效合成巯基烟酰胺类衍生物的方法, 解决了以往巯基烟酰胺合成步骤繁琐、条件苛刻、产率低等问题。在未来生物活性分子和药物分子合成上有潜在的应用价值。

关键词 巯基烟酰胺; 一锅法; 串联反应; 合成

A One-Pot Tandem Process to Fused 2-Mercaptonicotinamides

Zen, Chen Qu, Zhanqing*

(College of Petroleum Engineering, China University of Petroleum, Qingdao 266555)

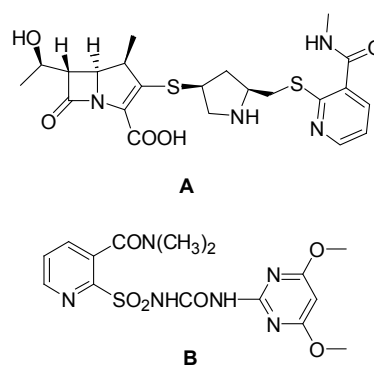
Abstract The paper describes a convenient and facile methodology for the synthesis of fused 2-mercaptinicotinamide scaffolds. The synthetic approach is supported by a one-pot tandem reaction process. This process has potential applications in the synthesis of biologically and medicinally relevant compounds.

Keywords 2-mercaptinicotinamide; one-pot; tandem reaction; synthesis

烟酰胺是烟酸(维生素 B₃)的酰胺形式, 是辅酶 I 和辅酶 II 的组成部分, 成为许多脱氢酶的辅酶, 缺乏时可影响细胞的正常呼吸和代谢而引起糙皮病。烟酰胺参与氧化-还原反应干预能量代谢等生理过程, 在维持细胞的正常生命活动中发挥重要作用, 也具有 DNA 修复延缓衰老等方面的药理作用, 同时这些化合物还具有抗氧化作用^[1,2]、抗炎作用^[3,4]及代谢调控作用^[5]。

巯基烟酰胺作为烟酰胺的一种衍生物具有广泛的生物活性, 在药物化学、生命科学等领域具有重要的应用价值^[6~9]。巯基烟酰胺易与其他化合物发生关环反应, 生成杂环化合物, 杂环化合物与生命科学、材料科学有着十分密切的关系^[10]。巯基烟酰胺作为杂环化学合成中非常重要的原料, 对于合成具有药物导向作用的含氮含氧杂环分子有着十分重要的研究价值^[11~14]。例如: **A** 是美罗培南的巯基烟酰胺衍生物, 具有很好的抗菌活性^[15]; **B** 烟噻磺隆则是一种高效的除草剂^[16~18](Scheme 1)。

巯基烟酰胺的合成是一项具有挑战性的工作, 因为巯基的存在使得酰胺的合成产生许多难点, 例如, 巯基

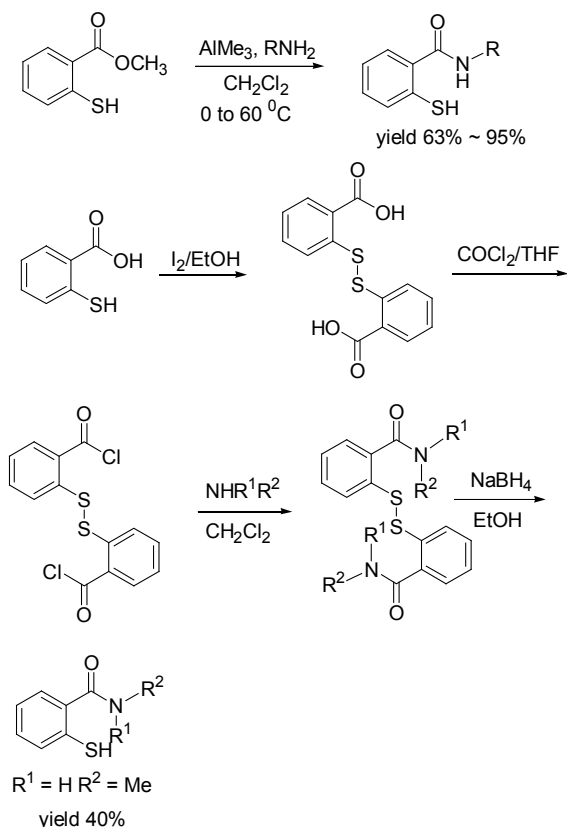


Scheme 1

与仲胺的反应、巯基的偶联等。过去报道的巯基芳香酰胺合成步骤均需要复杂的多步反应, 产率低^[19,20], 有些则会用到易燃易爆的活泼路易斯酸三甲基铝^[21](Scheme 2)。Monge 等^[22]曾报道过一种类似的巯基烟酰胺合成方式, 而我们设计方法比之前的方法有着反应条件更温和、使用一锅法不需要分离、产率高、后处理简单等显著优势。

* E-mail: quzhanqingchina@163.com

Received June 30, 2013; revised August 3, 2012; published online August 21, 2013.



Scheme 2

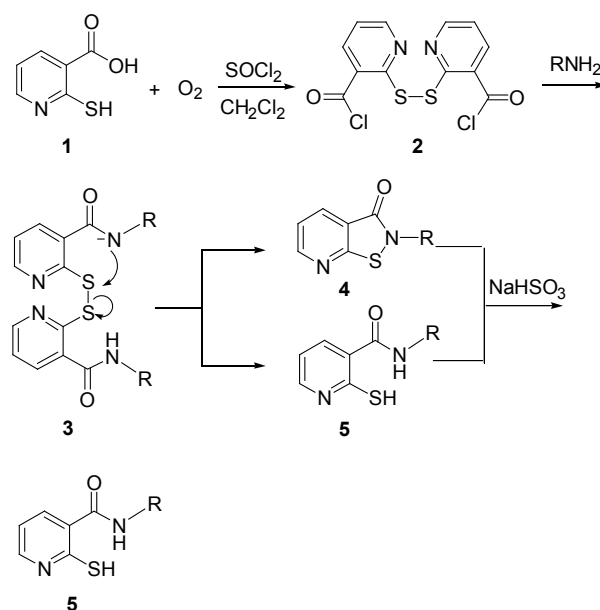
1 结果与讨论

1.1 化合物的合成

通过换用不同的胺, 合成了 11 种不同的烟酰胺化合物(表 1)。在不同的底物对比实验中可以发现, 芳香族酰胺(**5c**~**5k**)产率明显高于脂肪族酰胺(**5a**, **5b**)产率, 猜测原因是由于生成的芳香族产物是共轭体系, 更稳定。苯环上供电子基取代的酰胺(**5d**, **5e**, **5j**, **5k**)的产率略高于吸电子基取代的酰胺 **5f**, 可能是由于供电子基取代的芳香胺与酰氯反应活性更高导致的。但是, 取代基的位阻效应对产率影响不明显, **5i** 和 **5l** 化合物中取代基位阻较大但是仍然得到不错产率的酰胺产品。反应机理如 Scheme 3 所示。合成通式见 Eq. 1, 结果见表 1

1.2 波谱性质

以目标化合物 **5a** 为例, 3743 cm^{-1} 为酰胺 N—H 的伸缩振动峰; $3154, 3110\text{ cm}^{-1}$ 为吡啶上 C—H 的伸缩振动峰; $2959, 2869\text{ cm}^{-1}$ 为丙基上 C—H 伸缩振动峰; 1643 cm^{-1} 为羰基的特征吸收峰; 1564 cm^{-1} 为吡啶环骨架的特征吸收峰; 1313 cm^{-1} 为 C—Ar 伸缩振动峰; 1231 cm^{-1} 为苯硫酚 C—S 的伸缩振动峰; 1121 cm^{-1} 为丙基上 C—C 的伸缩振动峰; 1065 cm^{-1} 为吡啶环 C—H 的面内弯曲振动特征峰; 808 cm^{-1} 为吡啶环 C—H 的面外弯曲振动特征峰; 747 cm^{-1} 为 N—H 的非平面摇摆特征峰; 537



Scheme 3

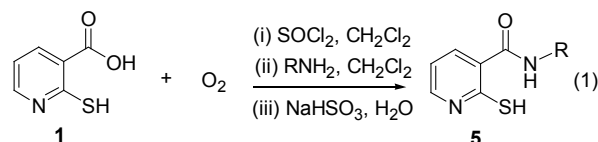


表 1 2-巯基烟酰胺化合物 5 的合成

Table 1 Synthesis of 2-mercaptopyridine-3-carboxamides 5

Product	R	Yield ^a /%	m.p./°C	m.p. ^c /°C
5a	<i>n</i> -Pr	63	153~155	
5b	Bu	61	125~127	
5c	Ph	65	197~198	205~207 ^[22]
5d	4-MeC ₆ H ₄	70	203~204	204~206 ^[22]
5e	3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂	74	209~210	
5f	4-FC ₆ H ₄	70	248~250	
5g	4-ClC ₆ H ₄	69	236~237	226~228 ^[22]
5h	4-BrC ₆ H ₄	71	None ^b	
5i	2-Naphthyl	72	218~220	
5j	4-MeOC ₆ H ₄	76	208~210	204~206 ^[22]
5k	3,5-Me ₂ C ₆ H ₃	70	191~192	
5l	<i>i</i> -Pr	67	145~147	

^a 反应产率为分离产率; ^b 没有熔点 (表注 2); ^c 文献报道熔点。

cm^{-1} 为苯硫酚的面内弯曲振动特征峰。

在 ^1H NMR 中, δ 14.05 处的单峰(氢的数目为 1), 为吡啶上巯基氢的化学位移, δ 10.79 为酰胺(N—H)的化学位移, δ 8.50, 7.96, 7.03 处的三个 dd 峰为吡啶上氢的化学位移, δ 3.32~3.27 处的多重峰(受酰胺 N—H 和相邻亚甲基上氢的偶合作用), δ 1.54 处的 4 重峰, δ 0.95 处的三重峰, 为正丙基上的烷基氢的化学位移。由 ESI 源的 MS 测试可以看出, 得到的 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 峰为 197.0748, 与理论计算值 197.0704 吻合。

1.3 反应条件优化

为了得到更好的反应条件,我们对反应过程中,第一步反应氮气保护、回流时间、溶剂,第三步还原剂对反应的影响进行了考察,对条件进行了优化筛选,得出了最优条件,并在该条件下合成了一系列化合物。

1.3.1 氮气保护和回流时间对产率的影响

以 *N*-苯基-2-巯基烟酰胺(**5c**)的合成为例,我们进行了反应条件的优化。通过表 2 可以看出,氮气保护的有无对总体反应产率影响不大,所以为了简化操作,优化的条件去除了氮气保护的步骤。第一步的回流反应时间则直接影响了反应的总体收率,在回流反应不充分的条件下产率较低,但是回流 2 h 后反应基本完成,延长时间反应产率不再提高。最终我们确定最佳反应时间为 2 h。

表 2 氮气保护和反应时间对产率的影响

Table 2 Effect of nitrogen atmosphere and reaction time on reaction yield

氮气保护	反应时间/h	收率 ^a /%
无	0.5	12
无	1.0	30
无	1.5	55
无	2.0	65
无	2.5	64
无	3.0	65
有	2.0	64

^a 反应的收率均为分离产率。

1.3.2 不同溶剂对反应产率的影响

通过变换不同的溶剂,研究了不同溶剂对烟酰胺合成产率的影响。以化合物 **5c** 的合成为例,产率见表 3。发现二氯甲烷中反应生成的产率最高,可能是因为二氯甲烷的极性最大,对反应原料的溶解性最好,可以使反应更加充分。

表 3 不同溶剂对反应产率的影响

Table 3 Effect of solution on reaction yield

溶剂	反应时间/h	收率 ^a /%
CH ₂ Cl ₂	2.0	65
CHCl ₃	2.0	56
CCl ₄	2.0	40

^a 反应的收率均为分离产率。

1.3.3 不同还原剂对反应产率的影响

不同的还原剂均可以得到高产率 2-巯基烟酰胺化合物,以化合物 **5c** 的合成为例,产率见表 4。从成本考虑,二硫苏糖醇最贵,硼氢化钠其次,NaHS 和 NaHSO₃ 的价格最低,但是 NaHS 在反应过程中会产生 H₂S 气体,污染环境,所以最后选择了 NaHSO₃ 作为第三步反应的还原剂。

表 4 不同还原剂对产率的影响

Table 4 Effect of reductant on reaction yield

还原剂	反应时间/min	收率 ^a /%
NaBH ₄	10	65
NaHS	10	63
NaHSO ₃	10	65
二硫苏糖醇	15	69

^a 反应的收率均为分离产率。

2 结论

我们利用一锅法串联反应,巧妙地设计了巯基烟酰胺的新型合成路线,并对反应条件进行了优化筛选,得到了最佳的反应条件。该类反应利用一锅法操作简便、不需要分离中间体的优势,得到了较高的巯基烟酰胺的分离产率。同时反应条件温和,不需要无氧操作,便于工业化生产。本方法利用各种类型的芳香族、脂肪族以及大位阻的胺均高效地合成了对应的巯基酰胺,为将来复杂杂环化合物的合成以及巯基烟酰胺类活性衍生物的合成提供了便捷的中间体合成方法。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

氢谱和碳谱都使用 Bruker Avance 核磁共振仪测得,频率分别为 300MHz 和 400MHz, DMSO-*d*₆ 作溶剂, TMS 作为内标;化合物的熔点由 XT-4 型数字显示显微熔点仪测定;高分辨质谱在 Agilent Q-TOF6510 系统上用直接进样法获得;IR 用 Perkin-Elmer 1730 型红外分光光度计测定(KBr 压片)。除特别说明外,所有溶剂均为市售分析纯试剂,干燥的溶剂是按照常规的标准方法制得的。

3.2 实验方法

250 mL 圆底烧瓶中加入 2-巯基烟酸(1.54 g, 10 mmol),用二氯甲烷 100 mL 溶解,加入 2 mL 二氯亚砷,回流反应 2 h。反应结束后,反应液旋干,除去二氯亚砷,剩余固体用二氯甲烷 100 mL 溶解。将丙胺(0.53 g, 9 mmol)溶解于 20 mL 二氯甲烷,在冰浴下,通过恒压滴液漏斗滴加至上述混合液中,过夜反应。反应结束后,抽滤除去固体,滤液倒入 250 mL 圆底烧瓶中,加入 100 mL 水,加入 2 g 亚硫酸氢钠,常温搅拌反应 2 h。CH₂Cl₂ (50 mL×3)萃取干燥过夜,真空浓缩,柱层析[V(乙酸乙酯):V(石油醚)=1:1]得 1.11 g 黄色固体 **5a**。

N-正丙基-2-巯基烟酰胺(**5a**)^[23]: 黄色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 14.05 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.50 (dd, *J*=1.8, 7.6 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J*=1.5, 5.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J*=6.1, 7.5 Hz, 1H), 3.32~3.27 (m, 2H), 1.54 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 0.95 (t, *J*=7.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (100

MHz, DMSO- d_6) δ : 173.9, 163.7, 142.5, 141.6, 133.4, 114.3, 41.3, 40.6, 40.4, 40.2, 40.0, 39.8, 39.6, 39.4, 22.6, 12.1; IR (KBr) ν : 3743 (N—H), 3110, 3154, 2959, 2869, 1643 (C=O), 1564, 1313, 1231, 1121, 1065, 808, 747, 537 cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 197.0748 ($M^+ + 1$, 100), 219.0566 (70); HRMS calcd for $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$ ($M + \text{H}$) $^+$ 197.0704, found 197.0748.

N-正丁基-2-巯基烟酰胺(**5b**)^[23]: 黄色固体. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 14.05 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.50 (dd, $J=1.8, 7.6$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), δ 7.03 (dd, $J=6.1, 7.5$ Hz, 1H), 3.35~3.31 (m, 2H), 1.53~1.50 (m, 2H), 1.41~1.36 (m, 2H), 0.90 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 173.9, 163.7, 142.5, 141.6, 133.3, 114.3, 40.6, 40.4, 40.2, 40.0, 39.8, 39.6, 39.3, 31.4, 20.3, 14.1; IR (KBr) ν : 3452 (N—H), 2998, 2952, 2867, 1645 (C=O), 1566, 1320, 1233, 1126, 1066, 806, 749, 631, 537 cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 211.0945 ($M^+ + 1$, 100), 233.0746 (70); HRMS calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}$ ($M + \text{H}$) $^+$ 211.0860, found 211.0945.

N-苯基-2-巯基烟酰胺(**5c**)^[22]: 黄色固体. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 14.21 (s, 1H), 12.93 (s, 1H), 8.54 (dd, $J=1.8, 7.5$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J=1.8, 6.0$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.38 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.16~7.08 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 173.8, 162.4, 142.5, 142.1, 138.8, 133.8, 129.5, 124.5, 120.2, 114.6; IR (KBr) ν : 3452 (N—H), 3292, 3176., 2959, 1650 (C=O), 1594, 1442, 1392, 1321, 1231, 1133, 752, 696, 498 cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 231.0605 ($M^+ + 1$, 100), 253.0425 (45), 279.0946 (5); HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$ ($M + \text{H}$) $^+$ 231.0547, found 231.0605.

N-(4-甲基)苯基-2-巯基烟酰胺(**5d**)^[22]: 浅黄色固体. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 14.18 (s, 1H), 12.89 (s, 1H), 8.55 (dd, $J=4.6, 8.6$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J=3.4, 8.0$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J=6.1, 7.6$ Hz, 2H), 7.19 (dd, $J=6.0, 7.2$ Hz, 2H), 7.10 (dd, $J=2.4, 7.1$ Hz, 1H), 2.29 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 173.8, 162.0, 142.5, 142.0, 136.3, 133.8, 133.5, 129.9, 120.1, 114.6; IR (KBr) ν : 3447 (N—H), 3172, 3094, 3018, 2941, 2871, 1644 (C=O), 1569, 1506, 1323, 1229, 1126, 817, 743, 505 cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 245.0775 ($M^+ + 1$, 98), 267.0586 (49); HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$ ($M + \text{H}$) $^+$ 245.0704, found 245.0775.

N-(3,4,5-三甲氧基)苯基-2-巯基烟酰胺(**5e**): 黄色固体. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 14.21 (s, 1H), 12.86 (s, 1H), 8.52 (dd, $J=1.8, 7.6$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J=1.8, 5.9$

Hz, 1H), 7.10 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.07 (s, 2H), 3.78 (s, 6H), 3.64 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 173.7, 162.2, 153.4, 142.4, 142.0, 134.9, 133.8, 114.6, 98.0, 97.8, 60.6, 56.3, 56.2; IR (KBr) ν : 3436 (N—H), 3120, 3083, 2967, 2831, 1663 (C=O), 1591, 1561, 1508, 1457, 1235, 1130, 998, 835, 749, 661, 615 cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 321.1048 ($M^+ + 1$, 98), 343.0736 (70), 359.0472 (7); HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ ($M + \text{H}$) $^+$ 321.0864, found 321.1048.

N-(4-氟)苯基-2-巯基烟酰胺(**5f**): 黄色固体. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 14.18 (s, 1H), 12.83 (s, 1H), 8.50 (dd, $J=1.8, 7.6$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J=1.5, 5.8$ Hz, 1H), 7.75~7.72 (m, 2H), 7.24~7.19 (m, 2H), 7.08 (dd, $J=6.1, 7.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 173.3, 161.9, 158.4 ($^1J_{\text{C,F}}=239$ Hz), 141.8, 141.5, 134.7 ($^4J_{\text{C,F}}=2$ Hz), 133.4, 121.4 ($^3J_{\text{C,F}}=7$ Hz), 115.6 ($^2J_{\text{C,F}}=22$ Hz), 114.0; IR (KBr) ν : 3450 (N—H), 3196, 2902, 2867, 2825, 1641 (C=O), 1570, 1507, 1313, 1231, 1127, 828, 739, 506, 459 cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 249.0523 ($M^+ + 1$, 90), 271.0359 (100), 287.0048 (14); HRMS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{FN}_2\text{OS}$ ($M + \text{H}$) $^+$ 249.0453, found 249.0524.

N-(4-氯)苯基-2-巯基烟酰胺(**5g**)^[22]: 黄色固体. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 14.23 (s, 1H), 12.90 (s, 1H), 8.50 (dd, $J=1.5, 6.3$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J=1.5, 5.7$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.08 (m, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 173.4, 165.2, 162.2, 143.7, 143.3, 141.8, 141.6, 137.3, 133.4, 128.9, 127.5, 121.2, 115.0, 114.0; IR (KBr) ν : 3449 (N—H), 3176, 3120, 3025, 2914, 1650 (C=O), 1574, 1488, 1324, 1234, 1126, 1084, 821, 744, 501, 419 cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 265.0184 ($M^+ + 1$, 100), 286.9999 (45); HRMS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{FN}_2\text{OS}$ ($M + \text{H}$) $^+$ 265.0124, found 265.0184.

N-(4-溴)苯基-2-巯基烟酰胺(**5h**): 黄色固体. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 14.19 (s, 1H), 12.90 (s, 1H), 8.49 (dd, $J=7.8, 8.5$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J=5.7, 8.0$ Hz, 1H), 7.76~7.68 (m, 2H), 7.60~7.54 (m, 2H), 7.09 (t, $J=13.5, 7.1$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 173.4, 162.2, 141.8, 141.6, 137.7, 133.4, 131.8, 131.6, 122.0, 121.6, 115.6, 114.0; IR (KBr) ν : 3450 (N—H), 3169, 3107, 3016, 2890, 1646 (C=O), 1549, 1317, 1234, 1123, 1071, 891, 791, 725, 587, 510 cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 308.9702 ($M^+ + 1$, 91), 310.9686 (100); HRMS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{OS}$ ($M + \text{H}$) $^+$ 308.9598, found 308.9702.

N-(2-萘基)-2-巯基烟酰胺(**5i**): 黄色固体. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 14.36 (s, 1H), 13.36 (s, 1H), 8.75 (dd, $J=1.6, 7.6$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.11 (dd, $J=1.6, 5.9$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.65~7.54 (m, 3H), 7.17 (dd, $J=7.6, 6.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 173.6, 162.7, 143.6, 142.5, 134.2, 134.0, 133.3, 129.0, 126.9, 126.8, 126.6, 126.3, 125.3, 122.7, 119.9, 115.0; IR (KBr) ν : 3451 (N—H), 3175, 3120, 3023, 2947, 2909, 2808, 1646 (C=O), 1577, 1485, 1323, 1233, 1129, 1073, 1004, 890, 817, 747, 498 cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 281.0750 (M^++1 , 98), 303.0550 (15), 319.0289 (9); HRMS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{OS}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 309.9598, found 391.2867.

N-(4-甲氧基)苯基-2-巯基烟酰胺(**5j**)^[22]: 黄色固体. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 14.14 (s, 1H), 12.83 (s, 1H), 8.55 (dd, $J=1.8, 7.8$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J=1.8, 6.0$ Hz, 1H), 7.66~7.61 (m, 2H), 7.11~7.07 (m, 1H), 6.98~6.92 (m, 2H), 3.75 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 173.2, 161.3, 155.7, 141.9, 141.4, 133.3, 131.4, 121.1, 114.1, 114.1, 55.2; IR (KBr) ν : 3450 (N—H), 3172, 3111, 3024, 2902, 2864, 2812, 1642 (C=O), 1555, 1508, 1325, 1241, 1124, 1024, 892, 823, 550, 501, 446 cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 261.0717 (M^++1 , 98), 283.0534 (43); HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 261.0653, found 261.0717.

N-(3,5-二甲基)苯基-2-巯基烟酰胺(**5k**)^[24]: 黄色固体. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 14.20 (s, 1H), 12.92 (s, 1H), 8.56 (dd, $J=1.8, 7.5$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J=1.8, 6.0$ Hz, 1H), 7.35 (s, 2H), 7.14~7.08 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 2.27 (s, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 173.2, 161.5, 142.1, 141.6, 138.2, 138.0, 133.1, 125.5, 117.3, 114.2, 21.0; IR (KBr) ν : 3497 (N—H), 3085, 1699 (C=O), 1564, 1393, 1311, 1255, 1132, 1064, 812, 762, 706, 542 cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 259.0957 (M^++1 , 100), 281.0726 (23); HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 259.0860, found 259.0957.

N-异丙基-2-巯基烟酰胺(**5l**)^[23]: 黄色固体. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 14.05 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.50 (dd, $J=1.8, 7.6$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J=1.5, 5.9$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J=6.1, 7.5$ Hz, 1H), 4.76~4.70 (m, 1H), 1.56 (d, $J=30.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :

173.9, 163.7, 142.5, 141.6, 133.4, 114.3, 50.2; IR (KBr) ν : 3273 (N—H), 2959, 2926, 2854, 1731 (N—H), 1636, 1557, 1484, 1394, 1285, 1131, 1072, 763 cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 197.0733 (M^++1 , 100); HRMS calcd for $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 197.0704, found 197.0733.

References

- [1] Maiese, K.; Chong, Z. Z.; Hou, J.; Shang, Y. C. *Molecules* **2009**, *14*, 3446.
- [2] Li, F.; Chong, Z. Z.; Maiese, K. *Curr. Med. Chem.* **2006**, *14*, 883.
- [3] Traister, A.; Breitman, I.; Bar-lev, E.; Zvibel, I.; Harel, A.; Halpern, Z.; Oren, R. *Scand. J. Gastroenterology* **2005**, *40*, 1226.
- [4] Fernandes, C. A.; Fievez, L.; Ucakar, B.; Neyrinck, A. M.; Fillee, C.; Huaux, F.; Delzenne, N. M.; Bureau, F.; Vanbever, R. *Am. J. Physiol.: Lung. Cell. Mol. Physiol.* **2011**, *300*, 354.
- [5] Chlopicki, S.; Swies, J.; Mogielnicki, A.; Buczek, W.; Bartus, M.; Lomnicka, M.; Adamus, J.; Gebicki, J. *Br. J. Pharmacol.* **2007**, *152*, 230.
- [6] Liu, D.; Gharavi, R.; Pitta, M.; Gleichmann, M.; Mattson, M. P. *NeuroMol. Med.* **2009**, *11*, 28.
- [7] Furdas, S. D.; Shekfeh, S.; Bissinger, E. M.; Wagner, J. M.; Schlimme, S.; Valkov, V.; Hendzel, M.; Jung, M.; Sippl, W. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 3678.
- [8] Spencer, J.; Burd, A. P.; Goodwin, C. A.; Merette, S. A. M.; Scully, M. F.; Adatia, T.; Deadman, J. J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1551.
- [9] Klimesova, V.; Odlerova, Z. *Cesko-Slov. Farm.* **1993**, *42*, 214.
- [10] Chong, Z. Z.; Maiese, K. *Br. J. Pharmacol.* **2007**, *150*, 839.
- [11] Shang, Y. C.; Chong, Z. Z.; Hou, J.; Maiese, K. *Curr. Neurovasc. Res.* **2009**, *6*, 20.
- [12] Niu, X. Y.; Yang, B. C.; Li, Y. Q.; Fang, S.; Huang, Z. X.; Xie, C. X. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 4102.
- [13] Liu, Y. L.; Chu, C. X.; Huang, A. P.; Zhan, C. J.; Ma, Y.; Ma, C. *ACS Combinatorial Sci.* **2011**, *13*, 547.
- [14] Liu, Y. L.; Ma, Y.; Zhan, C. J.; Huang, A. P.; Ma, C. *Synlett* **2012**, 255.
- [15] Shin, K. Y.; Koo, K. D.; Yoo, K. H.; Kang, Y. K.; Park, S. W.; Kim, D. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2397.
- [16] Fontem, L. A.; Chikoye, D. J. *Food, Agric. Environ.* **2012**, *10*, 1572.
- [17] McCullough, P. E.; de Barreda, D. G.; Raymer, P. *Weed Technol.* **2012**, *26*, 376.
- [18] Hennigh, D. S.; Al-Khatib, K.; Tuinstra, M. R. *Weed Technol.* **2010**, *24*, 411.
- [19] Sengar, R. S.; Miller, J. J.; Basu, P. *Dalton Trans.* **2008**, 2569.
- [20] Siedlecka, R.; Skarzewski, J. *Pol. J. Chem.* **2000**, *74*, 1369.
- [21] Correa, A.; Tellitu, I.; Dominguez, E.; SanMartin, R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4811.
- [22] Monge, A.; Merino, V. M. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 1353.
- [23] Marat, X. *WO 2012080075*, **2012** [*Chem. Abstr.* **2012**, *157*, 55237].
- [24] Tajima, H.; Honda, T.; Kawasima, K.; Sasabuchi, Y.; Yamamoto, M.; Ban, M.; Okamoto, K.; Inoue, K.; Inaba, T.; Takeno, Y.; Tsuboi, T.; Tonouchi, A.; Aono, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 1232.

(Zhao, X.)