

碱性离子液体中吲哚与芳基硫酚的 3-芳炔烷基化反应

岑竞鹤^{†,a} 杨 凯^{†,b} 李建晓^{*,a} 李 灿^a 杨少容^{*,a}^(a) 华南理工大学化学与化工学院 广州 510640)^(b) 赣南医学院药学院 赣州 341000)

摘要 无金属条件下,在离子液体[Hemim]N(CN)₂中,实现了吲哚衍生物与芳基硫酚的偶联反应,以中等至优良产率(68%~90%)合成系列芳炔烷基取代的吲哚化合物。其结构均经 ¹H NMR, ¹³C NMR 及 HRMS 确证。该反应具有反应条件温和、底物适用范围广、环境友好等优点。此外,生成的产物通过进一步的修饰与转化可以衍生为结构复杂的、具有潜在生物活性的有机分子骨架结构。

关键词 离子液体;吲哚;硫酚;3-芳炔烷基化反应

Direct 3-Arylsulfenylation of Indoles with Thiols in Basic Ionic Liquid

Cen, Jinghe^{†,a} Yang, Kai^{†,b} Li, Jianxiao^{*,a} Li, Can^a Yang, Shaorong^{*,a}^(a) School of Chemistry and Chemical Engineering, South China University of Technology, Guangzhou 510640)^(b) School of Pharmaceutical Sciences, Gannan Medical University, Ganzhou 341000)

Abstract An efficient and convenient transition metal-free procedure for the synthesis of 3-sulfonylindoles derivatives in moderate to good yields from readily available indoles and thiols in basic ionic liquid has been developed. Their structures were confirmed by ¹H NMR, ¹³C NMR and HRMS. This sulfenylation process provides a novel route for directly accessing 3-sulfonylindoles in good to excellent yields and good functional group tolerance with high atom efficiency. Notably, the current methodology could also be conveniently applied to the synthesis of thioarylated naturally occurring biologically active frameworks.

Keywords ionic liquids; indoles; thiols; 3-arylsulfenylation reaction

含硫杂环骨架是许多药物分子和生物活性分子的重要组成部分,并广泛应用于有机合成、材料、农业、工业生产等领域^[1]。特别地,芳杂环硫醚作为有机硫化物的重要组成部分,由于其具有良好的生物活性和优良的光电性质,广泛应用于农药、医药、功能材料以及催化剂配体等领域^[2]。鉴于此,发展简捷、高效的合成策略构建具有特定骨架结构的芳杂环硫醚及其衍生物备受关注。传统方法通常采用芳基砜类及亚砜类化合物被选择性还原制备芳杂环硫醚化合物,但反应通常需要较高的温度且无水无氧体系^[3]。近年来,随着过渡金属催化偶联反应的迅猛发展,一系列新颖的催化体系被应用于芳杂环硫醚的合成中。已报道的过渡金属催化剂主要有钯^[4]、镍^[5]、铜^[6]、铁^[7]以及其他金属催化剂^[8]。但该类

型反应普遍使用芳基卤化物与有毒、难闻且对空气不稳定的芳基硫试剂。随着绿色化学的提倡和发展,直接、高效、环保的无金属催化的芳杂环 C—H 键活化的 C—S 偶联新途径受到化学研究者的重视^[9]。

另外,3-芳炔硫基吲哚是一类具有特殊药物活性的吲哚衍生物,也是合成具有重要生物活性吲哚衍生物的中间体,因而绿色、无金属催化的合成策略备受青睐^[10]。单质碘催化的串联反应为 3-芳炔硫基吲哚的构建提供了新途径^[11]。比如,邓国军等^[11c]发展了碘催化的吲哚与亚磺酸钠串联的炔烷基化反应;此外,碱促进的吲哚与二芳基二硫醚的偶联反应也是构建 3-芳炔硫基吲哚的重要方法^[12]。例如,张荣华等^[12b]实现了氢氧化钠促进的吲哚与芳基硫酚的偶联反应;同时,过氧化物引发

* Corresponding authors. E-mail: cejxli@scut.edu.cn; lisryang@scut.edu.cn

Received July 5, 2017; revised August 16, 2017; published online August 18, 2017.

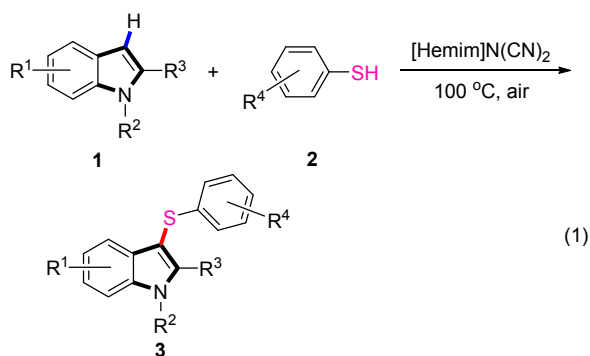
Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21502055, 21642005), the Fundamental Research Funds for the Central Universities (No. 2015ZM150) and the China Postdoctoral Science Foundation (No. 2016T90779).

国家自然科学基金(Nos. 21502055, 21642005)、中央高校基本科研业务费(No. 2015ZM150)和中国博士后科学基金(No. 2016T90779)资助项目。

[†] 共同第一作者(These authors contributed equally to this work).

的自由基历程亦能高效、高区域选择性地合成系列 3-芳烃硫基吡啶^[13]。我们课题组在 C—S 键的构建与官能团化方面也取得了阶段性的研究进展^[14]。

因此, 我们课题组在以离子液体为反应介质的交叉偶联反应^[15]以及通过串联多组分的策略构建含硫杂环化合物的研究基础上^[16], 进一步以市售的吡啶和系列芳基硫酚为底物, 在离子液体中研究了它们的交叉偶联反应。结果表明, 空气氛围下, 反应温度为 100 °C, 以离子液体 [Hemim]N(CN)₂ 作溶剂, 反应以较高产率 (68%~90%) 简捷、高效、高区域选择性地合成系列 3-芳烃硫基吡啶衍生物 (Eq. 1)。



1 结果与讨论

1.1 离子液体中吡啶的烃硫化反应条件优化

为了得到优化的反应条件, 以吡啶(1a)与苯基硫酚(2a)为模板反应对偶联反应进行了探究, 考察了不同的碱、溶剂的种类以及反应温度等对反应的影响, 具体结果如表 1 所示。

在没有碱时, 反应是不能进行的 (Entry 1)。碱的种类筛选表明 (Entries 2~9), 当使用 2 equiv. 的 NaOH 作为碱, 反应具有较好的 GC 转化率和较高的区域选择性 (Entry 8), 其他种类的碱对反应无明显的促进作用, 故确定 NaOH 为该条件下的最佳的碱。

紧接着, 常规溶剂的考察表明 (Entries 10~15), 二甲基亚砜 (DMSO) 是较为合适的反应溶剂, 目标化合物 3a 的气相色谱 (GC) 收率为 75% (Entry 10)。其他的有机溶剂, 比如 Toluene、1,4-dioxane 以及 DME, 反应的 GC 转化率均出现不同程度的降低。根据文献报道, 离子液体能够有效的促进富电子烯烃的芳烃硫化反应。因此, 我们对离子液体的种类进行了考察。实验发现, 咪唑型离子液体在一定的范围内能够提高反应的 GC 转化率。当使用 [Hemim]N(CN)₂ 作溶剂时, 反应有较好的 GC 转化率和较高的区域选择性 (Entry 18); 其他离子液体, 如 [C₂NH₂mim]BF₄ 和 [C₂NH₂mim]PF₆, 反应的 GC 转化率并未提高, 故认为该条件下, [Hemim]N(CN)₂ 是较

表 1 吡啶(1a)与苯基硫酚(2a)偶联反应的条件优化^a

Table 1 Optimization of conditions for the coupling of indole with benzenethiol

Entry	Base	Solvent	Temp./°C	Yield ^b /%
1	—	DMF	80	Trace
2	Et ₃ N	DMF	80	7
3	K ₂ CO ₃	DMF	80	41
4	Na ₂ CO ₃	DMF	80	33
5	CS ₂ CO ₃	DMF	80	52
6	KHCO ₃	DMF	80	16
7	KOH	DMF	80	63
8	NaOH	DMF	80	65
9	^t BuOK	DMF	80	27
10	NaOH	DMSO	80	75
11	NaOH	Toluene	80	18
12	NaOH	1,4-Dioxane	80	49
13	NaOH	DME	80	51
14	—	[C ₂ NH ₂ mim]BF ₄	80	45
15	—	[C ₂ NH ₂ mim]PF ₆	80	19
16	—	[C ₂ NH ₂ mim][NTf ₂]	80	86
17	—	[PhCH ₂ mim][NTf ₂]	80	83
18	—	[Hemim]N(CN) ₂	80	93
19	—	[Hemim]N(CN) ₂	100	94 (88)
20	—	[Hemim]N(CN) ₂	110	93

^a Reactions were performed with 1a (0.20 mmol), 2a (0.30 mmol), base (2 equiv), solvent (2 mL) under air atmosphere for 12 h. The value in the parentheses is the yield of the isolated product. DME: 1,2-dimethoxyethane, [C₂NH₂mim]BF₄: 1-aminoethyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate, [C₂NH₂mim]PF₆: 1-aminoethyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate, [C₂NH₂mim][NTf₂]: 1-(2-aminoethyl)-3-methylimidazolium bis(trifluoromethylsulfonyl)imide, [PhCH₂mim][NTf₂]: 1-benzyl-3-methylimidazolium bis(trifluoromethylsulfonyl)imide, [Hemim]N(CN)₂: 1-hydroxyethyl-3-methylimidazolium dicyanamide. ^b GC yield.

为合适的离子液体。根据相关研究报道, 离子液体的酸碱性主要取决于阴离子的性质。不同阴离子考察表明, 二氟胺根负离子提供的碱性环境对反应有着明显的促进作用。然而, 中性的阴离子 BF₄⁻ 和 PF₆⁻ 对反应并没有促进作用。^[17]

进一步地, 温度的考察表明 (Entries 19, 20), 在一定程度上升高温度, 可以提高反应的 GC 转化率 (Entry 19); 相反地, 继续升高温度达到 110 °C 时, 反应的 GC 转化率并没有改善, 故认为温度为 100 °C 是较为合适的反应温度。

因此, 优化后较合适的反应条件为: [Hemim]N(CN)₂ 为反应溶剂, 反应温度为 100 °C, 反应时间为 12 h。

1.2 烃硫化反应底物普适性考察

在优化条件下, 我们进一步考查此催化体系的底物

普适性(表 2)。从表 2 可知: 无论吲哚苯环上取代基是吸电子基团还是供电子基团, 芳烃硫化反应均能得到中等到优良的转化(**3a**~**3g**)。并且, 苯环连接供电子基, 比如甲基时, 反应的分离收率略高于吸电子取代的吲哚。紧接着, C(2)位甲基取代基的吲哚考察表明, 反应均能实现优良产率的转化(**3h**~**3j**)。进一步地, *N*-取代基的考察发现, 无论是烷基取代还是苯基以及苄基时, 反应都能实现优良产率的转化(**3k**~**3n**)。另外, 含有不同取代基的芳基硫酚对反应亦表现出较好的底物兼容性(**3o**~**3r**)。

根据上述实验结果以及相关文献描述, 该反应的可能机理是: 首先, 硫酚在空气氛围中生成二芳基二硫醚。同时, 在碱性条件下吲哚衍生物去质子化得到吲哚阴离子, 紧接着吲哚阴离子亲核进攻二芳基二硫醚进而得到目标化合物^[12a,18]。

1.3 离子液体的重复使用性

以吲哚(**1a**)与苯基硫酚(**2a**)的芳烃硫化反应为模板, 2.0 mL [Hemim]N(CN)₂ 为反应溶剂, 反应温度为 100 °C, 反应时间为 12 h, 考察了离子液体循环使用情况, 实验结果如表 3 所述。

离子液体的循环使用考察表明: 该反应体系可以循

环利用 8 次而反应活性没有明显降低。当使用第 9 次时, 由于体系中副产物增加以及体系碱性降低, 目标化合物的收率出现明显降低。即使延长反应的时间, 目标化合物的 GC 收率仍然未能提高(Run 11)。

1.4 产物的转化应用

进一步地, 所得的吲哚衍生物 **3e** 可以通过 Suzuki-Miyaura 偶联反应以 73% 的收率转化为 6-苯基-3-苯硫基吲哚 **4** (Eq. 2)。

1.5 产物结构表征

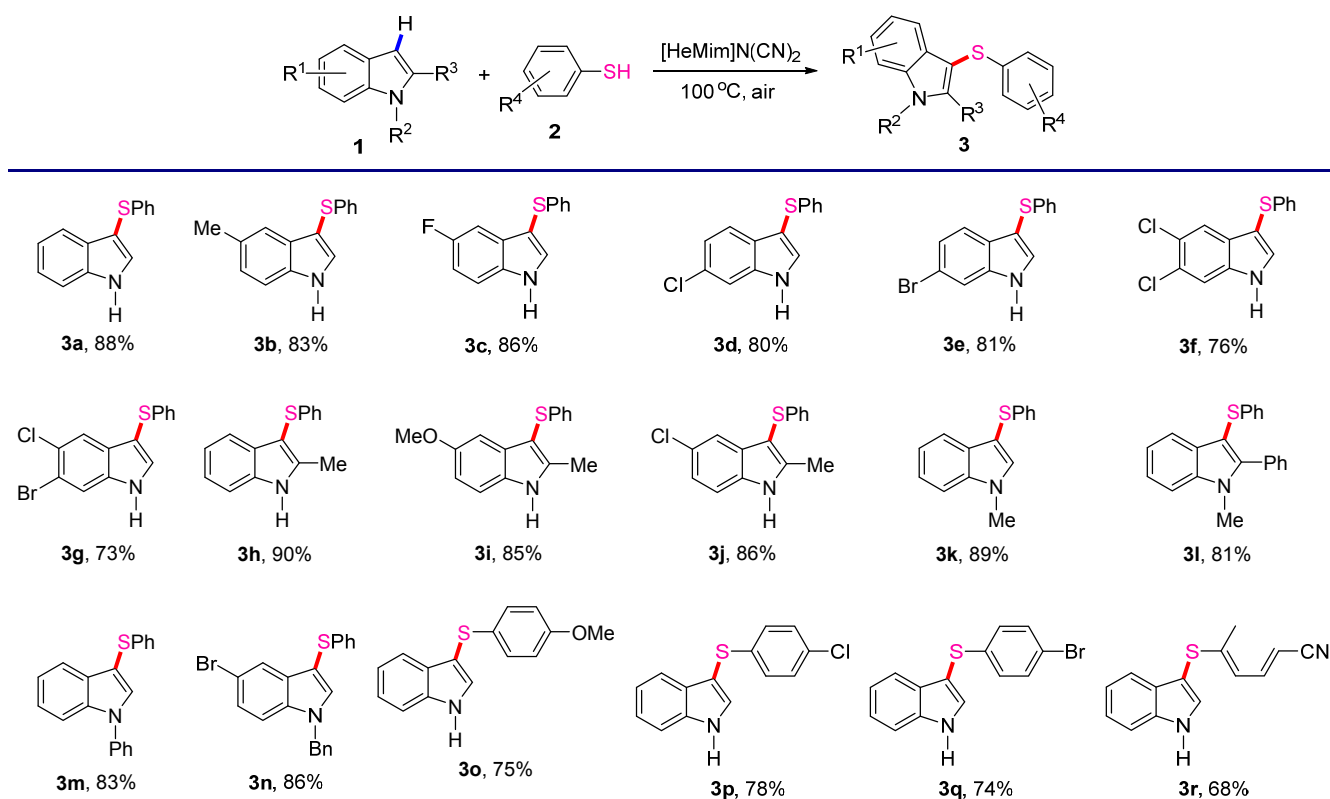
所得化合物的结构经 ¹H NMR、¹³C NMR 和 HRMS 确证。分析目标化合物的 ¹H NMR 可知, (N-H)类型的化合物, δ 为 8.11~8.92 处出现的单峰为 N-H 的化学位移(**3a**~**3j** 和 **3o**~**3r**); 对于(N-CH₃)类型的化合物, δ 为 3.77, 3.67 处出现的单峰分别为 **3k** 和 **3l** 对应的 N-CH₃ 的化学位移。

2 结论

本文利用具有生物活性骨架的吲哚与芳基硫酚为反应底物, 在碱性离子液体[Hemim]N(CN)₂ 中高效构建了系列 C(3)芳烃硫基取代的吲哚衍生物。研究结果表

表 2 吲哚与芳基硫酚的芳烃硫化反应^a

Table 2 Sulfenylation of indoles with thiols

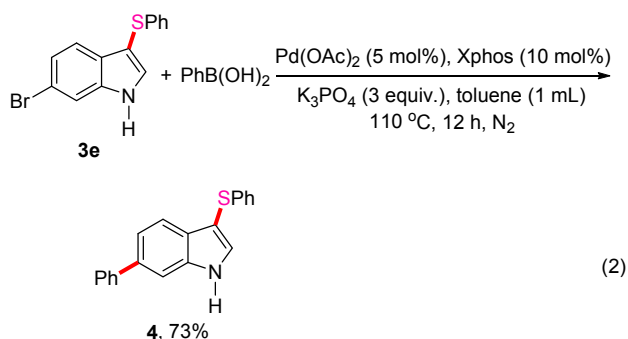


^a Reaction conditions: **1** (0.20 mmol), **2** (0.3 mmol), [Hemim]N(CN)₂ (2 mL), at 100 °C for 12 h. Yields refer to the isolated yield.

表 3 离子液体的循环使用性能^a
Table 3 Reusability of the ionic liquid

Run	Time/h	Yield ^b /%
1	12	94
2	12	94
3	12	94
4	12	94
5	12	93
6	12	91
7	12	90
8	12	83
9	12	65
10	12	40
11	24	48

^a Reaction conditions: **1** (0.20 mmol), **2** (0.3 mmol), [Hemim]N(CN)₂ (2 mL), at 100 °C for 12 h; ^b GC yield.



明: 在无金属参与条件下, 以碱性离子液体[Hemim]-N(CN)₂为反应溶剂, 100 °C条件下, 反应 12 h, 各种取代的吲哚化合物均能与芳基硫酚以中等至优良的产率得到目标化合物, 而且反应表现出较好的区域选择性。另外, 该反应条件温和, 易于操作和处理, 可为 3-芳基硫基吲哚化合物的合成提供简便的途径。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

德国 Bruker 公司 400 MHz DRX-400 核磁共振仪, 溶剂 CDCl₃, 内标 TMS; 美国 LCQ Deca XP MAX 液相色谱-质谱联用仪(或美国 FINNIGAN TRACE DSQ 质谱仪, 70 eV); 河南省予华仪器有限公司 X-5 型显微熔点仪。

所有试剂均为市售分析纯, 未经进一步纯化。

3.2 实验方法

25 mL 烧瓶中加入 0.2 mmol 吲哚(**1**), 0.3 mmol 芳基硫酚(**2**), 2 mL 离子液体[Hemim]N(CN)₂, 温度为 100 °C 条件下, 反应 12 h。反应结束后, 往溶液中加入 10 mL 乙酸乙酯(10 mL × 3), 萃取, 有机层无水硫酸镁干燥, 减压旋干得粗品, 柱层析得 **3**。目标化合物的结构经 ¹H NMR, ¹³C NMR 和 HRMS 确证。

氮气氛围中, 15 mL 三口烧瓶中加入 0.1 mmol 6-溴-3-苯硫基吲哚(**3e**), 0.3 mmol 苯基硼酸, Pd(OAc)₂ (5 mol%), K₃PO₄ (63.5 mg, 0.30 mmol), Xphos (4.8 mg, 0.01 mmol)和 1 mL 甲苯, 温度为 110 °C 条件下, 反应 12 h。反应结束后, 用乙酸乙酯萃取(10 mL × 3), 有机层无水硫酸镁干燥, 减压旋干得粗品, 柱层析得 **4**。目标化合物的结构经 ¹H NMR, ¹³C NMR 和 GC-MS 确证。

3-苯硫基吲哚(**3a**)^[9a]: 产率 88%。白色固体, m.p. 146~148 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.33 (s, 1H), 7.60 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.49~7.38 (m, 2H), 7.23 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.19~7.09 (m, 5H), 7.06 (t, *J*=6.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 139.3, 136.5, 130.7, 129.0, 128.6, 125.8, 124.8, 123.0, 120.9, 119.6, 111.6, 102.9; HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₁₁NNaS [M+Na]⁺: 248.0504, found 248.0507。

5-甲基-3-苯硫基吲哚(**3b**)^[19]: 产率 83%。白色固体, m.p. 133~135 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.22 (s, 1H), 7.40 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.29 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.16 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.10~6.97 (m, 4H), 2.40 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 139.5, 134.8, 130.8, 130.5, 129.4, 128.6, 125.6, 124.8, 124.6, 119.2, 111.2, 101.8, 21.5; HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₁₃NNaS [M+Na]⁺: 262.0661, found 262.0656。

5-氟-3-苯硫基吲哚(**3c**)^[18]: 产率 86%。黄色固体, m.p. 112~114 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 11.83 (s, 1H), 7.88 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.68~7.38 (m, 1H), 7.22 (td, *J*=8.0, 1.6 Hz, 2H), 7.18~6.99 (m, 5H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ: 157.8 (d, *J*=232.4 Hz), 138.8, 134.4, 133.2, 129.5 (d, *J*=9.9 Hz), 128.8, 125.4, 124.9, 113.8 (d, *J*=9.8 Hz), 110.4 (d, *J*=26.2 Hz), 103.1 (d, *J*=23.8 Hz), 99.6 (d, *J*=4.8 Hz); HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₁₁FNS [M+H]⁺: 244.0591, found 244.0588。

6-氯-3-苯硫基吲哚(**3d**)^[9a]: 产率 80%。白色固体, m.p. 100~102 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.55 (s, 1H), 7.50 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.23 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.16 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.08 (dd, *J*=13.6, 7.2 Hz, 4H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 138.6, 133.8, 131.2, 130.6, 128.7, 126.1, 125.1, 122.5, 121.6, 118.4, 117.0, 104.5; HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₁₀ClNNaS [M+Na]⁺: 282.0115, found 282.0112。

6-溴-3-苯硫基吲哚(**3e**)^[16b]: 产率 81%。白色固体, m.p. 141~142 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.39 (s, 1H), 7.58 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.45 (t, *J*=5.6 Hz, 2H), 7.31~7.23 (m, 1H), 7.18~7.11 (m, 2H), 7.10~7.01 (m, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 138.7, 137.2, 131.1,

128.8, 128.0, 126.0, 125.1, 124.2, 121.0, 116.6, 114.6, 103.6; HRMS (ESI) calcd for $C_{14}H_{10}BrNNaS [M+Na]^+$: 325.9610, found 325.9606.

5,6-二氯-3-苯硫基吡啶(**3f**)^[16b]: 产率 76%. 黄色固体, m.p. 145~147 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.42 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.46 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.09 (t, $J=8.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 138.3, 135.1, 132.5, 128.8, 128.8, 127.2, 126.0, 125.3, 125.3, 120.7, 113.2, 103.2; HRMS (ESI) calcd for $C_{14}H_9Cl_2NNaS [M+Na]^+$: 315.9725, found 315.9727.

6-溴-5-氯-3-苯硫基吡啶(**3g**)^[16b]: 产率 73%. 白色固体, m.p. 152~153 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.45 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.19 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.06 (t, $J=8.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 138.3, 135.8, 132.4, 129.4, 128.8, 128.8, 126.0, 125.2, 124.1, 114.6, 113.1, 103.1; HRMS (ESI) calcd for $C_{14}H_9BrClNNaS [M+Na]^+$: 359.9220, found 359.9217.

2-甲基-3-苯硫基吡啶(**3h**)^[9a]: 产率 90%. 白色固体, m.p. 110~112 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.11 (s, 1H), 7.52 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.18~7.15 (m, 1H), 7.16~7.06 (m, 3H), 7.02 (dd, $J=11.2, 5.6$ Hz, 3H), 2.45 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 141.2, 139.4, 135.4, 130.3, 128.6, 125.6, 124.6, 122.2, 120.6, 119.0, 110.7, 99.4, 12.2; HRMS (ESI) calcd for $C_{15}H_{13}NNaS [M+Na]^+$: 262.0661, found 262.0664.

5-甲氧基-2-甲基-3-苯硫基吡啶(**3i**)^[20]: 产率 85%. 白色固体, m.p. 128~130 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.13 (s, 1H), 7.22~7.12 (m, 3H), 7.05~6.99 (m, 4H), 6.83 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.44 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 155.0, 141.9, 139.4, 131.2, 130.3, 128.7, 125.4, 124.5, 112.2, 111.4, 100.8, 98.9, 55.8, 12.2; HRMS (ESI) calcd for $C_{16}H_{16}NOS [M+H]^+$: 270.0947, found 270.0941.

5-氯-2-甲基-3-苯硫基吡啶(**3j**)^[20]: 产率 86%. 白色固体, m.p. 137~138 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.21 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.22 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.18~7.10 (m, 3H), 7.06 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.47 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 142.7, 138.8, 133.8, 131.6, 128.8, 126.7, 125.5, 124.8, 122.5, 118.5, 111.7, 99.4, 12.2; HRMS (ESI) calcd for $C_{15}H_{12}ClNNaS [M+Na]^+$: 296.0271, found 296.0267.

1-甲基-3-苯硫基吡啶(**3k**)^[9a]: 产率 89%. 白色固体, m.p. 82~84 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.61 (d,

$J=7.6$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=10.4$ Hz, 2H), 7.19~7.10 (m, 5H), 7.02 (dd, $J=9.6, 4.4$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 139.7, 137.6, 135.1, 129.9, 128.7, 125.8, 124.7, 122.6, 120.5, 119.8, 110.0, 100.6, 33.1; HRMS (ESI) calcd for $C_{15}H_{13}NNaS [M+Na]^+$: 262.0661, found 262.0664.

1-甲基-2-苯基-3-苯硫基吡啶(**3l**)^[16b]: 产率 81%. 黄色固体, m.p. 93~95 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.64 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.44~7.36 (m, 6H), 7.30 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.22~7.16 (m, 1H), 7.11 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 6.96 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 146.0, 140.1, 137.7, 130.7, 130.6, 129.9, 128.8, 128.7, 128.4, 125.7, 124.5, 122.9, 121.1, 119.9, 110.0, 99.8, 31.8; HRMS (ESI) calcd for $C_{21}H_{17}NNaS [M+Na]^+$: 338.0974, found 338.0971.

1-苯基-3-苯硫基吡啶(**3m**)^[16b]: 产率 83%. 黄色液体; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.66 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.62~7.56 (m, 2H), 7.53 (d, $J=4.4$ Hz, 4H), 7.45~7.37 (m, 1H), 7.28 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.21~7.12 (m, 5H), 7.07 (d, $J=2.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 139.0, 138.9, 136.8, 133.9, 130.3, 129.8, 128.8, 127.2, 126.2, 124.9, 124.5, 123.4, 121.4, 120.1, 111.0, 104.0; HRMS (ESI) calcd for $C_{20}H_{15}NNaS [M+Na]^+$: 324.0817, found 324.0820.

1-苄基-5-溴-3-苯硫基吡啶(**3n**)^[16b]: 产率 86%. 黄色液体; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.75 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.28 (t, $J=7.6$ Hz, 4H), 7.16~7.11 (m, 3H), 7.10~7.00 (m, 5H), 5.25 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 139.0, 136.2, 135.8, 135.7, 131.9, 129.0, 128.9, 128.8, 128.2, 127.0, 125.9, 125.1, 122.5, 114.5, 112.0, 101.3, 50.7; HRMS (ESI) calcd for $C_{21}H_{16}BrNNaS [M+Na]^+$: 416.0079, found 416.0075.

3-(4-甲氧基苯硫基)吡啶(**3o**)^[11c]: 产率 75%. 黄色固体, m.p. 107~109 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.29 (s, 1H), 7.64 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J=11.6, 8.0$ Hz, 3H), 6.70 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 3.70 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 157.8, 136.5, 130.1, 129.6, 129.0, 128.6, 123.0, 120.8, 119.6, 114.5, 111.5, 104.6, 55.4; HRMS (ESI) calcd for $C_{15}H_{13}NNaOS [M+Na]^+$: 278.0610, found 278.0612.

3-(4-氯苯硫基)吡啶(**3p**)^[9a]: 产率 78%. 白色固体, m.p. 126~128 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.36 (s, 1H), 7.58 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J=11.6, 5.6$ Hz, 2H), 7.28 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.11

(d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J=8.8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 137.9, 136.5, 130.7, 130.6, 128.9, 128.8, 127.2, 123.2, 121.1, 119.5, 111.7, 102.4; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClNS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 260.0295, found 260.0290.

3-(4-溴苯硫基)吡啶(**3q**)^[9a]: 产率 74%. 白色固体, m.p. 138~139 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.40 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.34 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 138.7, 135.1, 131.9, 131.0, 128.9, 126.1, 125.9, 125.0, 122.2, 114.5, 113.1, 102.8; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrNS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 303.9790, found 303.9796.

3-(4-氰基苯硫基)吡啶(**3r**)^[16b]: 产率 68%. 白色固体, m.p. 176~178 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.92 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.62 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.55~7.48 (m, 2H), 7.21~7.13 (m, 2H), 7.12 (dd, $J=7.6, 5.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 138.3, 137.9, 132.6, 129.0, 128.9, 126.4, 126.0, 125.5, 125.3, 120.2, 112.7, 104.9, 104.1; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 251.0637, found 251.0633.

6-苯基-3-苯硫基吡啶(**4**)^[21]: 产率 73%. 黄色液体; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.49 (s, 1H), 7.71 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.37 (dt, $J=15.6, 4.8$ Hz, 4H), 7.23 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.11 (dt, $J=15.2, 6.8$ Hz, 5H), 7.00 (t, $J=6.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 142.3, 139.2, 135.9, 131.4, 131.2, 128.9, 128.8, 128.5, 128.2, 125.3, 124.3, 123.5, 121.2, 120.0, 111.2, 99.6; MS (EI) m/z 121, 165, 223, 268, 301.

辅助材料(Supporting Information) 所有化合物的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 谱图. 这些材料可以免费从本刊网站 (<http://sioc-journal.cn/>) 上下载.

References

- [1] (a) Gulevich, A. V.; Dudnik, A. S.; Chernyak, N.; Gevorgyan, V. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3084.
(b) Pan, X.; Xia, H.; Wu, J. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 1163.
- [2] (a) Metzner, P.; Thuillier, A.; Katritzky, A. R.; Rees, C. W. *Sulfur Reagents in Organic Synthesis*, Academic Press, London, **1994**.
(b) Wirth, T. *Organoselenium Chemistry: Modern Developments in Organic Synthesis*, Springer Verlag, Berlin, NY, **2000**.
(c) Zhang, B.; Kang, Y.; Shi, R. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, *36*, 1814 (in Chinese).
(张变香, 亢永强, 史瑞雪, 有机化学, **2016**, *36*, 1814.)
- [3] Bierbeck, A. V.; Gingras, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6283.
- [4] (a) Qiao, Z.; Jiang, X. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1550.
(b) Jiang, Y.; Liang, G.; Zhang, C.; Loh, T.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 3326.
- [5] (a) Taniguchi, N. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6904.
(b) Wang, Y.; Zhang, X.; Liu, H.; Chen, H.; Huang, D. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 31.
- [6] (a) Ravi, C.; Reddy, N. N. K.; Venkatanarayana, P.; Samanta, S.; Adimurthy, S. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 9964.
(b) Matheis, C.; Bayarmagnai, B.; Goossen, L. J. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 949.
(c) Wen, L.-R.; Shen, Q.-Y.; Guo, W.-S.; Li, M. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 870.
- [7] (a) Correa, A.; Carril, M.; Bolm, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 2880.
(b) Fu, R.; Hao, W.-J.; Wu, Y.-N.; Wang, N.-N.; Tu, S.-J.; Li, G.; Jiang, B. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 1452.
- [8] (a) Reddy, V. P.; Swapna, K.; Kumar, A. V.; Rao, K. R. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3189.
(b) Xi, Y.; Dong, B.; McClain, E. J.; Wang, Q.; Gregg, T. L.; Akhmedov, N. G.; Petersen, J. L.; Shi, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 4657.
(c) Xiong, H.-Y.; Pannecoucke, X.; Besset, T. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 620.
- [9] (a) Yang, F.-L.; Tian, S.-K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 4929.
(b) Yuan, J.; Liu, C.; Lei, A. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 677.
(c) Yang, F.-L.; Gui, Y.; Yu, B.-K.; Jin, Y.-X.; Tian, S.-K. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3368.
- [10] Funk, C. D. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2005**, *4*, 664.
- [11] (a) Ge, W.; Wei, Y. *Green Chem.* **2012**, *14*, 2066.
(b) Azeredo, J. B.; Godoi, M.; Martins, G. M.; Silveira, C. C.; Braga, A. L. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4125.
(c) Xiao, F.; Xie, H.; Liu, S.; Deng, G.-J. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 364.
- [12] (a) Zou, L.-H.; Reball, J.; Mottweiler, J.; Bolm, C. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11307.
(b) Gao, Z.; Zhu, X.; Zhang, R. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 19891.
- [13] (a) Prasad, C. D.; Balkrishna, S. J.; Kumar, A.; Bhakuni, B. S.; Shrimali, K.; Biswas, S.; Kumar, S. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1434.
(b) Rao, H.; Wang, P.; Wang, J.; Li, Z.; Sun, X.; Cao, S. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 49165.
- [14] (a) Li, X.; Xu, Y.; Wu, W.; Jiang, C.; Qi, C.; Jiang, H. *Chem.-Eur. J.* **2014**, *20*, 7911.
(b) Xu, Y.; Tang, X.; Hu, W.; Wu, W.; Jiang, H. *Green Chem.* **2014**, *16*, 3720.
(c) Gao, Y.; Gao, Y.; Tang, X.; Peng, J.; Hu, M.; Wu, W.; Jiang, H. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1158.
- [15] (a) Li, J.; Yang, S.; Jiang, H.; Wu, W.; Zhao, J. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 12477.
(b) Li, J.; Yang, S.; Huang, L.; Chen, H.; Jiang, H. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 11529.
(c) Li, J.; Yang, S.; Wu, W.; Jiang, H. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 1381.
(d) Li, J.; Zhu, Z.; Yang, S.; Zhang, Z.; Wu, W.; Jiang, H. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3870.
(e) An, Y.; Li, J.; Zhang, Z.; Li, C.; Yang, S. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, *36*, 2136 (in Chinese).
(安艳妮, 李建晓, 张振明, 李春生, 杨少容, 有机化学, **2016**, *36*, 2136.)
(f) An, Y.; Li, J.; Li, M.; Li, C.; Yang, S. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 720 (in Chinese).
(安艳妮, 李建晓, 李蒙, 李春生, 杨少容, 有机化学, **2017**, *37*, 720.)
(g) Li, J.; An, Y.; Li, J.; Yang, S.; Wu, W.; Jiang, H. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 1590.
- [16] (a) Li, J.; Li, C.; Yang, S.; An, Y.; Wu, W.; Jiang, H. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 2875.
(b) Li, J.; Li, C.; Yang, S.; An, Y.; Wu, W.; Jiang, H. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7771.
(c) Li, J.; Hu, W.; Li, C.; Yang, S.; Wu, W.; Jiang, H. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 373.
- [17] Dou, H.; Gao, S.; Fu, Z.; Liu, S. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 1056 (in Chinese).
(窦辉, 高思旂, 付召龙, 刘士忠, 有机化学, **2011**, *31*, 1056.)

- [18] Sang, P.; Chen, Z.; Zou, J.; Zhang, Y. *Green Chem.* **2013**, *15*, 2096.
- [19] Huang, D.; Chen, J.; Dan, W.; Ding, J.; Liu, M.; Wu, H. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2123.
- [20] Tudge, M.; Tamiya, M.; Savarin, C.; Humphrey, G. R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 565.
- [21] Guo, Y.-J.; Tang, R.-Y.; Li, J.-H.; Zhong, P.; Zhang, X.-G. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2615.

(Li, L.; Fan, Y.)