

阳离子铈化合物催化合成 2-氨基苯并噻嗪

冯善娥 花露 姚志刚 徐凡*

(苏州大学材料与化学化工学部 苏州 215123)

摘要 2-氨基苯并噻嗪及其官能化衍生物具有丰富生物活性, 因此发展其高效合成方法受到了众多化学家的关注. 以阳离子型铈化合物 $[\text{Yb}(\text{CH}_3\text{CN})_9]^{3+}[(\text{AlCl}_4)_3]^{3-} \cdot \text{CH}_3\text{CN}$ 可催化邻氨基肉桂酸乙酯与异硫氰酸酯的反应, 在无溶剂条件下以高收率合成得到了一系列 2-氨基苯并噻嗪化合物. 该方法使用的催化剂用量低, 反应条件温和, 同时具有良好的化学选择性.

关键词 阳离子化合物; 铈; 催化; 2-氨基苯并噻嗪

Syntheses of 2-Amino-3,1-benzothiazines Catalyzed by Cationic Ytterbium Complex

Feng, Shan'e Hua, Lu Yao, Zhigang Xu, Fan*

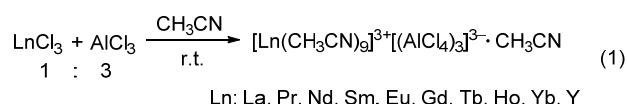
(College of Chemistry, Chemical Engineering and Materials Science, Soochow University, Suzhou 215123)

Abstract 2-Amino-3,1-benzothiazine and its functionalized derivatives are known as useful compounds with a range of biological applications. A highly efficient reaction of *o*-aminocinnamate and isothiocyanates catalyzed by cationic ytterbium complex $[\text{Yb}(\text{CH}_3\text{CN})_9]^{3+}[(\text{AlCl}_4)_3]^{3-} \cdot \text{CH}_3\text{CN}$ under mild and solvent-free conditions was developed, which provides 2-amino-3,1-benzothiazines in high yields and chemoselectivity.

Keywords cationic complex; ytterbium; catalysis; 2-amino-3,1-benzothiazine

稀土金属是典型的 Lewis 酸. 其自身具有的诸如高配位数、强亲氧性、镧系收缩等重要特性使得稀土金属中心的 Lewis 酸性具有极好的可调控性, 这一性质对于将稀土试剂开发为可适应不同反应要求的 Lewis 酸型催化剂极为宝贵. 将稀土化合物阳离子化从而使稀土金属中心更为缺电是提高稀土化合物 Lewis 酸性的重要策略. 虽然在过渡金属化合物方面, 已有多例报道表明阳离子化的结构对于特定有机反应的催化活性远胜于原先的中性化合物^[1], 但涉及阳离子稀土化合物的诸多报道中其成功应用的领域几乎完全集中在催化烯烃聚合方面^[2], 将其运用于催化有机反应方面的研究显得异常薄弱^[3].

三氯化稀土是常见的稀土试剂. 沈琪小组^[4]以无水三氯化稀土和三氯化铝在乙腈中反应(Eq. 1), 经处理得到了新型的乙腈配位的阳离子稀土化合物 $[\text{Ln}(\text{CH}_3\text{CN})_9]^{3+}[(\text{AlCl}_4)_3]^{3-} \cdot \text{CH}_3\text{CN}$. 晶体结构分析^[3g,4]



的结果表明, 该类化合物是由阳离子 $[\text{Ln}(\text{CH}_3\text{CN})_9]^{3+}$ 和阴离子 $[\text{AlCl}_4]^-$ 组成的, 其结构(图 1)已确定如下: 中心稀土金属离子与 9 个 CH_3CN 分子配位, 形成了阳离子中心, 而原来与稀土金属键连的 3 个氯原子分别与 3 个 AlCl_3 分子成键, 形成了 3 个 $[\text{AlCl}_4]^-$ 阴离子, 在阴阳离子对的外围还游离了一个 CH_3CN 分子.

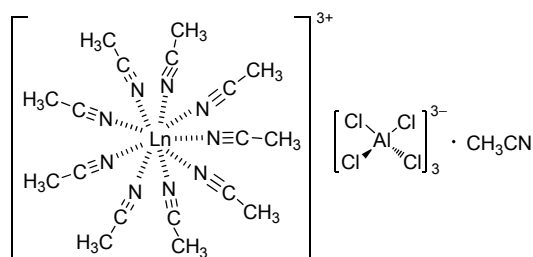
2-氨基苯并噻嗪是具有丰富生物活性的结构单元^[5]. 其最主要的合成路线采用邻位卤甲基或羟甲基取代的芳胺及芳基硫脲作为原料^[6], 但反应的发生大多需要强质子酸或贵金属催化剂的存在. 另外, 回流温度下的有机溶剂、复杂且不易得到的原料、多步的反应过程通常也是多数此类反应获得高收率的必要条件.

* Corresponding author. E-mail: xufan@suda.edu.cn

Received September 26, 2017; revised October 23, 2017; published online November 15, 2017.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21272168).

国家自然科学基金(No. 21272168)资助项目.

图1 $[\text{Ln}(\text{CH}_3\text{CN})_9]^{3+}[(\text{AlCl}_4)_3]^{3-} \cdot \text{CH}_3\text{CN}$ 的结构Figure 1 Structure of $[\text{Ln}(\text{CH}_3\text{CN})_9]^{3+}[(\text{AlCl}_4)_3]^{3-} \cdot \text{CH}_3\text{CN}$

借鉴阳离子过渡金属化合物的成功应用,同时考虑到阳离子稀土化合物的性质特点以及 2-氨基苯并噻嗪化合物的突出的生物活性,我们尝试将阳离子型稀土化合物 $[\text{Yb}(\text{CH}_3\text{CN})_9]^{3+}[(\text{AlCl}_4)_3]^{3-} \cdot \text{CH}_3\text{CN}$ 用于催化邻氨基肉桂酸酯和异硫氰酸酯的反应,以有效合成 2-氨基苯并噻嗪。

1 结果与讨论

首先,以 0.5 mol% 用量的 $[\text{Yb}(\text{CH}_3\text{CN})_9]^{3+}[(\text{AlCl}_4)_3]^{3-} \cdot \text{CH}_3\text{CN}$ 为催化剂,在无溶剂的情况下,邻氨基肉桂酸乙酯和异硫氰酸苯酯的模板反应在 50 °C 进行 4 h 后,薄层色谱(TLC)即显示原料已接近反应完全。分离得到的反应主产物经核磁、质谱等常规测试方法验证为我们期望得到的产物 2-氨基苯并噻嗪 **3a**, 收率为 93%(表 1, Entry 2)。与此同时,喹啉-2-硫酮化合物 **4a** 作为反应的另一可能产物只有极微量的生成。作为对照,典型的强路易斯酸 $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ 被用于该反应,在同样的条件下, **3a** 的收率只有 50%(表 1, Entry 1)。因此,对生成 **3a** 的反应而言,阳离子铈化合物 $[\text{Yb}(\text{CH}_3\text{CN})_9]^{3+}[(\text{AlCl}_4)_3]^{3-} \cdot \text{CH}_3\text{CN}$ 显示出了较 $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ 优秀得多的催化活性。为进一步提高反应效率,我们对催化剂的用量

进行了考察,发现当 $[\text{Yb}(\text{CH}_3\text{CN})_9]^{3+}[(\text{AlCl}_4)_3]^{3-} \cdot \text{CH}_3\text{CN}$ 的用量从 0.5 mol% 逐渐降低至 0.1 mol% 时, **3a** 的收率只从 93% 略微下降到 87%, 但只要把反应时间延长到 5 h, 收率又可提高至 90%(表 1, Entries 2~5)。由于稀土阳离子化合物 $[\text{Yb}(\text{CH}_3\text{CN})_9]^{3+}[(\text{AlCl}_4)_3]^{3-} \cdot \text{CH}_3\text{CN}$ 是由 YbCl_3 和 AlCl_3 在乙腈中反应获得的,我们也对 0.1 mol% YbCl_3 和 0.3 mol% AlCl_3 的催化活性分别进行了考察,发现同样反应条件下 **3a** 的反应收率分别为 37% 和 29%(表 1, Entries 6, 7),二者之和仍远低于 $[\text{Yb}(\text{CH}_3\text{CN})_9]^{3+}[(\text{AlCl}_4)_3]^{3-} \cdot \text{CH}_3\text{CN}$ 所实现的 90% 的收率,说明阳离子稀土化合物 $[\text{Yb}(\text{CH}_3\text{CN})_9]^{3+}[(\text{AlCl}_4)_3]^{3-} \cdot \text{CH}_3\text{CN}$ 的活性并不是 YbCl_3 和 AlCl_3 两种路易斯酸的活性的简单加和,而是二者协同作用,即 Yb 金属中心发生阳离子化后 Lewis 酸性大大提高的结果。

在优化的条件下,我们考察了 0.1 mol% $[\text{Yb}(\text{CH}_3\text{CN})_9]^{3+}[(\text{AlCl}_4)_3]^{3-} \cdot \text{CH}_3\text{CN}$ 催化的邻氨基肉桂酸乙酯与一系列异硫氰酸酯的反应。如表 2 所示,反应底物普适性较好且都能取得较好的收率。电子效应对芳基异硫氰酸酯的反应活性影响较小,无论芳基对位取代基是拉电还是给电,相应产物的收率均达到 90% 以上。如异硫氰酸苯酯中芳环 4 位的取代基分别为硝基、甲氧基时,反应产物收率几乎持平(表 2, Entries 5, 7)。底物的空间效应对反应活性有一定影响,如取代基处于芳环的 4 位时,反应收率达到 90%,而处于芳环邻位时,反应需延长反应时间至 20 h 方可达 85% 的收率(表 2, Entries 3, 10)。烷基异硫氰酸酯的活性较之芳基异硫氰酸酯有所降低。异硫氰酸甲酯的反应时间需延长至 20 h,产物收率方可达 92%;异硫氰酸环己基酯的反应温度需升至 70 °C,时间延长至 48 h,收率才可达 80%(表 2, Entries 12, 13)。

表 1 反应条件的筛选^a

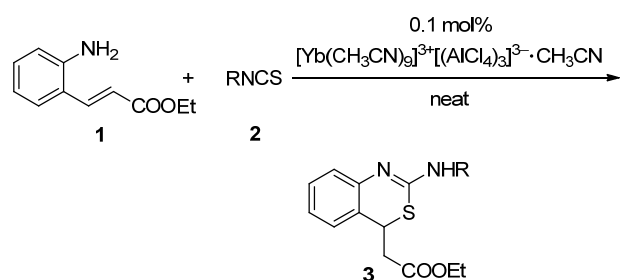
Table 1 Optimization of reaction conditions

Entry	Catalyst	Loading/mol%	Time/h	LC yield/%
1	$\text{Yb}(\text{OTf})_3$	0.5	4	50
2	$[\text{Yb}(\text{CH}_3\text{CN})_9]^{3+}[(\text{AlCl}_4)_3]^{3-} \cdot \text{CH}_3\text{CN}$	0.5	4	93
3	$[\text{Yb}(\text{CH}_3\text{CN})_9]^{3+}[(\text{AlCl}_4)_3]^{3-} \cdot \text{CH}_3\text{CN}$	0.25	4	90
4	$[\text{Yb}(\text{CH}_3\text{CN})_9]^{3+}[(\text{AlCl}_4)_3]^{3-} \cdot \text{CH}_3\text{CN}$	0.1	4	87
5	$[\text{Yb}(\text{CH}_3\text{CN})_9]^{3+}[(\text{AlCl}_4)_3]^{3-} \cdot \text{CH}_3\text{CN}$	0.1	5	90
6	YbCl_3	0.1	5	37
7	AlCl_3	0.3	5	29

^a Reaction conditions: 1 mmol of ethyl o-aminocinnamate, 1.2 mmol of phenyl isothiocyanate, 50 °C, neat.

表 2 $[\text{Yb}(\text{CH}_3\text{CN})_9]^{3+}[(\text{AlCl}_4)_3]^{3-} \cdot \text{CH}_3\text{CN}$ 催化邻氨基肉桂酸乙酯与异硫氰酸酯的反应^a

Table 2 $[\text{Yb}(\text{CH}_3\text{CN})_9]^{3+}[(\text{AlCl}_4)_3]^{3-} \cdot \text{CH}_3\text{CN}$ catalyzed reaction of ethyl *o*-aminocinnamate and isothiocyanates



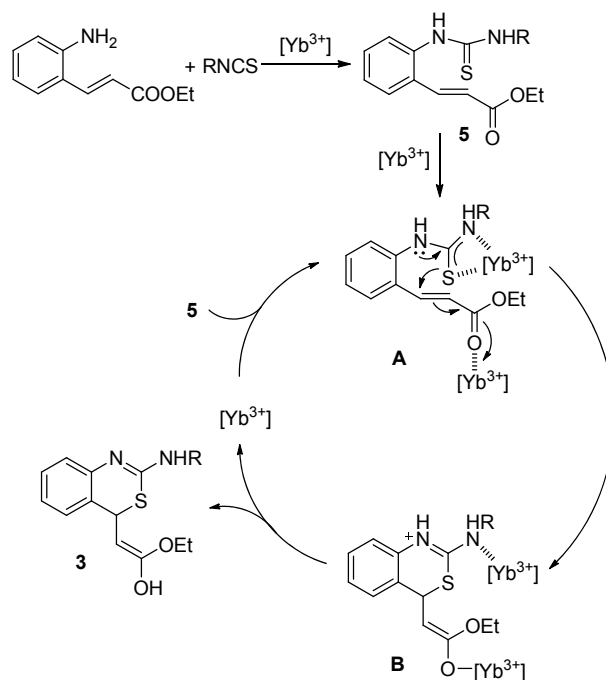
Entry	R	Time/h	Product	Yield ^b /%
1	Ph	5	3a	90
2	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	5	3b	91
3	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	5	3c	90
4	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	5	3d	93
5	<i>p</i> -O ₂ NC ₆ H ₄	5	3e	92
6	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	5	3f	93
7	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	5	3g	91
8	<i>m</i> -MeOC ₆ H ₄	5	3h	89
9	<i>m</i> -ClC ₆ H ₄	5	3i	85
10	<i>o</i> -ClC ₆ H ₄	20	3j	85
11	<i>o</i> -FC ₆ H ₄	5	3k	88
12	CH ₃	20	3l	92
13 ^c	<i>c</i> -Hexyl	48	3m	80

^a Reaction conditions: 1 mmol of ethyl *o*-aminocinnamate, 1.2 mmol of isothiocyanate, 0.1 mol% $[\text{Yb}(\text{CH}_3\text{CN})_9]^{3+}[(\text{AlCl}_4)_3]^{3-} \cdot \text{CH}_3\text{CN}$, 50 °C, neat. ^b Isolated yields. ^c 70 °C.

验证实验表明, 当化合物 **1** 中的氨基遇到异硫氰酸酯时, 首先生成的是中间体硫脲 **5**. 这一过程因为稀土催化剂的存在而大大加速. 硫脲 **5** 的后续反应可发生在两个方向, 一是由硫脲的 S 作为亲核中心进攻邻近的双键, 另一则是由 N 作为亲核中心进攻邻近的双键. 在此阳离子化合物催化条件下的反应显示了极好的化学选择性, 这可由软硬酸碱理论^[7](HSAB)得到很好的解释 (Scheme 1). 基于稀土催化剂的独特性质, 当稀土镱中心遇到硫脲 **5** 时, 其不仅可通过与羰基的配位活化烷氧羰基所连的双键, 同时也与硫脲配位使其发生电子离域, 活化硫脲中的 S 端和 N 端. 根据软硬酸碱理论, 电负性更高、更难被极化的 N 是比 S 更硬的碱, 因此在硫脲 **5** 的两可反应性中, N 属于硬端而 S 属于软端. 依据“软亲软, 硬亲硬”的反应原则, 硫脲中的 S 端更倾向于进攻同样也属较软的双键碳, 发生分子内的 S-Michael 加成反应, 关环生成中间体 **B**, 最终通过质解生成 2-氨基苯并噻嗪并再生稀土催化中心, 完成催化循环.

2 结论

综上所述, 我们以 0.1 mol% 阳离子型稀土化合物



图式 1 可能的机理

Scheme 1 Proposed mechanism

$[\text{Yb}(\text{CH}_3\text{CN})_9]^{3+}[(\text{AlCl}_4)_3]^{3-} \cdot \text{CH}_3\text{CN}$ 作为催化剂催化邻氨基肉桂酸乙酯与异硫氰酸酯的反应, 以高收率合成得到了 2-氨基苯并噻嗪化合物, 发展了一种合成目标化合物的高效方法. 该方法使用的催化剂用量低, 反应条件温和, 无需有机溶剂, 同时具有良好的化学选择性. 与此同时, 此方法也很好地拓宽了阳离子型稀土催化剂在有机合成领域的应用.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

熔点由 Electrothermal Engineering Limited 8100 系列数字熔点仪测定, 温度计未校正; ¹H NMR 核磁共振谱采用 Varian INOVA-400 核磁共振谱仪测定, 以 CDCl₃ 为溶剂, TMS 为内标. 实验过程在氩气保护下采用 Schlenk 技术进行.

3.2 实验方法

在干燥的反应瓶中, 按一定比例依次加入 $[\text{Yb}(\text{CH}_3\text{CN})_9]^{3+}[(\text{AlCl}_4)_3]^{3-} \cdot \text{CH}_3\text{CN}$ (1.0 mg, 0.1 mol%), 邻氨基肉桂酸乙酯 (191 mg, 1 mmol)、异硫氰酸酯 (1.2 mmol), 在 50 °C 下搅拌反应 5 h 后加水终止反应, 以一定量的乙酸乙酯萃取反应物三次, 有机层以无水 Na₂SO₄ 干燥. 旋转蒸发抽除乙酸乙酯后, 所得粗产物经硅胶柱层析 [淋洗剂: *V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯)=10:1] 得到目标产物 2-氨基苯并噻嗪.

2-(2-苯氨基-4*H*-苯并[1,3]噻嗪-4)-乙酸乙酯 (**3a**): 白

色固体, 产率 90%. m.p. 112~113.55 °C (Lit.^[6m] m.p. 113~114 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.57 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.36~7.27 (m, 3H), 7.22~7.16 (m, 2H), 7.09 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 6.71 (br s, 1H), 4.51 (dd, *J*=8.8, 6.4 Hz, 1H), 4.14 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.83 (dd, *J*=16.0, 8.8 Hz, 1H), 2.75 (dd, *J*=16.0, 6.4 Hz, 1H), 1.22 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

2-(2-对氟苯氨基-4*H*-苯并[1,3]噻嗪-4)-乙酸乙酯 (**3b**): 白色固体, 产率 91%. m.p. 113~114 °C (Lit.^[6m] m.p. 112~114 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.43~7.40 (m, 2H), 7.24 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.16 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.10~7.00 (m, 4H), 6.40 (br s, 1H), 4.50 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.13 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.84 (dd, *J*=16.0, 8.8 Hz, 1H), 2.76 (dd, *J*=16.0, 6.4 Hz, 1H), 1.22 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

2-(2-对氯苯亚氨基-2,4-二氢-1*H*-苯并[1,3]噻嗪-4)-乙酸乙酯(**3c**): 白色固体, 产率 90%. m.p. 131~132 °C (Lit.^[6m] m.p. 130~132 °C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.72 (br s, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.37 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.31~7.23 (m, 2H), 7.16~7.07 (m, 2H), 4.63 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.07 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.76 (dd, *J*=16.0, 6.0 Hz, 1H), 2.69 (dd, *J*=16.0, 8.8 Hz, 1H), 1.17 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

2-(2-对溴苯氨基-4*H*-苯并[1,3]噻嗪-4)-乙酸乙酯 (**3d**): 白色固体, 产率 93%. m.p. 132~132.5 °C (Lit.^[6m] m.p. 130~132 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.45~7.40 (m, 4H), 7.30~7.28 (m, 1H), 7.17~7.07 (m, 3H), 6.95 (br s, 1H), 4.51 (dd, *J*=8.8, 6.4 Hz, 1H), 4.14 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.83 (dd, *J*=16.0, 8.8 Hz, 1H), 2.75 (dd, *J*=16.0, 6.4 Hz, 1H), 1.22 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

2-(2-对硝基苯氨基-4*H*-苯并[1,3]噻嗪-4)-乙酸乙酯 (**3e**): 黄色固体, 产率 92%. m.p. 156~157 °C (Lit.^[6m] m.p. 156~156.5 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.14 (d, *J*=9.2 Hz, 2H), 7.63 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.27~7.23 (m, 1H), 7.15~7.05 (m, 3H), 4.48 (dd, *J*=8.8, 6.8 Hz, 1H), 4.08 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.77 (dd, *J*=16.0, 8.8 Hz, 1H), 2.68 (dd, *J*=16.4, 6.4 Hz, 1H), 1.16 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

2-(2-对甲苯氨基-4*H*-苯并[1,3]噻嗪-4)-乙酸乙酯 (**3f**): 白色固体, 产率 93%. m.p. 117~118 °C (Lit.^[6m] m.p. 116~119 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.43 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.30~7.28 (m, 1H), 7.20~7.05 (m, 5H), 6.66 (br s, 1H), 4.50 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.13 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.82 (dd, *J*=16.0, 8.4 Hz, 1H), 2.74 (dd, *J*=16.0, 6.4 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.22 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

2-(2-对甲氧基苯氨基-4*H*-苯并[1,3]噻嗪-4)-乙酸乙酯 (**3g**): 白色固体, 产率 91%. m.p. 108~109.5 °C (Lit.^[6m] m.p. 107~109 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.41 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.28~7.24 (m, 1H), 7.16~7.04 (m, 3H), 6.88 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 4.49 (dd, *J*=8.0, 6.8 Hz, 1H), 4.13 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.83 (dd, *J*=16.0, 8.4 Hz, 1H), 2.75 (dd, *J*=16.0, 6.8 Hz, 1H), 1.22 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

2-(2-间甲氧基苯氨基-4*H*-苯并[1,3]噻嗪-4)-乙酸乙酯 (**3h**): 白色固体, 产率 89%. m.p. 87~88 °C (Lit.^[6m] m.p. 87~89 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.38 (s, 1H), 7.28~6.94 (m, 6H), 6.64 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.50 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.13 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.84 (dd, *J*=16.0, 8.4 Hz, 1H), 2.75 (dd, *J*=16.0, 6.8 Hz, 1H), 1.22 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

2-(2-间氯苯氨基-4*H*-苯并[1,3]噻嗪-4)-乙酸乙酯 (**3i**): 白色固体, 产率 85%. m.p. 107~108 °C (Lit.^[6m] m.p. 107~109 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.74~7.69 (m, 1H), 7.33~7.29 (m, 2H), 7.24~7.04 (m, 5H), 6.76 (br s, 1H), 4.52 (dd, *J*=8.8, 6.8 Hz, 1H), 4.15 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.83 (dd, *J*=16.0, 8.8 Hz, 1H), 2.75 (dd, *J*=16.0, 6.4 Hz, 1H), 1.23 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

2-(2-邻氯苯氨基-4*H*-苯并[1,3]噻嗪-4)-乙酸乙酯 (**3j**): 白色固体, 产率 85%. m.p. 132~134 °C (Lit.^[6m] m.p. 132~132.5 °C); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.42 (br s, 1H), 7.40~7.28 (m, 3H), 7.21~6.98 (m, 5H), 4.53 (dd, *J*=8.7, 6.9 Hz, 1H), 4.20~4.09 (m, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.86 (dd, *J*=16.2, 8.7 Hz, 1H), 2.76 (dd, *J*=15.6, 6.6 Hz, 1H), 1.23 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

2-(2-邻氟苯氨基-4*H*-苯并[1,3]噻嗪-4)-乙酸乙酯 (**3k**): 白色固体, 产率 88%. m.p. 128~129 °C (Lit.^[6m] m.p. 127~128.5 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.37 (br s, 1H), 7.31~6.99 (m, 8H), 4.52 (dd, *J*=8.4, 6.8 Hz, 1H), 4.15 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.85 (dd, *J*=16.4, 8.8 Hz, 1H), 2.76 (dd, *J*=16.0, 6.4 Hz, 1H), 1.23 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

2-(2-甲氨基-4*H*-苯并[1,3]噻嗪-4)-乙酸乙酯(**3l**): 白色固体, 产率 92%. m.p. 137~138.5 °C (Lit.^[6m] m.p. 138~140 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.27~7.24 (m, 1H), 7.17 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.02 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.43 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.14 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.75 (dd, *J*=16.0, 8.8 Hz, 1H), 2.68 (dd, *J*=16.0, 6.8 Hz, 1H), 1.23 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

2-(2-环己基氨基-4*H*-苯并[1,3]噻嗪-4)-乙酸乙酯

(**3m**): 白色固体, 产率 80%. m.p. 94~96 °C (Lit.^[6m] m.p. 93.5~95.5 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.25~6.99 (m, 4H), 4.59 (br s, 1H), 4.43 (dd, *J*=8.4, 6.8 Hz, 1H), 4.14 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.07~3.97 (m, 1H), 2.75 (dd, *J*=16.0, 8.8 Hz, 1H), 2.69 (dd, *J*=16.0, 6.4 Hz, 1H), 2.15~1.13 (m, 13H).

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **3a**~**3m** 的 ¹H NMR 图谱. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] (a) Yamamoto, A. *J. Organomet. Chem.* **1995**, 500, 337.
(b) Fischer, E. O.; Schubert, U. *J. Organomet. Chem.* **1975**, 100, 59.
- [2] (a) Hu, J.; Shen, Q. *Chin. J. Catal.* **1990**, 11, 16 (in Chinese).
(扈晶余, 沈琪, 催化学报, **1990**, 11, 16.)
(b) Tredget, C. S.; Bonnet, F.; Cowley, A. R.; Mountford, P. *Chem. Commun.* **2005**, 3301.
(c) Arndt, S.; Spaniol, T. P.; Okuda, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 5075.
(d) Luo, Y.; Baldamus, J.; Hou, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 13910.
(e) Li, X. F.; Baldamus, J.; Hou, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 962.
(f) Fischbach, A.; Perdih, F.; Herdtweck, E.; Anwander, R. *Organometallics* **2006**, 25, 1626.
- [3] (a) Molander, G. A.; Rzas, R. M. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1215.
(b) Tazelaar, C. G. J.; Bambirra, S.; van Leusen, D.; Meetsma, A.; Hessen, B.; Teuben, J. H. *Organometallics* **2004**, 23, 936.
(c) Nishiura, M.; Hou, Z.; Wakatsuki, Y.; Yamaki, T.; Miyamoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1184.
(d) Lauterwasser, F.; Hayes, P. G.; Brase, S.; Piers, W. E.; Schafer, L. L. *Organometallics* **2004**, 23, 2234.
(e) Bambirra, S.; Tsurugi, H.; Leusen, D.; Hessen, B. *Dalton Trans.* **2006**, 1157.
(f) Guan, B.; Wang, B.; Hou, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 4418.
(g) Zhu, X.; Li, G.; Xu, F.; Zhang, Y.; Xue, M.; Shen, Q. *Tetrahedron* **2017**, 73, 1451.
- [4] (a) Hu, J.; Shen, Q.; Jin, Z. *Chin. Sci. Bull.* **1989**, 1554 (in Chinese).
(扈晶余, 沈琪, 金钟声, 科学通报, **1989**, 1554.)
(b) Shen, Q.; Hu, J.; Jin, Z.; Sun, Y. *J. Chin. Rare Earths Soc.* **1990**, 8, 359 (in Chinese).
- (沈琪, 扈晶余, 金钟声, 孙益民, 中国稀土学报, **1990**, 8, 359.)
(c) Hu, J.; Shen, Q.; Jin, Z. *Chin. Sci. Bull.* **1990**, 35, 1090.
- [5] (a) Pelosi, S. S. *US 4002622*, **1975** [*Chem. Abstr.* **1977**, 86, 140076].
(b) Su, Y.; Guo, Q.; Wang, G.; Guo, S. *CN 1683349*, **2005** [*Chem. Abstr.* **2006**, 145, 124577].
(c) Rieu, J. P.; Patoiseau, J. F.; John, G. W.; Legrand, B.; Valentin, J. P. *US 6011032*, **2000** [*Chem. Abstr.* **1997**, 126, 225308]].
(d) Anzini, M.; Giordani, A.; Makovec, F.; Cappelli, A.; Vomero, S.; Caselli, G.; Rovati, L. C. *WO 2009/040331*, **2009** [*Chem. Abstr.* **2009**, 150, 374522].
(e) Mancini, A.; Chelini, A.; Di Capua, A.; Castelli, L.; Brogi, S.; Paolino, M.; Giuliani, G.; Cappelli, A.; Frosini, M.; Ricci, L. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 126, 614.
- [6] (a) Prieto, J.; Vega, A.; Moragues, J. J. *Heterocycl. Chem.* **1976**, 13, 813.
(b) Gauthier, J.; Duceppe, J. S. *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, 21, 1081.
(c) Hari, A.; Miller, B. L. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3667.
(d) Fedotov, A. N.; Trofimova, E. V.; Sidorov, V. A.; Potekhin, K. A.; Romanov, V. A.; Mochalov, S. S.; Zefirov, N. S. *Dokl. Chem.* **2005**, 405, 217.
(e) Fedotov, A. N.; Trofimova, E. V.; Romanov, V. A.; Mochalov, S. S.; Shabarov, Y. S.; Zefirov, N. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2008**, 44, 96.
(f) Ding, Q.; Wu, J. *J. Comb. Chem.* **2008**, 10, 541.
(g) Tang, R. Y.; Luo, P. S.; Zhang, X. G.; Zhong, P.; Li, J. H. *Synlett* **2010**, 1345.
(h) Schmitt, M.; Mahajan, A.; Steffen, J. P. *Synthesis* **2004**, 415.
(i) Sharma, K. K.; Ralhan, N. K.; Narang, K. S. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 740.
(j) Hull, R.; van den Broek, P. J.; Swain, M. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 922.
(k) Ding, Q.; Cao, B.; Zong, Z.; Peng, Y. *J. Comb. Chem.* **2010**, 12, 370.
(l) Fukamachi, S.; Konishi, H.; Kobayashi, K. *Synthesis* **2010**, 1593.
(m) Huang, J.; Yu, Y.; Hua, L.; Yao, Z.; Xu, F.; Shen, Q. *Chin. Sci. Bull.* **2013**, 58, 717.
(n) Hua, L.; Yao, Z.; Xu, F.; Shen, Q. *RSC Adv.* **2014**, 4, 3113.
(o) Kobayashi, K.; Yamane, K.; Nozawa, I.; Ezaki, K. *Helv. Chim. Acta* **2014**, 97, 315.
(p) Saunthwal, R. K.; Patel, M.; Kumar, S.; Verma, A. K. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 677.
(q) Xie, T.; Xiao, Y.; Zhao, S.; Hu, X.; Xu, P. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 10499.
- [7] Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 3533.

(Zhao, X.)