

离子液体中钯催化 *O*-甲氧基炔酮肟醚串联环化/溴化反应李建晓*^a 林绍^a 黄瑞康^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

摘要 在离子液体[Cpmim]Cl中,利用*O*-甲氧基炔酮肟醚为反应底物,以5 mol% Pd(TFA)₂为催化剂,2 equiv. CuBr₂为溴源,以中等至优良产率(68%~90%)合成了系列4-溴代异噁唑衍生物,其结构均经¹H NMR, ¹³C NMR及HRMS确证。该反应具有产率高、底物适用范围广、原子经济性高等优点。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异噁唑活性分子。

关键词 离子液体;钯催化;*O*-甲氧基炔酮肟醚;4-溴代异噁唑

Palladium-Catalyzed Cascade Cyclization/Bromination of 2-Alkynone *O*-Methyl Oximes in Ionic LiquidLi, Jianxiao*^a Lin, Shao^a Huang, Ruikang^a Li, Can^a Yang, Shaorong*^a^aSchool of Chemistry and Chemical Engineering, South China University of Technology, Guangzhou 510640

Abstract An efficient palladium-catalyzed protocol for the synthesis of 4-bromoisoxazoles derivatives in moderate to good yields from readily available *O*-methyl oximes in basic ionic liquid has been developed. Their structures were confirmed by ¹H NMR, ¹³C NMR and HRMS. This cascade cyclization/bromination process provides a novel route for directly accessing 4-bromoisoxazole 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 isoxazoles naturally occurring biologically active frameworks.

Keywords ionic liquid; palladium catalysis; 2-alkynone *O*-methyloxime; 4-bromoisoxazole

异噁唑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^[1],并被广泛应用于有机合成、材料、精细化学品等领域^[2]。特别是很多药物以及具有生理活性的天然产物,都将异噁唑基团作为其关键药效团。例如,具有强效抗炎和镇痛的作用的环氧合酶-2抑制剂^[3],治疗风湿性关节炎疾病的来氟米特^[4]及β-内酰胺抗生素苯唑西林^[5]等异噁唑类衍生物。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异噁唑及其衍生物备受关注。近年来,关于异噁唑的合成和官能化研究取得了阶段性的研究进展。特别是基于过渡金属催化的高效、高选择性方法学研究在构建多官能团化的异噁唑衍生物方面发挥了独特的优势。一般来说,主要有四种合成策略:(1)[3+2]环加成反应合成异噁唑^[6],(2)环异

构化反应合成异噁唑^[7],(3)通过缩合反应合成异噁唑^[8],(4)金属催化的C—H官能团化反应^[9]。尽管上述合成策略在合成多官能团化的异噁唑及其衍生物方面取得了较为显著的研究进展,但是已报道的合成方法在一定程度上存在诸如反应底物预官能团化、苛刻的反应条件及反应收率低等问题^[10]。因此,发展简捷、高效的新催化反应体系构建具有潜在生物活性的异噁唑及其衍生物是有机合成化学研究的热点课题。

近年来,无金属催化的环异构化反应是构建该杂环骨架较为有效的合成方法。比如,Larock等^[11]开创性地实现了在室温下亲电试剂(ICl, I₂, Br₂, PhSeBr)与2-炔酮甲氧基肟醚发生亲电环异构化反应合成系列4位官能团化的异噁唑衍生物,但是该反应需要使用、产生毒性较

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

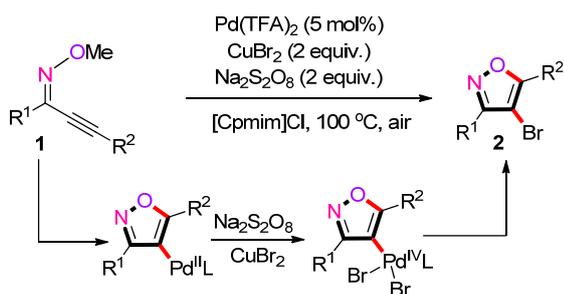
Received December 4, 2018; revised January 1, 2019; published online January 18, 2019.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21502055, 21642005), the Fundamental Research Funds for the Central Universities (No. 2018ZD16) and the National Training Program of Innovation and Entrepreneurship for Undergraduates (No. 201810561075).

国家自然科学基金(Nos. 21502055, 21642005)、华南理工大学中央高校基本科研业务费重点项目(No. 2018ZD16)和国家大学生创新创业训练计划(No. 201810561075)资助项目。

大的副产物的亲电试剂; 随后, Wada 等^[12]使用 *N*-烷氧基羰基炔氧丙基羟胺作为底物, 以 NIS/BF₃·Et₂O 作为催化体系构建了系列 4-碘代的异噁唑衍生物, 但是反应底物的合成较为复杂; 值得说明的是, 2016 年 Thongsornkleeb 课题组^[13]发展了 *N*-卤代丁二酰亚胺与三甲基氯硅烷共同促进的 *O*-甲氧基炔酮肟醚环异构化反应, 高效构筑了系列 4-卤代的异噁唑衍生物. 并且, 我们课题组^[14]也发展了钯催化溶剂控制的 *O*-甲氧基炔酮肟醚串联的环化/炔基化和烯基化反应, 合成了多官能团化的异噁唑衍生物.

因此, 我们课题组^[15]在前期亲核钯化工作的研究基础上, 在离子液体中以 *O*-甲氧基炔酮肟醚为底物, 探究了 4-溴代的异噁唑衍生物的高效合成途径. 结果表明, 空气氛围下, 在离子液体 [Cpmim]Cl 中, 反应温度为 100 °C, 利用 *O*-甲氧基炔酮肟醚为反应底物, 以 5 mol% Pd(TFA)₂ 为催化剂, 2 equiv. CuBr₂ 为溴源, 以中等至优良产率(70%~90%)简捷高效地合成系列 4-溴代异噁唑衍生物(Scheme 1).



图式 1 离子液体中 4-溴代异噁唑衍生物的合成
Scheme 1 Synthesis of 4-bromoisoxazoles in ionic liquid

1 结果与讨论

1.1 离子液体中 *O*-甲氧基炔酮肟醚的串联环化、溴化反应条件优化

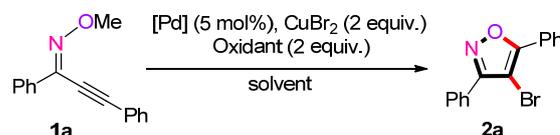
为了得到优化的反应条件, 反应以 3,5-二苯基 *O*-甲氧基炔酮肟醚(1a)的串联环化、溴化反应为模板反应, 对偶联反应进行了探究, 考察了不同的催化剂、氧化剂、溶剂的种类以及反应温度等对反应的影响, 具体结果如表 1 所示.

首先, 考察了钯催化剂(Entries 1~6), 当使用 Pd(TFA)₂ 为催化剂, 反应具有较好的气相色谱(GC)转化率(Entry 4). 其他的钯催化剂, 如 PdCl₂, PdBr₂, Pd(OAc)₂, Pd(PPh₃)₂Cl₂ 和 Pd(CH₃CN)₂Cl₂ 对反应的催化效率均较低, 故选 Pd(TFA)₂ 作为该条件下的最佳催化剂.

氧化剂的种类筛选表明(Entries 4, 7~9), 考察的氧化剂, 比如 NFSI, O₂, Na₂S₂O₈ 和 PhI(OAc)₂, 当使用 2

表 1 *O*-甲氧基炔酮肟醚(1a)的串联环化、溴化反应的条件优化^a

Table 1 Optimization for the cascade cyclization/bromination of *O*-methyl oximes (1a)



Entry	Cat. [Pd]	Oxidant	Solvent	Yield ^b /%
1	PdCl ₂	NFSI	DMF	46
2	PdBr ₂	NFSI	DMF	31
3	Pd(OAc) ₂	NFSI	DMF	52
4	Pd(TFA) ₂	NFSI	DMF	60
5	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	NFSI	DMF	38
6	Pd(CH ₃ CN) ₂ Cl ₂	NFSI	DMF	49
7	Pd(TFA) ₂	O ₂	DMF	23
8	Pd(TFA) ₂	Na ₂ S ₂ O ₈	DMF	71
9	Pd(TFA) ₂	PhI(OAc) ₂	DMF	56
10	Pd(TFA) ₂	Na ₂ S ₂ O ₈	DMSO	62
11	Pd(TFA) ₂	Na ₂ S ₂ O ₈	Toluene	37
12	Pd(TFA) ₂	Na ₂ S ₂ O ₈	1,4-Dioxane	35
13	Pd(TFA) ₂	Na ₂ S ₂ O ₈	NMP	45
14	Pd(TFA) ₂	Na ₂ S ₂ O ₈	[Cpmim]Cl	93 (87)
15	Pd(TFA) ₂	Na ₂ S ₂ O ₈	[Bmim]Cl	80
16	Pd(TFA) ₂	Na ₂ S ₂ O ₈	[C ₂ NH ₂ mim][NTf ₂]	56
17	Pd(TFA) ₂	Na ₂ S ₂ O ₈	[Hemim]N(CN) ₂	48
18	Pd(TFA) ₂	Na ₂ S ₂ O ₈	[Bmim]Br	83
19 ^c	Pd(TFA) ₂	Na ₂ S ₂ O ₈	[Cpmim]Cl	80
20 ^d	Pd(TFA) ₂	Na ₂ S ₂ O ₈	[Cpmim]Cl	85

^a Reactions were performed with 1a (0.2 mmol), [Pd] (5 mol%), CuBr₂ (2 equiv.), oxidant (2 equiv.), solvent (1.5 mL) under air atmosphere at 100 °C for 12 h. The value in the parentheses is the yield of the isolated product. NMP: *N*-methyl pyrrolidone, NFSI: *N*-fluorobenzenesulphonimide, [Cpmim]Cl: 1-cyanopropyl-3-methyl imidazolium chloride, [Bmim]Cl: 1-butyl-3-methylimidazolium chloride, [C₂NH₂mim][NTf₂]: 1-(2-aminoethyl)-3-methylimidazolium bis(trifluoromethylsulfonyl)imide, [Hemim]N(CN)₂: 1-hydroxyethyl-3-methyl imidazolium dicyanamide, [Bmim]Br: 1-butyl-3-methylimidazolium bromide. ^b GC yield. ^c At 80 °C. ^d At 110 °C.

equiv.的 Na₂S₂O₈ 作为氧化剂时, 反应具有 71% 的 GC 转化率(Entry 8), 其他的氧化剂的氧化效率均低于 Na₂S₂O₈, 故确定 Na₂S₂O₈ 为该条件下的最佳的氧化剂.

紧接着, 溶剂的考察表明(Entries 10~13), *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)是较为合适的反应溶剂(Entry 10). 其他的有机溶剂, 比如甲苯、1,4-二氧六环以及 *N*-甲基吡咯烷酮(NMP), 反应的 GC 转化率均出现不同程度的降低. 根据文献报道, 离子液体能够有效地促进钯催化的交叉偶联反应^[16]. 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范围内能够提高反应的 GC 转化率. 当使用 [Cpmim]Cl 作溶剂时, 反应有较好的 GC 转化率(Entry 14); 其他离子液体, 如 [Bmim]Br, [Bmim]Cl, [C₂NH₂mim][NTf₂] 和 [Hemim]N(CN)₂, 反应的 GC 转化率并未提高, 故认为该条件下,

[Cpmim]Cl 是较为合适的离子液体. 可能的原因是, 一方面, 离子液体的纯离子环境为金属催化反应提供了新的反应途径^[16]; 另一方面, 根据已报道的机理, 该离子液体提供的 Cl⁻阴离子有利于形成 MeCl 离去产物, 进而有利于环化产物的生成^[17,21].

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. 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: 离子液体 [Cpmim]Cl 为溶剂, 5 mol% Pd(TFA)₂ 为催化剂, 2 equiv. CuBr₂ 为溴源, 2 equiv. Na₂S₂O₈ 作为氧化剂, 反应温度为 100 °C, 反应时间为 12 h.

1.2 O-甲氧基炔酮肟醚的串联环化/溴化反应底物普适性考察

优化条件下, 我们进一步考察此催化体系的底物普适性(表 2). 从表 2 可知: 无论是芳基或烷基取代的炔烃(R²)均能得到中等到优良的转化(2b~2f). 进一步考察 R¹ 发现, 当苯环连有给电子的取代基, 比如甲基或甲氧基时, 反应能够实现较好的转化(2g~2j). 相同条件下,

吸电子取代基的底物反应活性略低于给电子取代基的底物. 当底物连有强吸电子的硝基时, 反应只能检测到少量的目标化合物. 另外, 烷基取代的底物亦能实现中等产率的转化(2o~2r). 值得说明的是, 当 R¹ 为芳杂环如噻吩基时(1s), 反应也能以 68% 的分离收率得到目标化合物 2s.

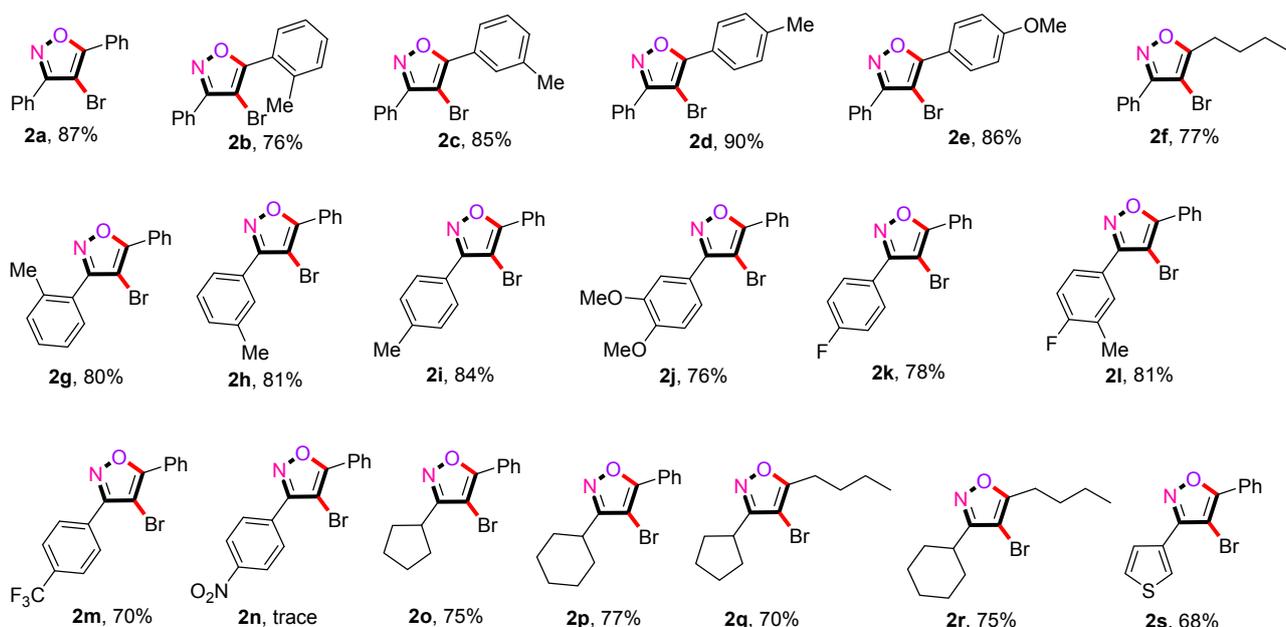
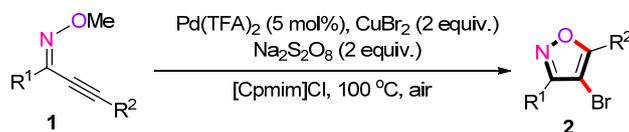
1.3 可能的反应机理

根据上述实验结果以及相关文献描述^[17,21], 该反应的可能机理如 Scheme 2 所示: 首先, 底物 O-甲氧基炔酮肟醚 1 经亲核氧钯化过程得到烯基钯中间体 I^[14,21], 烯基钯中间体 I 接受亲核试剂 Cl⁻ 的进攻丢失中性分子氯甲烷得到烯基钯中间体 II. 紧接着, 在过量溴离子存在下, Na₂S₂O₈ 氧化二价钯到四价钯, 然后通过还原消除得到目标化合物 2^[17].

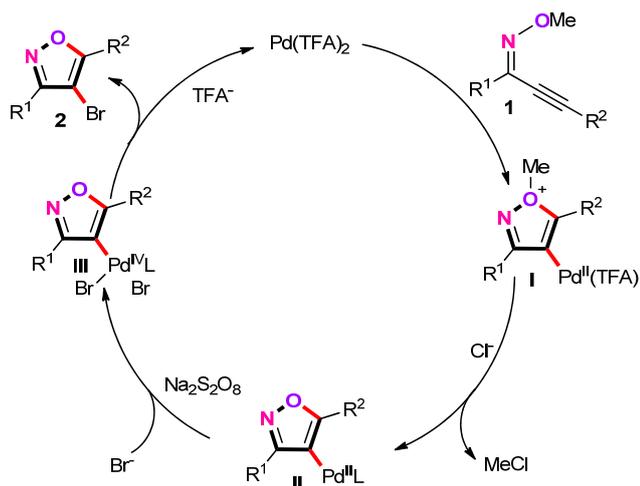
1.4 产物的转化应用

根据已有文献报道的方法^[18], 所得的 4-溴-3,5-二苯基异噁唑(2a) 可以通过 Suzuki-Miyaura 偶联反应以 68% 的收率转化为 4-(4-甲氧基苯基)-3,5-二苯基异噁唑(3) (Eq. 1).

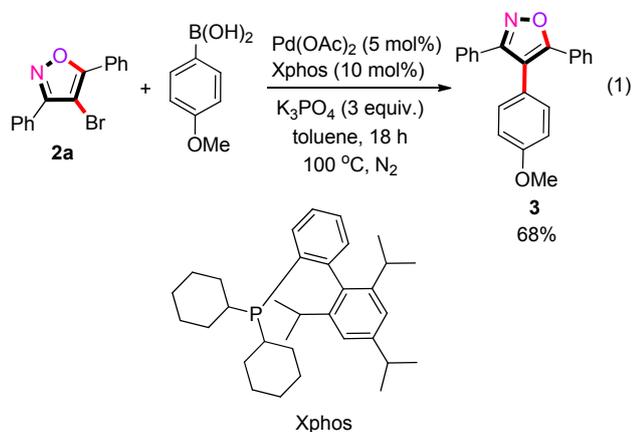
表 2 O-甲氧基炔酮肟醚的串联环化/溴化反应^a
Table 2 Cascade cyclization/bromination of O-methyl oximes



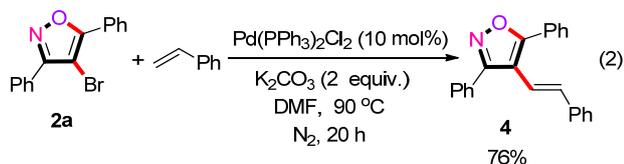
^a Reaction conditions: 1 (0.20 mmol), Pd(TFA)₂ (5 mol%), CuBr₂ (2 equiv.), Na₂S₂O₈ (2 equiv.), [Cpmim]Cl (1.5 mL) under air atmosphere at 100 °C for 12 h. Yields refer to the isolated yield.



图式 2 可能的反应机理
Scheme 2 Proposed reaction mechanism



进一步地, 异噁唑 **2a** 与苯乙烯可以通过 Heck 偶联反应以 76% 的收率转化为 3,5-二苯基-4-苯乙烯基异噁唑 **4** (Eq. 2).^[19]



1.5 离子液体的循环使用

以 1,3-二苯基-*O*-甲氧基炔酮脲醚(**1a**)的串联环化/溴化反应为模板, 5 mol% Pd(TFA)₂ 为催化剂, 2 equiv. CuBr₂ 为溴源, 2 equiv. Na₂S₂O₈ 作为氧化剂, 1.5 mL [Cpmim]Cl 为溶剂, 温度为 100 °C 的条件下, 考察离子液体循环使用情况, 实验结果见表 3.

离子液体的循环使用考察表明: 该催化体系可以循环利用 7 次而催化效率没有明显降低(Runs 1~7). 当使用第 8 次时, 反应活性明显降低, 原因可能是因为多次反应体系副产物的积累, 导致离子液体浓度降低. 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 9).

表 3 离子液体的循环使用考察
Table 3 Reusability of the ionic liquid

Run	Time/h	Yield ^a /%
1	12	93
2	12	93
3	12	93
4	12	93
5	12	88
6	12	84
7	12	80
8	12	60
9	24	47

^a GC 转化率.

2 结论

利用 *O*-甲氧基炔酮脲醚与金属溴源为反应底物, 在离子液体 [Cpmim]Cl 中通过串联的环化/溴化反应高效构建了系列 4-溴代异噁唑衍生物. 实验表明: 以 5 mol% Pd(TFA)₂ 为催化剂, 2 equiv. CuBr₂ 为溴源, 2 equiv. Na₂S₂O₈ 作为氧化剂, 反应温度为 100 °C, 反应时间为 12 h, 各种取代的 *O*-甲氧基炔酮脲醚均能与溴源以中等至优良的产率得到目标化合物. 另外, 该反应具有产率高、底物适用范围广、原子经济性高等优点, 可为具有异噁唑杂环骨架的天然产物及复杂药物分子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

向 25 mL 烧瓶中加入 0.2 mmol *O*-甲氧基炔酮脲醚 (**1**), 5 mol% Pd(TFA)₂, 2 equiv. 的 CuBr₂, 2 equiv. 的 Na₂S₂O₈, 1.5 mL 离子液体 [Cpmim]Cl, 温度为 100 °C 条件下, 反应 12 h. 反应结束后, 溶液用乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取, 有机相无水硫酸镁干燥, 减压旋干得粗品, 柱层析得化合物 **2**. 目标化合物的结构经 ¹H NMR,

^{13}C NMR 和 HRMS 确证。

4-溴-3,5-二苯基异噻唑(**2a**)^[11a]: 产率 87%, 黄色固体. m.p. 131~132 °C (lit.^[11a] 133~135 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.16~7.97 (m, 2H), 7.94~7.77 (m, 2H), 7.62~7.38 (m, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 165.9, 162.1, 130.7, 130.2, 128.9, 128.7, 128.6, 127.9, 127.1, 126.8, 89.6; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{BrNNaO}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 321.9838, found 321.9835.

4-溴-3-苯基-5-邻甲基苯基异噻唑(**2b**): 产率 76%, 黄色固体. m.p. 124~126 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.05~7.94 (m, 2H), 7.58 (dd, $J=12.0, 5.8$ Hz, 4H), 7.48 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J=14.0, 7.2$ Hz, 2H), 2.47 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 168.9, 161.0, 138.1, 131.0, 130.9, 130.3, 130.1, 128.7, 128.5, 128.0, 126.1, 125.9, 92.0, 20.3; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BrNNaO}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 335.9994, found 335.9990.

4-溴-3-苯基-5-间甲基苯基异噻唑(**2c**): 产率 85%, 黄色固体. m.p. 128~129 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.00~7.85 (m, 4H), 7.60~7.51 (m, 3H), 7.45 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 2.49 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 166.1, 162.1, 138.7, 131.5, 130.2, 128.7, 128.7, 128.6, 128.0, 127.6, 126.7, 124.3, 89.4, 21.5; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BrNNaO}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 335.9994, found 335.9992.

4-溴-3-苯基-5-对甲基苯基异噻唑(**2d**): 产率 90%, 黄色固体. m.p. 137~139 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.97 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.85 (dd, $J=5.2, 2.1$ Hz, 2H), 7.58~7.45 (m, 3H), 7.31 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.42 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 166.0, 162.1, 141.1, 130.2, 129.6, 128.7, 128.6, 128.0, 127.0, 124.1, 88.9, 21.6; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BrNNaO}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 335.9994, found 335.9996.

4-溴-5-(4-甲氧基苯基)-3-苯基异噻唑(**2e**)^[11a]: 产率 86%, 黄色固体. 黄色固体; m.p. 145~147 °C (lit.^[11a] 150~152 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.08 (dd, $J=4.8, 3.6$ Hz, 2H), 7.98~7.78 (m, 2H), 7.69~7.38 (m, 3H), 7.19~6.99 (m, 2H), 3.90 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 165.9, 162.1, 161.4, 130.2, 128.7, 128.6, 128.5, 128.1, 119.5, 114.3, 88.1, 55.5; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BrNNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 351.9944, found 351.9940.

4-溴-5-丁基-3-苯基异噻唑(**2f**): 产率 77%, 黄色液体. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.00~7.79 (m, 2H), 7.68~7.39 (m, 3H), 2.87 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.89~1.71 (m, 2H), 1.55~1.36 (m, 2H), 1.00 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C

NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 171.5, 160.3, 130.1, 128.6, 128.2, 128.1, 90.3, 29.0, 25.8, 22.2, 13.6; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrNNaO}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 302.0151, found 302.0145.

4-溴-5-苯基-3-邻甲基苯基异噻唑(**2g**): 产率 80%, 黄色固体. m.p. 88~90 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.17 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 7.63~7.51 (m, 3H), 7.50~7.30 (m, 4H), 2.40 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 165.0, 163.9, 137.7, 130.7, 130.5, 130.1, 130.1, 128.9, 127.3, 126.9, 126.8, 125.8, 91.3, 20.0; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BrNNaO}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 335.9994, found 335.9993.

4-溴-5-苯基-3-间甲基苯基异噻唑(**2h**): 产率 81%, 黄色固体. m.p. 93~94 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.00 (d, $J=6.6$ Hz, 2H), 7.62~7.54 (m, 3H), 7.44 (d, $J=5.4$ Hz, 3H), 7.32 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 165.7, 162.3, 138.5, 131.0, 130.7, 129.2, 128.9, 128.6, 127.7, 127.1, 126.9, 125.7, 89.6, 21.5; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BrNNaO}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 335.9994, found 335.9992.

4-溴-5-苯基-3-对甲基苯基异噻唑(**2i**): 产率 81%, 黄色固体. m.p. 111~112 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.08 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J=5.6$ Hz, 3H), 7.32 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.43 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 165.7, 162.1, 140.4, 130.6, 129.4, 128.8, 128.5, 127.1, 126.9, 124.9, 89.6, 21.5; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BrNNaO}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 335.9994, found 335.9989.

4-溴-3,4-(二甲氧基苯基)-5-苯基异噻唑(**2j**): 产率 76%, 黄色固体. m.p. 144~146 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.83 (d, $J=6.6$ Hz, 2H), 7.58~7.43 (m, 4H), 7.36 (dd, $J=8.4, 1.8$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.93 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 170.3, 162.7, 150.7, 149.4, 130.2, 129.0, 127.6, 125.8, 121.9, 119.9, 111.2, 109.4, 97.3, 56.1, 56.0; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrNNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 382.0049, found 382.0048.

4-溴-3-(4-氟苯基)-5-苯基异噻唑(**2k**): 产率 78%, 黄色固体. m.p. 143~145 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.12~7.92 (m, 2H), 7.78 (dd, $J=7.8, 5.8$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J=5.0$ Hz, 3H), 7.12 (t, $J=8.4$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 166.0, 163.9 (d, $J=250.5$ Hz), 161.3, 130.8, 130.6 (d, $J=8.5$ Hz), 128.9, 127.1, 126.7, 124.0 (d, $J=3.3$ Hz), 115.9 (d, $J=21.9$ Hz), 89.4; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{BrFNNaO}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 339.9744, found 339.9740.

4-溴-3-(4-氟苯基-3-甲基苯基)-5-苯基异噁唑(**2l**): 产率 81%, 黄色固体. m.p. 125~127 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.07 (d, *J*=6.2 Hz, 2H), 7.69 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.52 (d, *J*=5.0 Hz, 3H), 7.13 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 165.9, 162.6 (d, *J*=249.2 Hz), 161.4, 131.9 (d, *J*=5.7 Hz), 130.7, 128.9, 127.9 (d, *J*=8.6 Hz), 127.1, 126.8, 125.6 (d, *J*=17.7 Hz), 123.6 (d, *J*=3.6 Hz), 115.4 (d, *J*=22.9 Hz), 89.4, 14.6; HRMS (ESI) calcd for C₁₆H₁₁BrFNNaO [M+Na]⁺ 353.9900, found 353.9903.

4-溴-5-苯基-3-(4-三氟甲基苯基)异噁唑(**2m**): 产率 70%, 黄色固体. 黄色固体; m.p. 136~137 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.08 (d, *J*=4.0 Hz, 2H), 8.00 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.78 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.63~7.44 (m, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 166.4, 161.0, 132.8, 131.4, 130.9, 129.0, 128.9, 127.1, 126.5, 125.7 (q, *J*=3.5 Hz), 124.8 (q, *J*=248.6 Hz), 89.2; HRMS (ESI) calcd for C₁₆H₉BrF₃NNaO [M+Na]⁺ 389.9712, found 389.9708.

4-溴-3-环戊基-5-苯基异噁唑(**2o**): 产率 75%, 黄色液体. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.05 (d, *J*=6.8 Hz, 2H), 7.74~7.44 (m, 3H), 3.42~3.09 (m, 1H), 2.17 (dd, *J*=11.2, 7.8 Hz, 2H), 2.03~1.83 (m, 4H), 1.75 (dd, *J*=12.2, 6.8 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 166.8, 164.4, 130.4, 128.8, 127.0, 126.8, 90.5, 36.8, 30.8, 25.5; HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₁₄BrNNaO [M+Na]⁺ 314.0151, found 314.0148.

4-溴-3-环己基-5-苯基异噁唑(**2p**): 产率 77%, 黄色固体. m.p. 81~82 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.04 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 7.59~7.45 (m, 3H), 2.80 (t, *J*=11.8 Hz, 1H), 2.09 (d, *J*=12.8 Hz, 2H), 1.91 (d, *J*=12.0 Hz, 2H), 1.79 (d, *J*=11.8 Hz, 1H), 1.67 (q, *J*=12.6 Hz, 2H), 1.41 (td, *J*=24.8, 12.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 167.1, 164.2, 130.4, 128.8, 127.0, 126.8, 90.0, 36.0, 30.7, 26.2, 25.9; HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₁₆BrNNaO [M+Na]⁺ 328.0307, found 328.0304.

4-溴-5-丁基-3-环戊基异噁唑(**2q**): 产率 70%, 黄色液体. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.13~2.97 (m, 1H), 2.76 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 2.08 (dd, *J*=15.2, 8.4 Hz, 2H), 1.89~1.78 (m, 4H), 1.76~1.62 (m, 4H), 1.38 (dq, *J*=14.4, 7.2 Hz, 2H), 0.94 (t, *J*=7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 173.4, 167.3, 58.8, 37.9, 31.0, 29.3, 26.4, 25.5, 22.2, 13.7; HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₉BrNO [M+H]⁺ 272.0645, found 272.0642.

4-溴-5-丁基-3-环己基异噁唑(**2r**): 产率 75%, 黄色液体. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.68 (t, *J*=7.6 Hz,

2H), 2.51 (t, *J*=11.6 Hz, 1H), 1.90 (d, *J*=12.8 Hz, 2H), 1.77 (d, *J*=12.4 Hz, 2H), 1.71~1.57 (m, 3H), 1.49 (dd, *J*=24.4, 12.4 Hz, 2H), 1.38~1.27 (m, 3H), 1.27~1.15 (m, 2H), 0.86 (t, *J*=7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 173.1, 167.4, 58.2, 37.1, 30.8, 29.3, 26.4, 26.2, 25.9, 22.2, 13.7; HRMS (ESI) calcd for C₁₃H₂₁BrNO [M+H]⁺ 286.0801, found 286.0796.

4-溴-5-苯基-3-(3-噻吩基)异噁唑(**2s**): 产率 68%, 黄色固体. m.p. 122~123 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.97 (s, 1H), 7.78 (d, *J*=2.2 Hz, 2H), 7.55 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 7.53~7.42 (m, 3H), 7.20 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 165.4, 164.6, 130.2, 129.1, 129.0, 128.9, 128.6, 128.5, 128.3, 127.8, 55.4; HRMS (ESI) calcd for C₁₃H₉BrNOS [M+H]⁺ 305.9583, found 305.9582.

4-(4-甲氧基苯基)-3,5-二苯基异噁唑(**3**)^[20]: 产率 68%, 黄色固体. m.p. 136~138 °C (lit.^[20] 138~140 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.60 (d, *J*=6.8 Hz, 2H), 7.49 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.43~7.30 (m, 6H), 7.20 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.95 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 165.4, 162.3, 159.5, 131.7, 129.7, 129.3, 129.2, 128.6, 128.4, 128.3, 128.0, 128.0, 126.9, 122.6, 114.9, 114.6, 55.2; HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₁₇NNaO₂ [M+Na]⁺ 350.1151, found 350.1148.

3,5-二苯基-4-苯乙炔基异噁唑(**4**)^[21]: 产率 76%, 黄色固体. m.p. 163~164 °C (lit.^[21] 162~164 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.83 (dd, *J*=7.6, 1.6 Hz, 2H), 7.70 (dd, *J*=6.4, 2.4 Hz, 2H), 7.57~7.45 (m, 6H), 7.35~7.28 (m, 4H), 7.25 (dd, *J*=10.8, 6.4 Hz, 1H), 6.97 (d, *J*=16.8 Hz, 1H), 6.65 (d, *J*=16.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 166.1, 162.3, 136.9, 134.4, 130.1, 129.6, 129.5, 129.0, 128.9, 128.8, 128.7, 128.3, 128.1, 127.7, 126.3, 115.9, 112.4; HRMS (ESI) calcd for C₂₃H₁₇NNaO [M+Na]⁺ 346.1202, found 346.1200.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **2a**~**2m**, **2o**~**2s**, **3**, **4** 的 ¹H NMR 和 ¹³C 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] Pinhoe Melo, T. M. V. D. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 925.
- [2] (a) Baraldi, P. G.; Barco, A.; Benetti, S.; Pollini, G. P.; Simon, D. *Synthesis* **1987**, 857.
(b) Heasley, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 8474.
- [3] Talley, J. J.; Brown, D. L.; Carter, J. S.; Graneto, M. J.; Koboldt, C. M.; Masferrer, J. L.; Perkins, W. E.; Rogers, R. S.; Shaffer, A. F.; Zhang, Y. Y.; Zweifel, B. S.; Seibert, K. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 775.
- [4] Dougados, M.; Emery, P.; Lemmel, E. M.; Zerbini, C. A.; Brin, F. S.; van Rie, P. *Ann. Rheum. Dis.* **2005**, *64*, 44.

- [5] Dong, K.-Y.; Qin, H.-T.; Bao, X.-X.; Liu, F.; Zhu, C. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5266.
- [6] (a) Heaney, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3043.
(b) Gulevich, A. V.; Dudnik, A. S.; Chernyak, N.; Gevorgyan, V. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3084.
- [7] (a) Hu, F.; Szostak, M. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2583.
(b) Sperança, A.; Godoi, B.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1630.
- [8] Tang, S.; He, J.; Sun, Y.; He, L.; She, X. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1961.
- [9] Rossi, R.; Bellina, F.; Lessi, M.; Manzini, C.; Perego, L. A. *Synthesis* **2014**, *46*, 2833.
- [10] Morita, T.; Yugandar, S.; Fuse, S.; Nakamura, H. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 1159.
- [11] (a) Waldo, J. P.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5203.
(b) Waldo, J. P.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9643.
- [12] Okitsu, T.; Sato, K.; Potewar, T. M.; Wada, A. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3438.
- [13] Kaewsri, W.; Thongsornkleeb, C.; Tummatorn, J.; Ruchirawat, S. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 48666.
- [14] Li, J.; Hu, M.; Li, C.; Li, C.; Li, J.; Wu, W.; Jiang, H. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2707.
- [15] (a) Li, J.; Yang, S.; Wu, W.; Jiang, H. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 1381.
(b) Li, J.; Yang, W.; Yang, S.; Huang, L.; Wu, W.; Jiang, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 7219.
(c) 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.)
(d) 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.)
(e) Li, J.; Hu, W.; Li, C.; Yang, S.; Wu, W.; Jiang, H. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 373.
(f) Li, J.; Li, C.; Ouyang, L.; Li, C.; Yang, S.; Wu, W.; Jiang, H. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 1138.
- [16] (a) Li, J.; Jiang, H. *Pd-Catalyzed Heterocycle Synthesis in Ionic Liquids*, Ed.: Wu, X.-F., World Scientific Publishing, Imperial College Press, **2016**, Chapter 8, pp. 351~368.
(b) Li, J.; Yang, S.; Wu, W.; Jiang, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 1284.
- [17] Jeong, Y.; Kim, B.-I.; Lee, J. K.; Ryu, J.-S. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6444.
- [18] Guo, Y.-J.; Tang, R.-Y.; Li, J.-H.; Zhong, P.; Zhang, X.-G. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2615.
- [19] Wu, W.; Li, C.; Li, J.; Jiang, H. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 8495.
- [20] Fall, Y.; Reynaud, C.; Doucet, H.; Santelli, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4041.
- [21] She, Z.; Niu, D.; Chen, L.; Gunawan, M. A.; Shanja, X.; Hersh, W. H.; Chen, Y. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3627.

(Zhao, C.)