选择性串联合成功能化的苯并[b][1,4]二氮杂萘化合物

孙悦玮 周来运 王兰芝*

(河北师范大学化学与材料科学学院 石家庄 050024)

摘要 以取代的邻苯二胺、噻唑-2-甲醛和乙炔二甲酸二乙酯为原料, 无水乙醇为溶剂, 通过串联反应(亲核加成、脱水、环合和质子转移等)合成了 12 种新颖的取代的 3,4-二乙氧羰基-2-(噻唑-2-基)苯并[b][1,4]二氮杂萘化合物。由于化学/区域选择性, 在同一反应不同条件下分别得到了烯胺型和亚胺型苯并[b][1,4]二氮杂萘的异构体, 通过考察反应条件对产物异构体选择性的影响, 研究产物选择性的变化规律, 为实现选择性合成苯并[b][1,4]二氮杂萘化合物提供简便的合成思路。采用密度泛函(DFT)方法在 B3LYP/6-31G 基组水平上对反应原料和两种目标化合物进行量化计算, 从原子布居电荷的角度, 进一步对反应的选择性规律进行理论解释, 并且在此基础上提出了合理的反应机理。

关键词 苯并[b][1,4]二氮杂萘; 合成; 选择性; 机理; 密度泛函理论(DFT)

A Domino Reaction for the Selective Synthesis of Functionalized Benzo[b][1,4]diazepines

Sun, Yuewei Zhou, Laiyun Wang, Lanzhi*

(College of Chemistry & Material Science, Hebei Normal University, Shijiazhuang, 050024)

Abstract 12 novel substituted 3,4-diethoxycarbonyl-2-(thiazol-2-yl)benzo[b][1,4]diazepines were obtained via a domino sequence of a nucleophilic addition/dehydration/cyclization/H⁺ shift. These reactions were achieved by reacting substituted 1,2-phenylenediamines, 2-thiazolecarboxaldehyde with diethyl acetylenedicarboxylate in EtOH. Benzo[b]-[1,4]diazepines of the two structures of imine structure and enamine structure were found in this reaction process due to chem-/regio-selectivity. The influence of reaction conditions on the selectivity of target products was also studied in detail. The selectivity law of synthesis reaction was obtained, and the yield of single product was maximized. A simple synthesis strategy for the selective synthesis of benzo[b][1,4]diazepines was provided. To understand the reaction mechanism and further prove the conclusion, quantum chemical calculations were performed, and density functional theory (DFT) studies based on B3LYP method and 6-31G basis set were employed to carry out the study. Natural bond orbital (NBO) charge analysis of the substituted 1,2-phenylenediamine was carried out to justify the selective attack at the nucleophilic centers. NBO charge analysis of the target compounds was carried out to explain the stability of benzo[b][1,4]diazepine isomers with imine or enamine structure. Moreover, the plausible reaction mechanism was proposed.

Keywords benzo[b][1,4]diazepine; synthesis; selectivity; mechanism; density functional theory (DFT)

碳-碳和碳-氮键普遍存在于大多数天然和合成有机分子中, 特别是含氮杂环骨架中^[1,2]。苯并[b][1,4]二氮杂萘是具有药理活性和生物活性的重要的含氮杂环类化合物^[3], 广泛用作镇痛药、镇静剂、抗惊厥药、抗焦虑药和催眠药^[4-8]。医学研究表明, 苯并[b][1,4]二氮杂萘药物可以被用于治疗各种疾病, 如癌症、病毒感染和心血管疾病^[9-11]。因此, 采用新颖绿色的合成方法以及在合成过程中使用廉价易得的反应物和简单的催化

体系形成多键(C—C/C=C/C—N)是当代有机合成的目标^[12,13]。串联反应具有原子经济性和绿色环保的特点^[14], 成为实现这个目标的有效方法^[15], 被广泛应用于合成结构复杂的苯并[b][1,4]二氮杂萘化合物。迄今, 合成该类化合物的方法有邻苯二胺和酮类化合物、邻苯二胺与 α,β -不饱和酮以及邻苯二胺和 β -二酮的缩合反应^[16]等。在上述合成方法中, 由于化学/区域选择性, 往往得到两种异构体^[17], 且两种异构体的结构和物性均相似,

* Corresponding author. E-mail: wanglanzhi@126.com

Received April 10, 2019; revised May 31, 2019; published online August 1, 2019.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21776060, 21276064) and the Natural Science Foundation of Hebei Province (No. B2016205165).

国家自然科学基金(Nos. 21776060, 21276064)和河北省自然科学基金(No. B2016205165)资助项目。

难以分离,以致降低单一产物的产率,但温度、催化剂、溶剂、产物自身稳定性等因素可导致同分异构体的含量不尽相同^[18,19],鉴于此,从方法学上对苯并[b][1,4]二氮杂草类化合物进行选择合成,开发实用和有效的串联合成方法,最大限度地提高单一产物的产率是非常必要和有意义的工作。

以取代的邻苯二胺、噻唑-2-甲醛、乙炔二甲酸二乙酯为原料,通过串联反应,高效选择性合成了烯胺型 3,4-二乙氧羰基-2-(噻唑-2-基)-1*H*,2*H*,5*H*-苯并[b][1,4]二氮杂草化合物 **III** 和亚胺型 3,4-二乙氧羰基-2-(噻唑-2-基)-1*H*-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氮杂草化合物 **IV** (Scheme 1),并详尽的研究了反应条件对目标产物选择性的影响,得出了合成反应的选择性规律。采用密度泛函(DFT)方法在 B3LYP/6-31G 基组水平上,对原料和目标产物进行量化计算,从电荷参数方面分析反应机理并对反应的选择性规律进行理论解释。

图式 1 应用串联反应选择性合成苯并[b][1,4]二氮杂草化合物 **III** 和 **IV**

Scheme 1 Synthesis of benzo[b][1,4]diazepines **III** and **IV** via domino reactions

1 结果与讨论

1.1 目标化合物选择性实验研究

1.1.1 反应条件对目标化合物选择性的影响

由 Scheme 1 可知,上述串联反应的产物为 3,4-二乙氧羰基-2-(噻唑-2-基)-1*H*,2*H*,5*H*-苯并[b][1,4]二氮杂草 **III**(烯胺型)和 3,4-二乙氧羰基-2-(噻唑-2-基)-1*H*-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氮杂草 **IV**(亚胺型)异构体化合物。为筛选选择性合成目标化合物 **III** 和 **IV** 的最佳反应条件,以无取代的邻苯二胺 **1a** 和噻唑-2-甲醛与乙炔二甲酸二乙酯的串联反应为模型反应,探究催化剂、温度、溶剂和反应时间对目标化合物的产率及选择性的影响,结果见表 1。结果发现,通过反应条件的改变,可以调节两种异构体的比例(通过 ¹H NMR 确定),实现异构体的选择性控制。

首先,探究了催化剂对此反应的影响(表 1, Entries

1~6)。酸性催化剂虽然有利于烯胺型杂草 **IIIa** 的产生,但同时也产生了大量副产物 **V**,导致目标产物产率下降。由此可知,酸性催化剂不适用于催化此反应。又探究了碱性催化剂对该反应的催化效果。由表 1 可知,当选用 1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯(DBU)和乙醇钠作为碱性催化剂时,由于其碱性较强,不适合本反应,而无机碱碳酸钾在溶剂乙醇中不溶解,也没有起到催化作用。当选用三乙胺为催化剂时,由于三乙胺对于中间体 **II** 的稳定性有利,所以副产物 **V** 几乎不存在,目标产物的产率大幅度提高。因此,三乙胺为最佳催化剂。在三乙胺条件下,亚胺型杂草 **IVa** 含量的比例有所提高,但烯胺型杂草 **IIIa** 的含量仍占主要比例。

其次,研究了反应时间对两种异构体比例的影响(表 1, Entries 3, 7, 8)。通过薄层色谱(TLC)监测发现,反应初期亚胺型杂草 **IVa** 最先生成,含量最高,随着时间的推移,烯胺型杂草 **IIIa** 的含量逐渐增多,当原料反应完全时,烯胺型杂草 **IIIa** 的含量明显高于亚胺型杂草 **IVa** 的含量。因此,缩短反应时间有利于亚胺型杂草 **IV** 的生成,延长反应时间则有利于烯胺型杂草 **III** 生成。

再次,考察了温度对反应选择性及产率的影响(表 1, Entry 3, Entries 9~12)。研究表明,当温度低于 -10 °C 时,亚胺型杂草 **IVa** 的含量明显提高,但反应时间较长。当温度为 0 °C 时,反应时间缩短,且亚胺型杂草 **IVa** 的产率与 -10 °C 条件下的产率相当,在 0 °C 反应约 0.5 h,便有亮黄色的亚胺型杂草 **IVa** 固体析出。当温度从室温升高至 50 °C,虽然反应时间较短,烯胺型杂草 **IIIa** 的比例略有提高,但副产物增多,产率明显降低。因此,0 °C 为亚胺型杂草 **IV** 的最佳反应温度,25 °C 为烯胺型杂草 **III** 的最佳反应温度。

不同的反应溶剂,对反应过程也有很大影响。由表 1 (Entries 3, 13~17)可知,质子溶剂中,烯胺型杂草 **IIIa** 含量明显大于亚胺型杂草 **IVa** 的含量,而非质子溶剂作为反应介质时,两种异构体的比例相差不大,且两者互变不明显。例如当乙醚作溶剂时,虽然亚胺型杂草 **IVa** 的含量略大于烯胺型杂草 **IIIa** 的含量,但乙醚极性较低,反应不完全,目标产物的产率下降,即使升温到 50 °C,亚胺型产物 **IVa** 所占比例减少不明显。因此选择质子溶剂为最佳,考虑到绿色化学的要求,选择无水乙醇为反应溶剂。

综上所述,合成亚胺型杂草化合物 **IV** 的最佳条件是 0 °C 条件下,无水乙醇为溶剂,三乙胺作催化剂,较短时间反应。合成烯胺型杂草化合物 **III** 的最佳条件是 25 °C 条件下,无水乙醇为溶剂,三乙胺作催化剂,较长时间反应。由此推测,烯胺型苯并[b][1,4]二氮杂草为热力学控制产物,亚胺型苯并[b][1,4]二氮杂草为动力学

表 1 反应条件对化合物 **IIIa** 和 **IVa** 选择性的影响^a
Table 1 Effect of reaction conditions on selectivity of **IIIa** and **IVa**

Entry	Solvent	Catalyst	Temperature/°C	Time/h	IIIa : IVa	Yield ^b /%
1	EtOH	<i>p</i> -TsoH ^c	25	1.5	83 : 17	23
2	EtOH	Free	25	3.0	77 : 23	58
3	EtOH	Et ₃ N ^d	25	3.5	67 : 33	88
4	EtOH	DBU	25	3.5	70 : 30	73
5	EtOH	K ₂ CO ₃	25	3.5	66 : 34	60
6	EtOH	C ₂ H ₅ ONa	25	3.5	69 : 31	75
7	EtOH	Et ₃ N ^d	25	0.5	34 : 66	74
8	EtOH	Et ₃ N ^d	25	2.0	49 : 51	62
9	EtOH	Et ₃ N ^d	-10	3.5	29 : 71	43
10	EtOH	Et ₃ N ^d	0	3.5	31 : 69	42
11	EtOH	Et ₃ N ^d	50	2.0	69 : 31	64
12	EtOH	Et ₃ N ^d	0	0.5	27 : 73	89
13	MeOH	Et ₃ N ^d	25	3.5	66 : 34	89
14	CH ₃ CN	Et ₃ N ^d	25	3.5	57 : 43	78
15	(CH ₂ Cl) ₂	Et ₃ N ^d	25	3.5	53 : 47	67
16	Et ₂ O	Et ₃ N ^d	25	3.5	49 : 51	39
17	Et ₂ O	Et ₃ N ^d	50	3.5	50 : 50	41

^a 反应条件: 1 mmol 邻苯二胺, 1 mmol 噻唑-2-甲醛, 1 mmol 乙炔二甲酸二乙酯, 2 mL 溶剂, 无其它说明. ^b 化合物 **IIIa** 和 **IVa** 的分离产率总和. ^c 5 mol%. ^d 0.05 mL.

控制产物.

1.1.2 反应底物对目标化合物产率的影响

在最佳反应条件的基础上, 探索了反应的普适性, 选择一系列取代的邻苯二胺化合物 **I** 进行反应, 研究苯环连接不同取代基对形成目标化合物 **III** 和 **IV** 产率的影响(表 2). 由表 2 可知, 邻苯二胺的芳环上无论是吸电子基团(F, Cl, Br), 还是给电子基团(Me), 这些反应都能顺利地进行. 然而, 与未取代的邻苯二胺 **Ia** 相比, 带有甲基的邻苯二胺(给电子基团)以更好的产率得到相应的目标产物, 而在苯环上含有卤化物(吸电子基团)的邻苯二胺所对应的目标化合物产率相对较低, 因为给电子基团增加了苯环活性, 并提高了对位氨基的亲核反应活性.

1.2 目标化合物的选择性理论解释

当不对称邻苯二胺作反应底物时, 该反应可能存在化学选择性. 为了证明最终产物 **III** 和 **IV** 的结构, 采用密度泛函(DFT)方法在 B3LYP/6-31G 基组水平上对反应原料和两种目标化合物进行量化计算. 对取代的邻苯二胺 **Ib**~**Ie** 的布居电荷分析以证明在亲核中心[N(1)和

N(2)]处的选择性, 如表 3 所示. 布居电荷分析显示 N¹ 和 N² 均带负电, 但是, 苯环上取代基对位氨基 N¹ 的电荷密度显著高于邻位氨基 N² 的电荷密度. 所以, 取代的邻苯二胺中, N¹ 的亲核性优于 N². 由此可知, 取代的邻苯二胺的 N¹ 进攻噻唑-2-甲醛的醛羰基, 发生亲核加成和脱水反应, 得到相应的中间体化合物 **II**. 因此, 从反应物反应性的角度, 该结果进一步验证了本文提出的机制的合理性.

随后, 运用密度泛函(DFT)量子化学计算方法, 从两种异构产物的布居电荷对选择性互变进行理论解释, 如表 4 所示. 烯胺型杂草化合物 **III** 和亚胺型杂草化合物 **IV** 相互转化的实质就是烯胺型杂草 **III** 中的 Ha 由 N(5)迁移到 C(3)原子上或者亚胺型杂草 **IV** 中的 Hb 由 C(3)迁移到 N(5)原子上, 其迁移的难易直接影响到目标产物的生成. 由表 4 的数据可知, 烯胺型杂草 **III** 中的 N(5)的电子云密度(-0.59597 a.u.)高于亚胺型杂草 **IV** 中的 C(3)的电子云密度(-0.42980 a.u.), 另外烯胺型杂草 **III** 中 N(5)相连的 Ha 正电性(0.43707)高于和亚胺型杂草

表2 反应底物对化合物 **III** 和 **IV** 产率的影响^aTable 2 Effect of 1,2-phenylenediamine compounds for synthesis of benzodiazepines **III** and **IV**

Entry	Compd.	R ¹	R ²	Time/h	Yield ^d /%
1	IIIa ^b	H	H	4.5	88
2	IIIb ^b	H	CH ₃	4.0	91
3	IIIc ^b	H	F	4.0	86
4	IIId ^b	H	Cl	5.5	85
5	IIIe ^b	H	Br	5.5	87
6	IIIf ^b	CH ₃	CH ₃	3.5	94
7	IVa ^c	H	H	0.6	75
8	IVb ^c	H	CH ₃	0.5	80
9	IVc ^c	H	F	0.7	75
10	IVd ^c	H	Cl	0.7	74
11	IVe ^c	H	Br	0.7	74
12	IVf ^c	CH ₃	CH ₃	0.4	81

^a 反应条件: 1 mmol 邻苯二胺, 1 mmol 噻唑-2-甲醛, 1 mmol 乙炔二甲酸二乙酯, 2 mL 乙醇, 0.05 mL 三乙胺, 无其它说明, ^b 室温/25 °C, ^c 0 °C, ^d 化合物 **IIIa** 和 **IVa** 的分离产率。

表3 取代的邻苯二胺化合物 **Ib**~**Ie** 的 NBO 电荷分析Table 3 Calculated NBO charges of optimized substituted 1,2-phenylenediamine compounds **Ib**~**Ie**

Compd.	Ib	Ic	Id	Ie
N(1)	-0.87425	-0.87973	-0.89655	-0.87002
N(2)	-0.87029	-0.86260	-0.89506	-0.86700

IV 中 C(3) 相连的 Hb 的正电性(0.30426)。上述数据说明, 烯胺型杂草 **III** 中 N5 与 Ha 形成的 N—H 键比亚胺型杂草 **IV** 中 C(3) 与 Hb 形成的 C—H 牢固, Ha 相对 Hb 比较难解离, 亚胺型杂草 **IV** 中 Hb 更容易发生迁移转化为相应的烯胺型杂草 **III**, 这也进一步解释了烯胺型杂草化合物 **III** 比亚胺型杂草化合物 **IV** 稳定及烯胺型苯并[b][1,4]二氮杂草为热力学控制产物而亚胺型苯并[b][1,4]二氮杂草为动力学控制产物这个实验事实 (Scheme 2)。

1.3 选择性合成目标化合物可能的机理

在上述结果的基础上, 提出了可能的反应机理见

图式2 苯并[b][1,4]二氮杂草化合物 **III** 和 **IV** 的转化Scheme 2 Mutual conversion of benzo[b][1,4]diazepines **III** and **IV**表4 目标化合物 **III** 和 **IV** 中 C(3), C(4), N(5), Ha, Hb 的电荷密度Table 4 Calculated NBO charges of C(3), C(4), N(5), Ha, Hb in compounds **III** and **IV**

Compd.	C(3)	C(4)	N(5)	Ha	Hb
IIIa	-0.23411	0.15948	-0.59597	0.43707	—
IVa	-0.42980	0.23245	-0.41494	—	0.30426
IIIb	-0.23508	0.15981	-0.59476	0.43658	—
IVb	-0.42915	0.23452	-0.40538	—	0.30150
IIIc	-0.23000	0.15769	-0.59600	0.43857	—
IVc	-0.42951	0.24161	-0.40733	—	0.30131
IIId	-0.22989	0.15810	-0.59584	0.43870	—
IVd	-0.42957	0.24289	-0.40786	—	0.30139

Scheme 3. 首先, 取代的邻苯二胺的活性氨基与噻唑-2-甲醛的醛羰基发生亲核加成和脱水反应选择性形成中间产物 **II**。然后, 中间体 **II** 的另一个氨基攻击乙炔二甲酸二乙酯的亲电的炔碳发生迈克尔加成反应得到中间体 **A**, 再经历分子内环化得到环状中间体 **B**。若中间体 **B** 经过[1,3]-Ha 迁移得到烯胺型杂草 **III**。若中间体 **B** 经过[1,5]-Hb 迁移得到亚胺型杂草 **IV**。由此可知, 由于中间体 **B** 经历的氢迁移不同, 从而形成两种异构体。从中间体 **B** 的氢迁移的倾向可知, 反应有利于烯胺型杂草 **III** 的生成, 所以烯胺型杂草 **III** 的选择性高于亚胺型杂草 **IV**, 与实验事实和量化计算解释相符。同时, 还提出了形成副产物 **V** 的反应机理, 如 Scheme 4 所示。

2 结论

选择性地合成了 3,4-二乙氧羰基-2-(噻唑-2-基)-1*H*,2*H*,5*H*-苯并[b][1,4]二氮杂草化合物 **III**(烯胺型)和 3,4-二乙氧羰基-2-(噻唑-2-基)-1*H*-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氮杂草化合物 **IV**(亚胺型), 并探究了选择性规律, 建立了简洁、高效的选择性合成方法。通过密度泛函理论方法在 B3LYP/6-31G 基组水平上对反应物及两种目标产物的进行几何优化和计算, 从理论上解释了烯胺型杂草化合物 **III** 比例明显高于亚胺型杂草化合物 **IV** 比例的实验结果, 并进一步提出合理的反应机理。该合成方法操作简便, 合成路线简洁, 选择性好, 且所合成的此类苯并[b][1,4]二氮杂草化合物具有潜在的生物活性和药用价值, 这将为今后进一步进行活性筛选打下基础。

图式 3 合成苯并[b][1,4]二氮杂萘化合物的反应机理

Scheme 3 Reaction mechanism for synthesis of benzo[b]-[1,4]diazepines

图式 4 形成副产物 V 的反应机理

Scheme 4 Reaction mechanism for formation of by-product V

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

核磁共振波谱仪(500 MHz)、液相色谱质谱联用仪(AB SCIEX)、Thermo SCIENTIFIC 型傅里叶红外光谱分析仪(Thermo)、VarioELIII 型元素分析仪(德国)、RY-1 型熔点测定仪(巩义市予华仪器有限责任公司)、84-B 型强磁力搅拌器(山东鄄城华鲁电热仪器有限公司)、暗箱三用紫外分光仪(上海嘉鹏科技有限公司)、玻璃点样毛细管(华西医科大学仪器厂)、HZF 型电子天平(福州华志科学仪器有限公司)和低温恒温反应浴(郑州长城科工贸有限公司)。

邻苯二胺、4-甲基邻苯二胺、4,5-二甲基邻苯二胺、4-氟邻苯二胺、4-氯邻苯二胺、4-溴邻苯二胺、噻唑-2-

甲醛、乙炔二甲酸二乙酯、三乙胺和无水乙醇。

3.2 实验方法

3.2.1 3,4-二乙氧羰基-2-(噻唑-2-基)-1*H*,2*H*,5*H*-苯并[b][1,4]二氮杂萘(III)的合成

向 50 mL 的单口圆底烧瓶中加入 1 mmol 的邻苯二胺化合物、2 mL 无水乙醇和 1 mmol 噻唑-2-甲醛,在冰水浴条件下发生反应,通过薄层色谱(TLC)监测反应完全后,向反应瓶中加入 0.05 mL 三乙胺,搅拌 2 min 后,加入 1 mmol 乙炔二甲酸二乙酯,25 °C 条件下反应,约 4.5 h 反应结束。通过真空抽滤或柱层析法得到目标产物 III。

中间体 *N*¹-(2-噻唑基亚甲基)-1,2-苯二胺(IIa): 黄色粉末状固体,产率 95%。m.p. 96~98 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.74 (s, 1H), 7.48 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 7.36 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 6.57~7.13 (m, 4H); MS *m/z*: 204 [M+H]⁺; IR (KBr) *v*: 3464, 3368, 1592, 1488, 1424 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₀H₉N₃S: C 59.11, H 4.43, N 20.69; found C 59.32, H 4.42, N 20.62.

3,4-二乙氧羰基-2-(噻唑-2-基)-1*H*,2*H*,5*H*-苯并[b][1,4]二氮杂萘(IIIa): 淡黄色粉末状固体,产率 87%。m.p. 185~186 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.45 (s, 1H), 7.59 (d, *J*=3.5 Hz, 1H), 7.41 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 6.61~6.97 (m, 4H), 6.48 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 5.80 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 4.20 (q, *J*=8.5 Hz, 2H), 4.01 (q, *J*=9.0 Hz, 2H), 1.31 (t, *J*=8.5 Hz, 3H), 1.11 (t, *J*=9.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 173.33, 165.99, 165.83, 146.60, 142.74, 137.90, 131.35, 123.76, 121.74,

121.13, 120.65, 120.37, 99.34, 62.01, 60.17, 57.54, 14.64, 14.17; IR (KBr) ν : 3343, 3326, 1723, 1692, 1564 cm^{-1} ; MS m/z : 374 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: C 57.89, H 5.13, N 11.25; found C 57.66, H 5.23, N 11.17.

3,4-二乙氧羰基-2-(噻唑-2-基)-1*H*,2*H*,5*H*-苯并[b][1,4]二氮杂草(IIIb): 淡黄色粉末状固体, 产率 90%. m.p. 160~162 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.26 (s, 1H), 7.58 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 6.50~6.80 (m, 3H), 6.20 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.79 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.25 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.00 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.31 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.09 (t, $J=7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 173.56, 166.05, 165.85, 146.69, 142.69, 135.47, 131.30, 129.84, 124.53, 121.80, 120.99, 120.30, 99.37, 61.93, 60.09, 57.78, 20.57, 14.63, 14.18; IR (KBr) ν : 3321, 3241, 1724, 1698, 1562 cm^{-1} ; MS m/z : 388 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: C 58.90, H 5.46, N 10.85; found C 58.78, H 5.35, N 10.98.

3,4-二乙氧羰基-2-(噻唑-2-基)-1*H*,2*H*,5*H*-苯并[b][1,4]二氮杂草(IIIc): 淡黄色粉末状固体, 产率 84%. m.p. 169~170 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.48 (s, 1H), 7.60 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 6.53~6.80 (m, 3H), 6.46 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.80 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.27 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.02 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.31 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.11 (t, $J=7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 172.91, 165.89, 165.73, 158.05, 156.18, 146.04, 142.80, 134.41, 134.40, 132.64, 122.78, 122.71, 120.41, 110.23, 110.04, 106.84, 106.63, 100.76, 62.14, 60.35, 57.67, 14.59, 14.16; IR (KBr) ν : 3334, 3263, 1724, 1678, 1562 cm^{-1} ; MS m/z : 392 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_4\text{S}$: C 55.23, H 4.64, N 10.74; found C 55.27, H 4.72, N 10.69.

3,4-二乙氧羰基-2-(噻唑-2-基)-1*H*,2*H*,5*H*-苯并[b][1,4]二氮杂草(IIIId): 淡黄色粉末状固体, 产率 81%. m.p. 150~152 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.49 (1H, s), 7.61 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 6.62~7.01 (m, 3H), 6.65 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.78 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.27 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.03 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.31 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.12 (t, $J=7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 172.71, 165.85, 165.59, 146.06, 142.85, 136.99, 132.62, 124.42, 123.18, 122.98, 120.51, 119.68, 100.66, 62.16, 60.40, 57.27, 14.59, 14.16; IR (KBr) ν : 3340, 3256, 1724, 1704, 1562 cm^{-1} . MS m/z : 408 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$: C 53.01, H 4.45, N 10.30; found C 53.27, H 4.36, N 10.48.

3,4-二乙氧羰基-2-(噻唑-2-基)-1*H*,2*H*,5*H*-苯并[b][1,4]二氮杂草(IIIe): 淡黄色粉末状固体, 产率 80%. m.p. 161~162 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.47 (s, 1H), 7.62 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 6.66~7.14 (m, 3H), 6.58 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.78 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.26 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.03 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.31 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.12 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 172.69, 165.84, 165.55, 146.04, 142.85, 137.39, 132.95, 125.99, 123.34, 122.49, 120.52, 111.97, 100.68, 62.15, 60.40, 57.20, 14.59, 14.17; IR (KBr) ν : 3353, 3249, 1724, 1698, 1548 cm^{-1} ; MS m/z : 453 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O}_4\text{S}$: C 47.80, H 4.01, N 9.29; found C 47.69, H 4.16, N 9.23.

3,4-二乙氧羰基-2-(噻唑-2-基)-1*H*,2*H*,5*H*-苯并[b][1,4]二氮杂草(IIIIf): 深黄色粉末状固体, 产率 92%. m.p. 171~172 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.31 (s, 1H), 7.60 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 6.39~6.74 (m, 2H), 6.20 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 5.77 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.24 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.99 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.30 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.10 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 173.65, 166.08, 165.88, 146.63, 142.70, 135.48, 131.44, 128.77, 128.46, 122.59, 121.62, 120.35, 98.88, 61.90, 60.03, 57.60, 19.04, 18.94, 14.65, 14.18; IR (KBr) ν : 3353, 3308, 1724, 1698, 1581 cm^{-1} ; MS m/z : 402 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: C 59.83, H 5.77, N 10.47; found C 59.69, H 5.86, N 10.62.

3.2.2 3,4-二乙氧羰基-2-(噻唑-2-基)-1*H*-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氮杂草(IV)的合成

向 50 mL 的单口圆底烧瓶中加入 1 mmol 的邻苯二胺化合物、2 mL 无水乙醇和 1 mmol 噻唑-2-甲醛, 在冰水浴条件下发生反应, 通过 TLC 监测反应完全后, 向反应瓶中加入 0.05 mL 三乙胺, 搅拌 2 min 后, 加入 1 mmol 乙炔二甲酸二乙酯, 0 $^{\circ}\text{C}$ 条件下反应, 约 0.6 h 反应结束. 通过真空抽滤得到目标产物 IV.

3,4-二乙氧羰基-2-(噻唑-2-基)-1*H*-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氮杂草(IVa): 亮黄色粉末状固体, 产率 82%. m.p. 182~183 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.86 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 6.71~7.21 (m, 4H), 5.55 (m, 1H), 5.52 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 4.20 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.02 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.24 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.00 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 173.55, 168.17, 164.82, 149.69, 142.93, 142.39, 135.18, 130.79, 130.67, 121.49, 119.01, 118.49, 61.73, 61.57, 57.741, 53.67, 14.56,

14.23; IR (KBr) ν : 3263, 1743, 1704, 1614 cm^{-1} ; MS m/z : 374 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: C 57.89, H 5.13, N 11.25; found C 57.72, H 5.09, N 11.19.

3,4-二乙氧羰基-2-(噻唑-2-基)-1*H*-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氮杂草(IVb): 深黄色粉末状固体, 产率 74%. m.p. 162~164 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.65 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 6.83~7.02 (m, 3H), 5.52 (m, 1H), 5.49 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 4.20 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.02 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.16 (3H, s), 1.23 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.02 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 172.69, 165.84, 165.55, 146.04, 142.85, 137.39, 132.95, 125.99, 123.34, 122.49, 120.52, 111.97, 100.68, 62.15, 60.40, 57.20, 14.59, 14.17; MS m/z : 388 $[\text{M}+\text{H}]^+$; IR (KBr) ν : 3372, 1730, 1710, 1633 cm^{-1} ; Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: C 58.90, H 5.46, N 10.85; found C 58.84, H 5.53, N 10.76.

3,4-二乙氧羰基-2-(噻唑-2-基)-1*H*-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氮杂草(IVc): 亮黄色粉末状固体, 产率 89%. m.p. 159~160 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.75 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 6.94~7.09 (m, 3H), 5.58 (m, 1H), 5.46 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 4.21 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.03 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.23 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.01 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 173.49, 167.94, 164.54, 156.19, 154.32, 152.25, 142.94, 138.89, 131.32, 131.24, 121.55, 120.44, 120.37, 118.98, 118.81, 118.28, 118.09, 61.91, 61.68, 58.82, 53.64, 14.51, 14.21; IR (KBr) ν : 3269, 1743, 1710, 1633 cm^{-1} ; MS m/z : 392 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_4\text{S}$: C 55.23, H 4.64, N 10.74; found C 55.27, H 4.73, N 10.68.

3,4-二乙氧羰基-2-(噻唑-2-基)-1*H*-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氮杂草(IVd): 亮黄色粉末状固体, 产率 87%. m.p. 160~161 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.13 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 6.91~7.33 (m, 3H), 5.58 (m, 1H), 5.55 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 4.21 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.04 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.24 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.02 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 173.09, 167.85, 164.53, 151.29, 142.97, 141.82, 136.53, 133.03, 131.59, 121.66, 120.96, 108.65, 61.92, 61.73, 57.41, 53.84, 14.51, 14.23; IR (KBr) ν : 3269, 1743, 1710, 1639 cm^{-1} ; MS m/z : 408 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$: C 53.01, H 4.45, N 10.30; found C 52.97, H 4.34, N 10.45.

3,4-二乙氧羰基-2-(噻唑-2-基)-1*H*-2,3-二氢苯并

[b][1,4]二氮杂草(IVe): 深黄色粉末状固体, 产率 84%. m.p. 160~162 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.10 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 6.96~7.20 (m, 3H), 5.58 (m, 1H), 5.54 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 4.21 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.04 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.24 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.02 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 173.17, 167.85, 164.55, 151.47, 142.97, 141.39, 133.51, 131.19, 130.35, 121.65, 121.48, 120.66, 61.92, 61.72, 57.59, 53.81, 14.51, 14.22; IR (KBr) ν : 3256, 1736, 1704, 1633 cm^{-1} ; MS m/z : 453 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O}_4\text{S}$: C 47.80, H 4.01, N 9.29; found C 47.93, H 4.21, N 9.14.

3,4-二乙氧羰基-2-(噻唑-2-基)-1*H*-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氮杂草(IVf): 深黄色粉末状固体, 产率 70%. m.p. 164~167 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.65 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 6.70~6.98 (m, 2H), 5.51 (m, 1H), 5.45 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 4.19 (q, $J=8.5$ Hz, 2H), 4.03 (q, $J=8.5$ Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.24 (t, $J=8.5$ Hz, 3H), 1.05 (t, $J=8.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 173.61, 168.26, 164.89, 149.61, 142.85, 139.99, 134.91, 132.76, 131.85, 130.66, 127.26, 121.41, 119.08, 61.68, 61.54, 57.56, 53.72, 19.94, 14.56, 14.24; IR (KBr) ν : 3263, 1736, 1710, 1626 cm^{-1} ; MS m/z : 402 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: C 59.83, H 5.77, N 10.47; found C 59.91, H 5.89, N 10.39.

副产物 2-(3-氧代-3,4-二氢喹啉-2(1*H*)-亚基)乙酸乙酯(V): 亮黄色粉末状固体, 产率 67%; m.p.^[20]: 215~216.5 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)^[21] δ : 11.76 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.43 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.02~7.09 (m, 3H), 5.52 (s, 1H), 4.18 (q, $J=8.0$ Hz, 2H), 1.27 (q, $J=8.0$ Hz, 3H); MS m/z : 233 $[\text{M}+\text{H}]^+$; IR (KBr) ν : 3477, 3209, 1685, 1662, 1385 cm^{-1} .

辅助材料(Supporting Information) 目标化合物 IIIa~IIIf 和 IVa~IVf、中间体及副产物的 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 和 MS 谱图。这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载。

References

- [1] Wess, G.; Urmann, M.; Sikenberger, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 3341.
- [2] Jaiswal, Y.; Kumar, Y.; Pal, J.; Subramanian, R.; Kumar, A. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 7207.
- [3] Nagaraju, B.; Kovvuri, J.; Babu, K. S.; Adiyala, P. R.; Nayak, V. L.; Alarifi, A.; Kamal, A. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 6969.
- [4] Ben-Cherif, W.; Gharbi, R.; Sebai, H.; Dridi, D.; Boughattas, N. A.; Ben-Attia, M. *C. R. Biol.* **2010**, *333*, 214.

- [5] De Sarro, G.; Di Paola, E. D.; Aguglia, U.; DeSarro, A. *Pharmacol., Biochem. Behav.* **1996**, 55, 39.
- [6] Roma, G.; Di Braccio, M.; Grossi, G.; Mattioli, F.; Ghia, M. *Eur. J. Med. Chem.* **1990**, 25, 681.
- [7] Grossi, G.; Di Braccio, M.; Roma, G.; Ballabeni, V.; Tognolini, M.; Calcina, F.; Barocelli, E. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, 37, 933.
- [8] Maleki, A.; Kamalzare, M. *Catal Commun.* **2014**, 53, 67.
- [9] Di Braccio, M.; Grossi, G.; Roma, G.; Vargiu, L.; Mura, M.; Marongiu, M. E. *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, 36, 935.
- [10] Hesse, S.; Kirsch, G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1213.
- [11] Guzen, K. P.; Cella, R.; Stefani, H. A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8133.
- [12] Saini, G.; Kumar, P.; Kumar, G. S.; Mangadan, A. R. K.; Kapur, M. *Org. Lett.* **2018**, 20, 441.
- [13] Segawa, Y.; Maekawa, T.; Itami, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 2.
- [14] Basuli, S.; Satyanarayana, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 957.
- [15] Jiang, B.; Li, C.; Shi, F.; Tu, S. J.; Parminder, K.; Walter, W.; Li, G. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 2962.
- [16] Wang, L. Z.; Hua, Z. X.; Niu, W. G. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, 30, 1664 (in Chinese).
(王兰芝, 花中霞, 牛文刚, 有机化学, **2010**, 30, 1664.)
- [17] Li, J.; Li, S.; Li, C.; Liu, Y.; Jia, X. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 336.
- [18] Jung, M. E.; Brown, R. W. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 31, 2771.
- [19] Pei, H.; Wang, H. T. *J. Zhengzhou Railway Vocational Tech. College* **2004**, 2, 72 (in Chinese).
(裴惠, 王洪涛, 郑州铁路职业技术学院学报, **2004**, 2, 72.)
- [20] Sadjadi, S.; Sadjadi, S.; Hekmatshoar, R. *Ultrason. Sonochem.* **2010**, 17, 764.
- [21] Weiße, M.; Zille, M.; Jacob, K.; Schmidt, R.; Stolle, A. *Chem.-Eur. J.* **2015**, 21, 1.

(Lu, Y.)