碱促进下空气氧化制备 α -芳甲酰基硫代酰胺的便捷方法王 聪^{†,a,b} 姚瑶瑶^{†,a} 谢 琚^a 王建塔^a 王飞清^c
张吉泉^a 汤 磊^{*,a,b,d}^(a) 贵州医科大学药学院 贵阳 550025)^(b) 贵州医科大学 药用植物功效与利用国家重点实验室 贵阳 550014)^(c) 贵州中医药大学第一附属医院 贵阳 550001)^(d) 贵州省化学合成药物研发利用工程技术研究中心 贵阳 550004)

摘要 报道了一种实用的空气氧化制备 α -芳甲酰基硫代酰胺的方法。在空气氛围下,以 K_2CO_3 为碱,二甲基亚砜(DMSO)为溶剂,120 °C条件下 α -苄基硫代酰胺经氧化以42%~85%的产率得到 α -芳甲酰基硫代酰胺。该反应无需金属参与,具有良好的底物适用性和原子经济性,为 α -芳甲酰基硫代酰胺的合成提供了一种高效、经济、绿色、简便的方法。

关键词 空气; 二甲基亚砜(DMSO); K_2CO_3 ; 绿色氧化; α -芳甲酰基硫代酰胺

Convenient Method for Preparing α -Ketoarylthioamide by Air Oxidation under Base ConditionsWang, Cong^{†,a,b} Yao, Yaoyao^{†,a} Xie, Jun^a Wang, Jianta^a Wang, Feiqing^c
Zhang, Jiquan^a Tang, Lei^{*,a,b,d}^(a) College of Pharmacy, Guizhou Medical University, Guiyang 550025)^(b) State Key Laboratory of Functions and Applications of Medicinal Plants, Guizhou Medical University, Guiyang 550014)^(c) The First Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550001)^(d) Guizhou Provincial Engineering Technology Research Center for Chemical Drug R & D, Guizhou Medical University, Guiyang 550004)

Abstract A practical method for preparing α -ketoaryl thioamide by air oxidation has been developed. Under air atmosphere, in the presence of K_2CO_3 as base and dimethyl sulfoxide (DMSO) as solvent at 120 °C, a variety of α -ketoarylthioamides were obtained from aryl thioamide in yields of 42%~85%. This reaction has good substrate applicability, metal-free and atomic economy, and provides an efficient, economical, green and convenient method for the synthesis of α -ketoaryl thioamide.

Keywords air; dimethyl sulfoxide (DMSO); K_2CO_3 ; green oxidation; α -ketoaryl thioamide

氧化反应在实验室探索、化工生产、学术研究中是一类重要且常用的反应类型,持续优化和改善氧化反应是一项非常有意义的工作^[1]。传统上,大多数氧化反应都是通过有毒的氧化剂来完成^[2],如铬^[3]、钨^[4]、硒^[5]等的氧化物。因此,开发少用金属催化氧化,或无金属参

与的绿色清洁氧化方法变得至关重要^[6]。

近年来, α -芳甲酰基硫代酰胺化合物已被广泛应用于化工领域和生物活性研究^[7]。对于该类化合物的合成方法,典型的合成策略上大致可以分为两大类,如 Scheme 1 所示,一种策略是先引入 A 模块再构建 B 片

* Corresponding authors. E-mail: kingland1@163.com, tlei1974@hotmail.com

Received June 4, 2020; revised July 30, 2020; published online August 18, 2020.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 81560559, 81703356), the Natural Science Research Fund of Guizhou Education Department (No. QJHKY[2021]161), the Scientific and Technological Foundation of Guizhou Health Committee (No. gzwjk2019-1-179), and the Mobile Postdoctoral Center of Guizhou Medical University.

国家自然科学基金(Nos. 81560559, 81703356)、贵州省教育厅自然科学基金(No. 黔教合 KY 字[2021]161)、贵州省科技厅社发公关(No. 黔科合 SY[2015]3030)、贵州省卫健委科学技术基金(No. gzwjk2019-1-179)、贵州医科大学博士后流动站资助项目。

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

段, 从而获得 α -芳甲酰基硫代酰胺 **AB**^[8]: 常以酮 **A1** 为原料, 可分别经 3 条路径反应获得: (1) 酮 α -甲基重复活化: 通过 α -卤化物^[9]/叠氮化合物^[10]/硫代物活化甲基位置产生 **IA1**^[11] (i 途径), 经亲核取代, 再重复活化/取代操作, 得到 α -芳甲酰基硫代酰胺. (2) 在酮 α -位置设置活性官能团: 将酮的 α -甲基氧化制得中间体乙二醛 **IA2-1**, 然后亲核取代和氧化得到 α -芳甲酰基硫代酰胺(ii 途径)^[12]; 或者在酮基 α -位置连接氰基后与 H_2S 等试剂反应得到相应的 N 上未取代的 α -芳甲酰基硫代酰胺(ii 途径); 也可以通过酯键与 *N,N*-二甲基硫代羰基锂反应得到 α -芳甲酰基硫代酰胺^[13]. (3) $\text{C}=\text{C}$ 键断裂偶联重排: 甲基酮衍生转化为 *N,N*-二取代的 α,β -不饱和烯胺酮 **IA3**, 之后裂解烯胺酮的 $\text{C}=\text{C}$, 经过偶联、重排反应获得 α -芳甲酰基硫代酰胺(iii 途径)^[14]. 在这一类方法中, 需使用活化剂/氧化剂并且需要多步合成. 另一类策略是一步构建好连接有 A 前体的 B 片段, 然后通过氧化反应制得^[15]. 通常以芳香酮 **B1**、供硫体和伯、仲胺通过 Willgerodt-Kindler 反应(I 途径)^[16]或通过类似 Willgerodt-Kindler 反应获得目标产物前体 **IB** (II 途径)^[17-18]; 也可以通过劳氏试剂将酰胺转化为硫代酰胺 **IB**^[19], 最后通过氧化得到 α -芳甲酰基硫代酰胺(III 途径). 尽管用于合成 α -芳甲酰基硫代酰胺的制备方法各有特点, 但是大部分方法会涉及到氧化反应, 且有一定的局限性, 如预先设置反应官能团、试剂或催化剂昂贵、试剂有毒、反应条件苛刻(高温、特殊设备反应)、反应时间长、产率低等^[12b,20]. 此外, 文献检索发现, 以苯基硫代酰胺为原料氧化制备 α -芳甲酰基硫代酰胺的方法仅 Moghaddam 等报道, 采用金属和纯氧气进行制备^[21]. 鉴于简便、高效和环境友好的现代化学发展要求, α -芳甲酰基硫代酰胺的制备方法仍然有完善和发展的空间.

当下, 无金属参与的氧化反应研究越来越受到关注, 特别是二甲基亚砜(DMSO)和氧气介导的氧化反应^[22-23]. 在本研究中, 以芳基硫代酰胺为原料, K_2CO_3 为碱, 二甲基亚砜为溶剂, $120\text{ }^\circ\text{C}$ 的空气氛围下, 以良好的产率得到了 α -芳甲酰基硫代酰胺(Scheme 2). 该反应

具有底物普适性好, 绿色环保, 操作经济简单等优点, 为 α -芳甲酰基硫代酰胺的合成提供了一个便捷高效的方法.

1 结果与讨论

1.1 反应条件优化

选取 1-(4-吗啉)-2-苯基乙烷硫酮(**1a**)作为模板反应底物, 在 2.0 equiv. K_2CO_3 , DMSO, $120\text{ }^\circ\text{C}$ 空气氛围下对反应进行了薄层色谱(TLC)监测, 12 h 后反应完全, 经后处理以 79%的收率得到 **2a** α -芳甲酰基硫代酰胺(表 1, Entry 2). 之后, 考察了空气的重要性. 在氮气保护下, 2.0 equiv. K_2CO_3 , DMSO, $120\text{ }^\circ\text{C}$ 反应 12 h, 未能监测到目标产物, 说明空气在该反应中是必不可少的. 接着, 对其他反应条件进行了优化, 具体结果如表 1 所示. 首先对碱的种类进行筛选, 不添加碱时, 未能监测到目标产物(表 1, Entry 1); 当选用 Na_2CO_3 、 NaHCO_3 作为碱进行反应时, 产率稍有下降, 分别为 75%, 76%(表 1, Entries 3, 4); 当选用 KOH 时, 反应生成其他物质, 仅有微量目标产物生成(表 1, Entry 5). 继而对溶剂进行了筛选, 当选用乙腈, 丙酮代替 DMSO 作为溶剂时, 反应均没有监测到目标产物; *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)代替 DMSO 作为溶剂时, 仅有微量目标产物生成(表 1, Entries 6~8). 紧接着对温度进行筛选, 当反应在 $80\text{ }^\circ\text{C}$ 进行时, 未能监测到目标产物(表 1, Entry 9); $100\text{ }^\circ\text{C}$ 时反应 24 h, 有微量目标产物生成(表 1, Entry 10); 当反应温度为 $110\text{ }^\circ\text{C}$ 时, 反应时间延长, 收率为 76%(表 1, Entry 11); 当选用 130, $140\text{ }^\circ\text{C}$ 作为反应温度时, 产率降低, 分别为 65%, 34%(表 1, Entries 12, 13). 之后对 K_2CO_3 的用量进行筛选, 在 K_2CO_3 为 1.5 equiv. 时, 产物产率下降(70%, 表 1, Entry 14); 在 K_2CO_3 为 3, 4 equiv. 时, 产率未有提升, 分别为 79%, 78%(表 1, Entries 15, 16).

基于以上实验, 确定了最优条件为: 2.0 equiv. K_2CO_3 , DMSO 为溶剂, $120\text{ }^\circ\text{C}$ 在空气氛围下反应 12 h.

1.2 底物范围的扩展

在上述最优条件下, 我们对反应底物进行了扩展,

图式 1 α -芳甲酰基硫代酰胺的合成策略
Scheme 1 Strategies for the Synthesis of α -ketothioamides

图式 2 金属、O₂ 参与氧化制备 α-芳甲酰基硫代酰胺Scheme 2 Preparation of α-ketothioamides via metal/O₂ oxidation system

图式 3 空气氧化制备 α-芳甲酰基硫代酰胺

Scheme 3 Preparation of α-ketothioamides by air oxidation

表 1 反应条件优化^a

Table 1 Optimization of the reaction conditions

Entry	Base (equiv.)	Solvent	Temp./°C	Time/h	Yield ^b /%
1	None	DMSO	120	24	No product
2	K ₂ CO ₃ (2)	DMSO	120	12	79
3	NaCO ₃ (2)	DMSO	120	12	75
4	NaHCO ₃ (2)	DMSO	120	16	76
5	KOH (2)	DMSO	120	24	Trace
6	K ₂ CO ₃ (2)	CH ₃ CN	Reflux	24	No reaction
7	K ₂ CO ₃ (2)	Acetone	Reflux	24	No reaction
8	K ₂ CO ₃ (2)	DMF	120	12	Trace
9	K ₂ CO ₃ (2)	DMSO	80	24	No reaction
10	K ₂ CO ₃ (2)	DMSO	100	24	Trace
11	K ₂ CO ₃ (2)	DMSO	110	16	76
12	K ₂ CO ₃ (2)	DMSO	130	10	65
13	K ₂ CO ₃ (2)	DMSO	140	9	34
14	K ₂ CO ₃ (1.5)	DMSO	120	12	70
15	K ₂ CO ₃ (3)	DMSO	120	12	79
16	K ₂ CO ₃ (4)	DMSO	120	12	78

^a Reaction conditions: a mixture of **1a** (0.20 mmol) and base in solvent (1.0 mL) was heated at 120 °C for 12 h under air atmosphere (101 kPa). ^b Isolated yields.

考察了不同底物的适用性。结果如表 2 所示, 除 1-(4-吗啉)-2-苯基乙烷硫酮的苯环邻位被羟基取代的底物不能得到目标产物外, 其余不同位置 and 不同官能团取代的底物均具有较好的兼容性, 能较好的得到相应的目标产物 (表 2, Entries 1~16)。其中, 当苯环的邻位取代基为给电子基团(甲氧基, 甲基)时, 取得中等的产率, 分别为 79%, 66%(表 2, Entries 2, 3)。当苯环的邻位取代基为卤素(F, Cl, Br)基团时, 目标产物的产率降低, 分别为 42%, 46%, 65%(表 2, Entries 4~6)。可以看出邻位给电子基团的产率高于吸电子基的产率。当苯环的间位连有吸电子基和给电子基团时, 规律不太明显, 氯、溴、甲基、甲

氧基分别能以 48%, 70%, 64%, 42% 的产率得到目标产物 (表 2, Entries 8~11)。当苯环对位被取代基取代时, 反应都能顺利进行, 收率在 74%~77% 之间, 可以看到供电子基团与吸电子基团(卤素)的产率变化不大 (表 2, Entries 12~14)。而当联苯、杂环代替芳环时, 目标产物分别获得 79%, 78% 的产率 (表 2, Entries 15, 16)。

表 2 环状硫代酰胺底物的普适性^a

Table 2 Scope of cyclic thioamides

Entry	R ¹	2	Yield ^b /%
1	C ₆ H ₅	2a	79
2	2-MeOC ₆ H ₄	2b	79
3	2-MeC ₆ H ₄	2c	66
4	2-FC ₆ H ₄	2d	42
5	2-ClC ₆ H ₄	2e	46
6	2-BrC ₆ H ₄	2f	65
7	2-HOC ₆ H ₄	—	—
8	3-ClC ₆ H ₄	2g	48
9	3-BrC ₆ H ₄	2h	70
10	3-MeC ₆ H ₄	2i	64
11	3-MeOC ₆ H ₄	2j	42
12	4-MeOC ₆ H ₄	2k	77
13	4-MeC ₆ H ₄	2l	74
14	4-ClC ₆ H ₄	2m	74
15	α-Naphthyl	2n	79
16		2o	78

^a Reaction conditions: a mixture of **1a** (0.20 mmol), K₂CO₃ (2.0 equiv.) in DMSO (1.0 mL) was heated at 120 °C for 12 h under air atmosphere (101 kPa). ^b Isolated yields.

之后, 考察了开链状硫代酰胺底物的适用性, 结果如表 3 所示, 烷基链为 1~4 个碳链长度的硫代酰胺底物都适用该反应, 碳链越短, 产物收率越高, 且反应速度也越快, 其中 *N,N*-二甲基-2-苯基硫代乙酰胺收率最高

表 3 开链状硫代酰胺底物适用性^a

Table 3 Scope of open chain thioamides

Entry	R ²	R ³	2	Yield ^b /%
1	CH ₃	CH ₃	2p	85
2	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	2q	72
3 ^c	C ₄ H ₉	C ₄ H ₉	2r	45

^a Reaction conditions: a mixture of **1a** (0.20 mmol), K₂CO₃ (2.0 equiv.) in DMSO (1.0 mL) was heated at 120 °C for 12 h under air atmosphere (101 kPa). ^b Isolated yields. ^c Reaction time 48 h.

(85%). 进一步扩展实验发现五、六元环状硫代酰胺底物不适用该反应(Scheme 4).

图式 4 环状硫代酰胺底物适用性考查

Scheme 4 Scope of cyclic thioamides

基于前人的文献报道并结合以上的实验结果^[21,24], 提出了如 Scheme 5 所示反应机理. α -苄基硫代酰胺类化合物 **I** 在碱的作用下, 首先形成碳负离子 **II** 或烯醇负离子 **III** 中间体, **II** 或 **III** 与空气中的氧气作用形成过氧负离子中间体 **IV**, **IV** 获得质子后再脱除一分子水, 最终形成目标产物 **V**.

图式 5 可能的反应机理

Scheme 5 Plausible reaction mechanism

2 结论

本工作提供了一种空气氧化制备 α -芳基硫代酰胺的方法. 即在空气氛围下, 以 K_2CO_3 为碱, 二甲基亚砜为溶剂, 120 °C 反应, 芳基硫代酰胺经氧化以中等的产率得到 α -芳基硫代酰胺. 该方法具有绿色、经济、简便、高效等优点.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

1H NMR 和 ^{13}C NMR 在日本株式会社 JEOL ECX 400、Bruker 400M 核磁共振仪上测定, 以 TMS 为内标. 高分辨质谱在 Waters G2-XS QToF 质谱仪上测定. 熔点在 Tektronix X-4 熔点仪上测定. 薄层色谱分离所用 GF254 薄层硅胶由烟台江友硅胶开发有限公司生产. 所有实验药品均为市售分析纯试剂.

3.2 实验方法

将 **1** (0.20 mmol), K_2CO_3 (2.0 equiv.) 加入干燥的 10 mL 反应瓶中, 向体系中加入二甲基亚砜 (1.0 mL), 装上冷凝管后在常压空气氛围中将反应瓶置于 120 °C 的磁力油浴锅中搅拌 12 h, TLC 监测反应, 反应完全后撤去油浴, 并将反应液冷却至室温, 过滤, 减压浓缩, 粗产品经柱层析(乙酸乙酯-石油醚)分离得到产品 **2**.

1-苯基-2-吗啉基-2-硫代乙二酮(**2a**): 浅黄色固体, 37 mg, 产率 79%. m.p. 112~114 °C (lit.^[15] 113~116 °C); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.03~7.97 (m, 2H), 7.62 (ddt, $J=8.1, 6.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.52~7.47 (m, 2H), 4.33 (dd, $J=5.5, 4.4$ Hz, 2H), 3.91 (dd, $J=5.5, 4.4$ Hz, 2H), 3.69 (dd, $J=5.6, 3.7$ Hz, 2H), 3.63~3.56 (m, 2H). HRMS-ESI calcd for $C_{12}H_{14}NO_2S$ $[M+H]^+$ 236.0745, found 236.0744.

1-(2'-甲氧基苯基)-2-吗啉基-2-硫代乙二酮(**2b**): 黄色固体, 42 mg, 产率 79%. m.p. 135~138 °C (lit.^[25] 158~160 °C); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.98 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.60~7.51 (m, 1H), 7.09 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.28~4.22 (m, 2H), 3.91~3.88 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.80~3.73 (m, 2H), 3.70~3.65 (m, 2H). HRMS-ESI calcd for $C_{13}H_{16}NO_3S$ $[M+H]^+$ 266.0845, found 266.0846.

1-(2'-甲基苯基)-2-吗啉基-2-硫代乙二酮(**2c**): 黄色油状物, 33 mg, 产率 66%. 1H NMR (400 MHz) δ : 7.67 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.31~7.23 (m, 2H), 4.34~4.29 (m, 2H), 3.92~3.86 (m, 2H), 3.71 (dd, $J=5.7, 3.6$ Hz, 2H), 3.64 (dd, $J=7.6, 2.7$ Hz, 2H), 2.66 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 197.13, 189.28, 142.11, 133.50, 132.83, 131.95, 126.03, 66.55, 66.45, 52.04, 47.39, 22.12. HRMS-ESI calcd for $C_{13}H_{16}NO_2S$ $[M+H]^+$ 250.0902, found 250.0903.

1-(2'-氟苯基)-2-吗啉基-2-硫代乙二酮(**2d**): 黄色油状物, 21 mg, 产率 42%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.02 (td, $J=7.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.60 (dddd, $J=8.3, 7.2, 5.2, 1.8$ Hz, 1H), 7.31 (td, $J=7.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.13 (ddd, $J=10.9, 8.4, 0.9$ Hz, 1H), 4.27 (dd, $J=6.4, 3.5$ Hz, 2H), 3.95~3.85 (m, 2H), 3.78 (dd, $J=7.9, 3.0$ Hz, 2H), 3.74~3.67 (m, 2H); ^{19}F NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : -109.53. HRMS-ESI calcd for $C_{12}H_{13}NO_2FS$ $[M+H]^+$ 254.0651, found 254.0649.

1-(2'-氯苯基)-2-吗啉基-2-硫代乙二酮(**2e**)^[7g]: 黄色油状物, 25 mg, 产率 46%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.98~7.87 (m, 1H), 7.48 (ddd, $J=9.4, 6.1, 1.8$ Hz, 1H), 7.43~7.37 (m, 2H), 4.27 (dd, $J=6.4, 3.6$ Hz, 2H), 3.95~

3.87 (m, 2H), 3.87~3.78 (m, 4H). HRMS-ESI calcd for $C_{12}H_{13}NO_2S$ $[M+H]^+$ 270.0356, found 270.0356.

1-(2'-溴苯基)-2-吗啉基-2-硫代乙二酮(**2f**): 黄色固体, 41 mg, 产率 65%. m.p. 80~82 °C (lit.^[7g] 81~83 °C); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.86 (dd, $J=7.8$, 1.8 Hz, 1H), 7.61 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.47~7.32 (m, 2H), 4.28~4.23 (m, 2H), 3.94~3.89 (m, 2H), 3.88~3.80 (m, 4H). HRMS-ESI calcd for $C_{12}H_{13}NO_2SBr$ $[M+H]^+$ 313.9844, found 313.9845.

1-(3'-氯苯基)-2-吗啉基-2-硫代乙二酮(**2g**): 黄色固体, 26 mg, 产率 48%. m.p. 93~95 °C (lit.^[7g] 92~94 °C); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.97 (t, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.88~7.85 (m, 1H), 7.58 (ddd, $J=8.0$, 2.1, 1.0 Hz, 1H), 7.44 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 4.34~4.31 (m, 2H), 3.93~3.89 (m, 2H), 3.74~3.69 (m, 2H), 3.62~3.58 (m, 2H). HRMS-ESI calcd for $C_{12}H_{13}NO_2S$ $[M+H]^+$ 270.0356, found 270.0361.

1-(3'-溴苯基)-2-吗啉基-2-硫代乙二酮(**2h**): 黄色固体, 44 mg, 产率 70%. m.p. 106~108 °C (lit.^[7g] 104~106 °C); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.11 (t, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.89 (ddd, $J=7.8$, 1.6, 0.9 Hz, 1H), 7.72 (ddd, $J=8.0$, 1.9, 1.0 Hz, 1H), 7.36 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 4.33~4.28 (m, 2H), 3.91~3.87 (m, 2H), 3.72~3.67 (m, 2H), 3.60~3.56 (m, 2H). HRMS-ESI calcd for $C_{12}H_{13}NO_2SBr$ $[M+H]^+$ 313.9850, found 313.9856.

1-(3'-甲基苯基)-2-吗啉基-2-硫代乙二酮(**2i**): 黄色固体, 32 mg, 产率 64%. m.p. 152~154 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.84~7.74 (m, 2H), 7.40 (dt, $J=11.4$, 7.4 Hz, 2H), 4.37~4.30 (m, 2H), 3.93~3.88 (m, 2H), 3.71~3.67 (m, 2H), 3.62~3.57 (m, 2H), 2.42 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 195.91, 188.28, 139.05, 135.46, 135.44, 133.27, 130.17, 130.16, 128.94, 128.92, 128.92, 127.30, 127.29, 127.28, 66.59, 66.58, 66.48, 66.47, 52.02, 47.19, 21.45, 21.43. HRMS-ESI calcd for $C_{13}H_{16}NO_2S$ $[M+H]^+$ 250.0902, found 250.0905.

1-(3'-甲氧基苯基)-2-吗啉基-2-硫代乙二酮(**2j**): 黄色固体, 22 mg, 产率 42%. m.p. 87~90 °C (lit.^[15] 86~89 °C); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.54 (dd, $J=9.7$, 5.0 Hz, 2H), 7.39 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.19~7.14 (m, 1H), 4.35~4.30 (m, 2H), 3.93~3.88 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.73~3.67 (m, 2H), 3.63~3.57 (m, 2H). HRMS-ESI calcd for $C_{13}H_{16}NO_3S$ $[M+H]^+$ 266.0851, found 266.0851.

1-(4'-甲氧基苯基)-2-吗啉基-2-硫代乙二酮(**2k**): 浅黄色固体, 41 mg, 产率 77%. m.p. 118~120 °C (lit.^[15]

120~123 °C); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.95 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 4.33~4.29 (m, 2H), 3.88 (dd, $J=5.2$, 2.6 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.69~3.64 (m, 2H), 3.58 (d, $J=4.2$ Hz, 2H). HRMS-ESI calcd for $C_{13}H_{16}NO_3S$ $[M+H]^+$ 266.0851, found 266.0854.

1-(4'-甲基苯基)-2-吗啉基-2-硫代乙二酮(**2l**): 黄色固体, 37 mg, 产率 74%. m.p. 103~105 °C (lit.^[21,15] 100~102 °C); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.86 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.33~4.29 (m, 2H), 3.90~3.86 (m, 2H), 3.68~3.65 (m, 2H), 3.59~3.55 (m, 2H), 2.41 (s, 3H). HRMS-ESI calcd for $C_{13}H_{16}NO_2S$ $[M+H]^+$ 250.0902, found 250.0901.

1-(4'-氯苯基)-2-吗啉基-2-硫代乙二酮(**2m**): 黄色固体, 40 mg, 产率 74%. m.p. 152~154 °C (lit.^[8] 153~154 °C); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.95~7.89 (m, 2H), 7.48~7.42 (m, 2H), 4.30 (dd, $J=6.2$, 3.7 Hz, 2H), 3.89 (dd, $J=6.3$, 3.7 Hz, 2H), 3.71~3.66 (m, 2H), 3.60~3.55 (m, 2H). HRMS-ESI calcd for $C_{12}H_{13}NO_2S$ $[M+H]^+$ 270.0356, found 270.0356.

1-萘基-2-吗啉基-2-硫代乙二酮(**2n**): 红色固体, 45 mg, 产率 79%. m.p. 127~129 °C (lit.^[15] 121~124 °C); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.21 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J=7.3$, 1.0 Hz, 1H), 7.91 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.70 (ddd, $J=8.5$, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.61~7.55 (m, 1H), 7.53~7.47 (m, 1H), 4.41~4.33 (m, 2H), 3.96~3.90 (m, 2H), 3.76~3.66 (m, 4H). HRMS-ESI calcd for $C_{16}H_{16}NO_2S$ $[M+H]^+$ 286.0896, found 286.0898.

1-(2'-苯并呋喃基)-2-吗啉基-2-硫代乙二酮(**2o**): 黄色固体, 43 mg, 产率 78%. m.p. 151~153 °C (lit.^[15] 152~155 °C); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.65 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J=8.5$, 0.7 Hz, 1H), 7.48~7.42 (m, 1H), 7.28 (dd, $J=6.1$, 1.9 Hz, 1H), 4.28~4.24 (m, 2H), 3.88~3.83 (m, 2H), 3.70~3.61 (m, 4H). HRMS-ESI calcd for $C_{14}H_{14}NO_3S$ $[M+H]^+$ 276.0694, found 276.0698. 与参考文献报道相一致^[15].

1-苯基-2-*N,N*-二甲基-2-硫代乙二酮(**2p**): 黄色固体, 33 mg, 产率 85%. m.p. 79~81 °C (lit.^[14] 80~81 °C); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.04~7.91 (m, 2H), 7.61 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.23 (s, 3H). HRMS-ESI calcd for $C_{10}H_{12}NOS$ $[M+H]^+$ 194.0640, found 194.0645.

1-苯基-2-*N,N*-二乙基-2-硫代乙二酮(**2q**)^[8]: 黄色油状物, 32 mg, 产率 72%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.01~7.92 (m, 2H), 7.57 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J=$

7.7 Hz, 2H), 4.04 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.47 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.39 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.20 (t, $J=7.1$ Hz, 3H). HRMS-ESI calcd for $C_{12}H_{16}NOS$ $[M+H]^+$ 222.0953, found 222.0950.

1-苯基-2-*N,N*-二丁基-2-硫代乙二酮(**2r**)^[8]: 黄色油状物, 25 mg, 产率 45%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.02~7.90 (m, 2H), 7.61~7.53 (m, 1H), 7.45 (dd, $J=11.5$, 4.1 Hz, 2H), 4.06~3.86 (m, 2H), 3.42~3.28 (m, 2H), 1.82 (dt, $J=15.7$, 7.8 Hz, 2H), 1.66~1.56 (m, 2H), 1.50~1.39 (m, 2H), 1.23~1.11 (m, 2H), 1.00 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 0.79 (t, $J=7.3$ Hz, 3H). HRMS-ESI calcd for $C_{16}H_{24}NOS$ $[M+H]^+$ 278.1579, found 278.1567.

辅助材料(Supporting Information) 目标化合物的 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) Franz, G.; Sheldon, R. A. *Oxidation*, In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.
(b) Backvall, J. E. *Modern Oxidation Methods*, Wiley-VCH, Weinheim, **2010**.
- [2] (a) Shilov, A. E.; Shul'Pin, G. B. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2879.
(b) Sheldon, R.; Kochi, J. K. *Metal-Catalyzed Oxidations of Organic Compounds*, Academic Press, New York, **1981**.
- [3] Muzart, J. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 113.
- [4] Shul'pin, G. B.; Vinogradov, M. M.; Shul'pina, L. S. *Catal. Sci. Technol.* **2018**, *8*, 4287.
- [5] Kim, H. S.; Kim, Y. J.; Lee, H.; Park, K. Y.; Chin, C. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4300.
- [6] (a) Hill, C. L. *Nature* **1999**, *401*, 436.
(b) Noyori, R.; Aoki, M.; Sato, K. *Chem. Commun.* **2003**, 1977.
(c) Alfonsi, K.; Colberg, J.; Dunn, P. J.; Fevig, T.; Jennings, S.; Johnson, T. A.; Kleine, H. P.; Knight, C.; Nagy, M. A.; Perry D. A.; Stefaniak, M. *Green Chem.* **2008**, *10*, 31.
(d) Oller, I.; Malato, S.; Sánchez-Pérez, J. A. *Sci. Total Environ.* **2011**, *409*, 4141.
- [7] (a) Creary, X.; Zhu, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5859.
(b) Coleman, C.; MacElroy, J. M. D.; Gallagher, J. F.; O'Shea, D. F. *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 87.
(c) Zou, J. P.; Wang, X. S.; Wang, Z. T.; Lu, Z. E. *Org. Prep. Proced. Int.* **2002**, *34*, 208.
(d) Guinchard, X.; Vallée, Y.; Denis, J. N. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3972.
(e) Li, M.; Cao, G.-R.; Zhao, J.-W.; Wen, L.-L.; Liu, Y.-J.; Xia, Y.-M.; Zhu, S.-Z. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6247.
(f) Poor, M. A.; Darehkordi, A.; Anary-Abbasinejad, M.; Sodkoui, S. M. *J. Heterocycl. Chem.* **2017**, *54*, 2781.
(g) Ravez, S.; Corbet, C.; Spillier, Q.; Robin, A. D.; Mullarky, E.; Cantley, L. C.; Feron, O.; Frederick, R. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 1591.
- [8] Paul, N.; Sathishkumar, R.; Anuba, C.; Muthusubramanian, S. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 7445.
- [9] Ravez, S.; Corbet, C.; Spillier, Q.; Dutu, A.; Robin, A. D.; Mullarky, E.; Cantley, L. C.; Feron, O.; Frédérick, R. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 1591.
- [10] Yu, P.; Wang, Y. W.; Zeng, Z. G.; Chen, Y. F. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 14883.
- [11] (a) Eftekhari-Sis, B.; Khajeh, S. V.; Büyükgüngör, O. *Synlett* **2013**, 24, 977.
(b) Saeidian, H.; Vahdati-Khajeji, S.; Bazghosha, H.; Mirjafary, Z. *J. Sulfur Chem.* **2014**, *35*, 700.
(c) Saeidian, H.; Vahdati-Khajeji, S.; Amini, S. M.; Zarak, M.; Saraei M. *J. Sulfur Chem.* **2013**, *34*, 464.
- [12] (a) Asinger, F.; Gentz, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1963**, *2*, 397.
(b) Creary, X.; Zhu, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5859.
- [13] Gan, L.; Gao, Y.; Wei, L.; Wan, J. P. *J. Org. Chem.* **2019**, *2*, 1064.
- [14] Li, H. Z.; Xue, W. J.; Wu, A. X. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 4645.
- [15] Liu, W.; Chen, C.; Zhou, P. *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 5532.
- [16] Darabi, H. R.; Aghapoor, K.; Tabar-Heydar, K.; Nooshabadi, M. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2002**, *177*, 1189.
- [17] (a) Nguyen, T. B.; Tran, M. Q.; Ermolenko, L.; Al-Mourabit, A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 310.
(b) Xu, H. L.; Deng, H.; Li, Z. K.; Xiang, H. F.; Zhou, X. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *31*, 7054.
- [18] (a) Coats, S. J.; Link, J. S.; Hlasta, D. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 721.
(b) Kaleta, Z.; Makowski, B. T.; Soós, T.; Dembinski, R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1625.
(c) Curphey, T. J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6461.
- [19] Valdez-Rojas, J. E.; Rios-Guerra, H.; Ramirez-Sanchez, A. L.; Garcia-Gonzalez, G.; Alvarez-Toledano, C.; Lopez-Cortes, J. G.; Toscano R. A.; Penieres-Carrillo, J. G. *Can. J. Chem.* **2012**, *90*, 567.
- [20] Moghaddam, F. M.; Mirjafary, Z.; Saeidian, H.; Javan, M. *J. Synlett* **2008**, 892.
- [21] (a) Chebolu, R.; Bahuguna, A.; Sharma, R.; Mishra, V. K.; Ravikumar, P. C. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 15438.
(b) Shen, W. G.; Wu, Q. Y.; Gong, X. Y.; Liu, F.; Ao, G. *Green Chem.* **2019**, *21*, 2983.
- [22] (a) Hu, M.; Wu, W. Q.; Jiang, H. F. *ChemSusChem* **2019**, *12*, 2911.
(b) Ye, R.; Cao, Y.; Xi, X.; Liu, L.; Chen, T. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 4220.
- [23] (a) Zhang, X. M.; Guo, Y. J.; Tao, G. D.; Zhang, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 2993 (in Chinese).
(张新明, 郭玉军, 陶贵德, 张武, 有机化学, **2017**, *37*, 2993.)
(b) Park, K. K.; Tsou, L. K.; Hamilton, A. D. *Synthesis* **2006**, 3617.
- [24] Ravez, S.; Corbet, C.; Spillier, Q.; Feron, O.; Frédérick, R. *WO 2017/157882*, **2017**.

(Fan, Y.)