

2-取代苯并噻唑化合物的合成进展

张俊 刘雅菲 张育榕 呼亮 韩世清*

(南京工业大学生物与制药工程学院 南京 211816)

摘要 2-取代苯并噻唑在生物医药、材料科学等领域的应用和研究使其合成方法受到了广泛的关注. 在传统合成方法的研究基础之上, 单质硫介导的氧化还原反应和饱和化合物的脱氢芳构化反应等新方法的发展, 为苯并噻唑衍生物的合成提供更多可能. 此外, 近年来新型金属-有机骨架催化剂、组合离子液体/凝胶、超声以及微波辅助等的应用, 极大地丰富了苯并噻唑衍生物的合成方式. 综述了近年来2-取代苯并噻唑的合成方法.

关键词 2-取代苯并噻唑; 缩合; 脱氢; 氧化还原; 芳基化; 偶联环化

Progress in Synthesis of 2-Substituted Benzothiazole Compounds

Zhang, Jun Liu, Yafei Zhang, Yurong Hu, Liang Han, Shiqing*

(College of Biotechnology and Pharmaceutical Engineering, Nanjing Tech University, Nanjing 211816)

Abstract The application and research of 2-substituted benzothiazoles in biomedicine, materials science and other fields have made their synthetic methods widely concerned. Based on the research of traditional synthetic methods, the development of new methods such as elemental sulfur-mediated redox reaction and dehydroaromatization of saturated compounds could provide more possibilities for the synthesis of benzothiazole derivatives. In addition, the application of new metal-organic framework catalysts, combined ionic liquids/gels, ultrasound and microwave assist in recent years have greatly enriched the synthesis of benzothiazole derivatives. The synthetic method of 2-substituted benzothiazoles in recent years is analyzed.

Keywords 2-substituted benzothiazole; condensation; dehydrogenation; redox; arylation; coupling cyclization

杂环化合物是一种有价值的分子骨架, 在许多天然产物中作为结构和功能单元起着重要的作用. 一些含有N原子和S原子的杂环衍生物因其独特的药理活性而受到了广泛的关注. 苯并噻唑是其中典型的化合物之一, 它是由苯环与噻唑环融合形成的双环共轭结构, 是一类非常重要的药物中间体, 其衍生物具有独特的生物和药理活性, 例如抗肿瘤、抗癌、抗病毒、抗菌、抗糖尿病、抗过敏和抗炎活性等^[1-2]. 还可用于淀粉样成像剂和有机发光材料的制备^[3]. 此外, 苯并噻唑衍生物还具有杀虫、除草、抗霉菌、抗植物病毒以及调节植物的生长等作用^[4].

基于苯并噻唑衍生物在医药、材料等领域的广泛应用, 构建苯并噻唑衍生物分子库和筛选高活性化合物尤为重要. 研究表明, 2-位取代基对苯并噻唑的活性有更大的影响, 因此合成2-取代苯并噻唑类化合物是建立苯

并噻唑衍生物分子库的关键^[5]. 自从取代苯并噻唑在1879年被合成以来^[6], 合成苯并噻唑衍生物的方法越来越多^[7-8]. 2-氨基苯硫酚与羰基衍生物的缩合反应, 是构建2-取代苯并噻唑常用的方法. 董志兵等^[9]详细报道了2-氨基苯硫酚与各种羰基试剂进行多米诺缩合/环化反应合成2-取代苯并噻唑的方法. 但对于近年来合成此类化合物新的技术和方法鲜有文献总结和讨论, 例如脱氢芳构化反应和单质硫介导的氧化还原反应. 近年来新型催化剂和离子液体、电化学和光化学、超声和微波辅助等的大力发展极大地丰富了2-取代苯并噻唑的合成方法. 本文主要综述了近年来在合成2-取代苯并噻唑衍生物方面取得的新成就和新进展.

1 基于邻氨基苯硫酚的反应

邻氨基苯硫酚是合成2-取代苯并噻唑衍生物最常

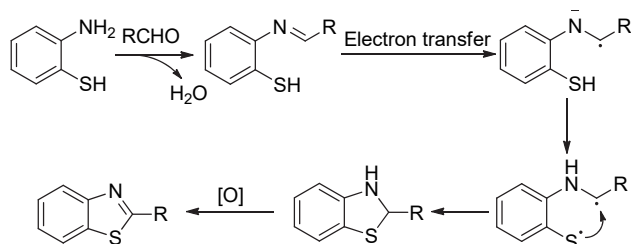
* Corresponding author. E-mail: hanhsiqing@njtech.edu.cn

Received July 12, 2020; revised August 20, 2020; published online September 29, 2020.

Project supported by the Major National Science and Technology Program of China for Innovation Drug (No. 2017ZX09101002-001-004) and the Postgraduate Research & Practice Innovation Program of Jiangsu Province (No. SJCX20_0410).

国家重大创新药物科技计划基金(No. 2017ZX09101002-001-004)和江苏省研究生科研与实践创新计划(No. SJCX20_0410)资助项目.

用的原料之一,可与醛、酮和羧酸衍生物等通过缩合环化等过程制备 2-取代苯并噻唑,其机理为:经催化剂等作用 2-氨基苯硫酚与醛缩合形成亚胺,后者在相应的条件下进行电子转移及环化等过程生成 2,3-二氢苯并噻唑,然后在氧化剂等物质的作用下脱氢形成最终产物(Scheme 1).此外还可以通过胺或醇氧化形成的中间产物与邻氨基苯硫酚进行缩合环化等过程制备相应的 2-取代苯并噻唑。



图式 1 2-氨基苯硫酚与醛的反应机理

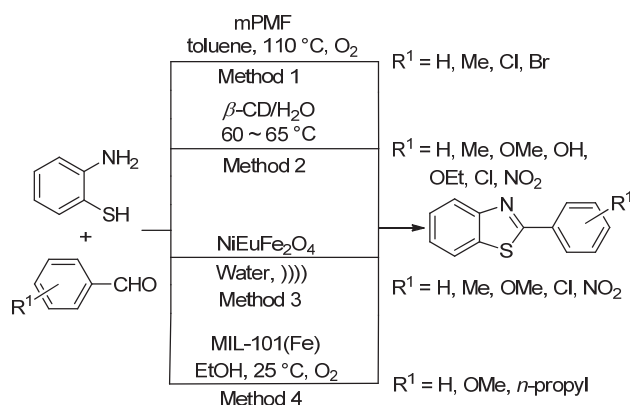
Scheme 1 Reaction mechanism of 2-aminothiophenol with aldehydes

1.1 缩合反应

1.1.1 邻氨基苯硫酚和醛的缩合

2014 年,王桦课题组^[10]合成了一种非均相有机催化剂介孔聚(三聚氰胺-甲醛),其在氧气存在下可以催化各种醛与 2-氨基苯硫酚缩合形成 2-取代苯并噻唑衍生物.该催化剂在该反应中重复使用 6 次以上不丧失催化活性(Scheme 2, Method 1).2015 年, Katla 等^[11]在水介质中由 β -环糊精为媒介开发了一锅法合成 2-取代苯并噻唑的方法.反应中催化剂 β -环糊精可以回收和重复使用,而没有明显的活性损失(Scheme 2, Method 2).2017 年, Ziarati 等^[12]利用超声辐照在纳米结构 $\text{NiFe}_{2-x}\text{Eu}_x\text{O}_4$ 的催化下制备了 2-取代苯并噻唑.超声法的显著优点是反应速率高、产率高和操作简单.此外, $\text{NiFe}_{2-x}\text{Eu}_x\text{O}_4$ 回收 6 次而不降低催化活性(Scheme 2, Method 3).2018 年, Karimian 等^[13]采用金属-有机骨架材料 MIL-101-Fe (Material Institut Lavoisier-101)催化各种芳基醛与 2-氨基苯硫酚缩合形成相应的 2-取代苯并噻唑衍生物.虽然催化剂的制备工艺繁琐,但催化剂回收利用 8 次后仍保持较好的活性(Scheme 2, Method 4).

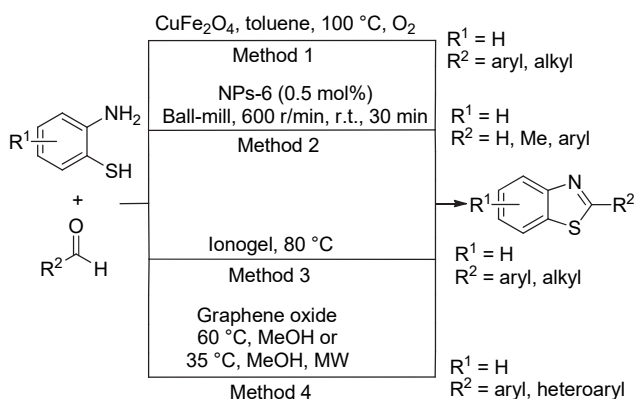
2014 年,王桦课题组^[14]开发了一种磁性 CuFe_2O_4 纳米粒子非均相催化剂,在氧气存在下催化 2-氨基苯硫酚与各种醛缩合形成 2-取代苯并噻唑化合物.反应中使用的催化剂易于制备,反应后易于分离和回收,可重复使用 10 次不丧失催化活性(Scheme 3, Method 1).同年, Sharma 等^[15]开发了一种简单有效的球磨技术,以 ZnO 纳米粒子(ZnO-NPS)为催化剂,用于在无溶剂条件下催



图式 2 高活性催化剂催化 2-取代苯并噻唑的合成

Scheme 2 Synthesis of 2-substituted benzothiazoles catalyzed by highly active catalysts

化 2-氨基苯硫酚和各种醛为原料合成 2-取代苯并噻唑衍生物.反应条件温和,时间短,产率高,且催化剂可回收.同时,反应可扩大到克级规模,对大规模生产具有很大的应用价值(Scheme 3, Method 2).2015 年, Sharma 等^[16]以 1,3,5-三甲基-吡啶氯化铵为离子液体(Ionogel)研制了一种离子凝胶,用于在无溶剂条件下催化 2-氨基苯硫酚与各种醛反应合成 2-取代苯并噻唑化合物.反应条件温和,产率良好且该离子凝胶可重复使用(Scheme 3, Method 3).2016 年, Dhopte 等^[17]报道了一种具有酸催化和氧化作用的氧化石墨烯,在加热和超声波辐照下催化合成 2-取代苯并噻唑.超声波辐照大大缩短反应时间,所需产物收率较好.此外,氧化石墨烯作为非均相催化剂在反应过程容易回收且可有效使用六次(Scheme 3, Method 4).

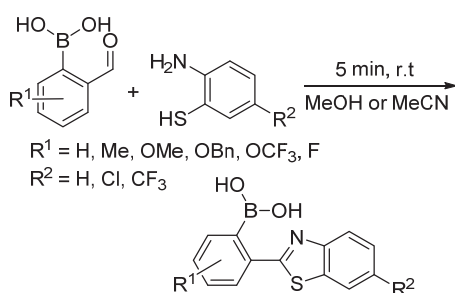


图式 3 非均相催化 2-氨基苯硫酚与醛的反应

Scheme 3 Heterogeneous catalytic reaction of 2-aminothiophenols with aldehydes

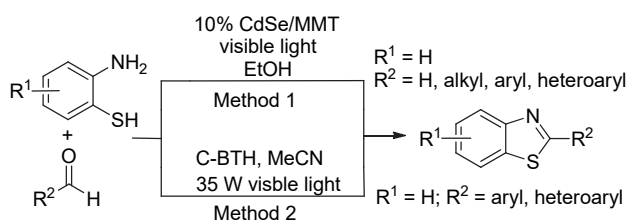
2015 年, Draganov 等^[18]报道了一种使用邻位硼酸介导的点击环化进行连续反应,进而促进醛与 2-氨基苯硫酚缩合制备 2-取代苯并噻唑衍生物的方法.反应在室温下几分钟内完成,产率优异.该方法的关键是硼酸对醛

的活化进而促进反应的进行, 硼酸基团具有催化缩合反应和进行二次官能化的双重作用. 反应中合成的硼酸苯并噻唑可通过多种偶联方法进一步功能化, 这对于在表面等离子体共振(SPR)、石英晶体微天平(QCM)、耗散型石英晶体微天平(QCM-D)和酶联免疫吸附测定(ELISA)等结合研究中评价生物活性化合物是非常有用的(Scheme 4).



图式 4 邻位硼酸介导的点击环化反应
Scheme 4 Orthoboric acids mediated click cyclization

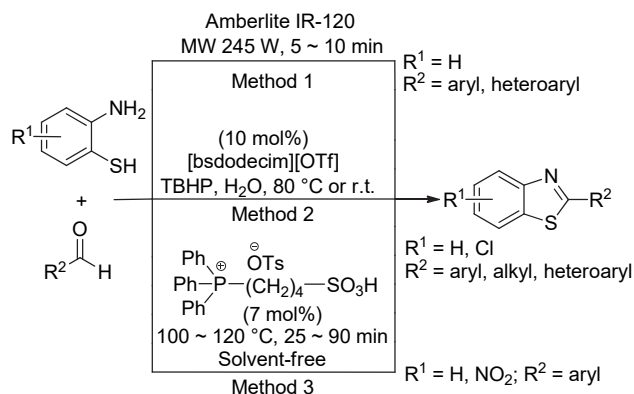
2015 年, Wade 等^[19]使用由分散在蒙脱土(MMT)基质中的 CdSe 纳米颗粒(NPS)组成的光催化剂实现了一种简单有效的可见光驱动 2-取代苯并噻唑的光化学合成(Scheme 5, Method 1). 2017 年, Jakhade 等^[20]以十六烷基三甲基溴化铵(CTAB)辅助 Bi₂W₆(CBTH)为光催化剂, 开发了一种简便的可见光诱导用于合成 2-取代苯并噻唑的方法(Scheme 5, Method 2). 可见光介导的反应效率高、时间短、产率良好, 并且这些光催化剂在连续 5 次循环后可以继续参与反应, 表现出较强的催化活性.



图式 5 可见光介导 2-取代苯并噻唑的合成
Scheme 5 Visible light-mediated synthesis of 2-substituted benzothiazoles

2016 年, Chhabra 等^[21]在微波辐射下用 Amberlite IR-120 离子交换树脂合成了 2-取代的苯并噻唑. 反应中使用树脂作为有效的酸催化剂促进了苯并噻唑的合成, 反应后易于与产物分离(Scheme 6, Method 1). 2018 年, Senapak 等^[22]开发了一种高效的 Bronsted 酸表面活性剂组合离子液体([bsdodecim][OTf]), 并将其用于催化醛与 2-氨基苯硫酚在水中缩合生成 2-取代苯并噻唑. 反应中的催化剂具有较高的水溶性, 因而可以与水系统中的反应混合物很好地兼容, 并且催化剂至少重复使用 4 次而

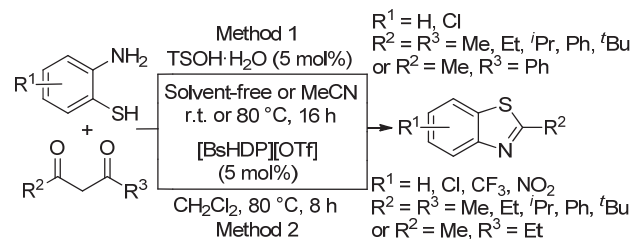
不会显著丧失活性. 此外, 该反应可在室温或加热条件下进行, 两种反应条件对不同底物的转化率具有较大的差异(Scheme 6, Method 2). 同年, Nguyen 等^[23]开发了一种新型的三苯基膦(丁基-3-磺酰基)甲苯磺酸盐催化剂在无溶剂条件下用于制备 2-芳基苯并噻唑. 反应收率良好、底物范围宽、反应时间短, 并且经历 4 次循环催化剂没有明显的活性损失(Scheme 6, Method 3).



图式 6 2-氨基苯硫酚与醛的缩合反应
Scheme 6 Condensation of 2-aminothiophenols with aldehydes

1.1.2 邻氨基苯硫酚与酮的缩合

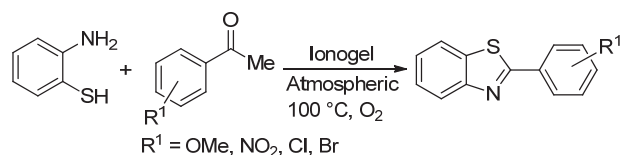
2014 年, 包明和 Yamamoto 等^[24]开发了一种简便、有效的 Bronsted 酸催化 2-氨基苯硫酚与 β -二酮缩合形成 2-取代苯并噻唑的方法. 反应是在无金属条件下进行的, 经过缩合加成消除等过程得到最终产物. 此外, 该反应体系还可用于制备 2-取代苯并咪唑化合物(Scheme 7, Method 1). 2019 年, 韩峰和夏春谷等^[25]开发了一种具有磺酸基和长烷基链的酸性离子液体([BsHDP][OTf]), 并将其用于无金属条件下催化 2-氨基苯硫酚和 β -二酮经缩合、加成、消除等过程形成 2-取代苯并噻唑. 与传统离子液体相比, 功能化长链酸性离子液体更有效, 可重复使用至少 6 次(Scheme 7, Method 2).



图式 7 酸催化 2-氨基苯硫酚和 β -二酮的反应
Scheme 7 Acid catalyzed reaction of 2-aminothiophenols with β -diketones

2015 年, Sharma 等^[16]以 1,3,5-三甲基吡唑鎓氯化物为离子液体, 通过溶胶-凝胶法在硅胶基质中合成了离子凝胶(sol-gel), 并将其用于在无溶剂条件下催化 2-氨基苯硫酚和芳基酮反应生成 2-取代苯并噻唑. 反应经历

缩合氧化消除等过程最终得到收率良好的产物, 体系中的离子凝胶可重复使用(Scheme 8).

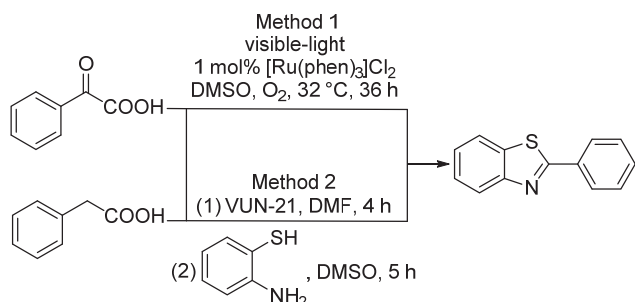


图式 8 离子-凝胶催化 2-氨基苯硫酚和芳基酮的反应

Scheme 8 Reaction of 2-aminothiophenol and aryl ketones catalyzed by ion-gel

1.1.3 邻氨基苯硫酚与酸/酮酸(或相应的盐)的缩合

2014 年, 蓝宇和雷爱文等^[26]报道了一种新的可见光介导的 α -酮酸在自由基氧化脱羧偶联剂 $[\text{Ru}(\text{Phen})_3]\text{Cl}_2$ 存在下的脱羧/氧化偶联反应, 用于合成各种含氮化合物. 该方法可用于合成 2-苯基苯并噻唑, 但产率较低. 然而, 这种转变为氧化脱羧偶联提供了一种新的途径(Scheme 9, Method 1). 2019 年, To 等^[27]采用 1,3,5-苯三甲酸、4,4'-乙炔二苯甲酸和 FeCl_2 的混合物制备了金属-有机骨架催化剂 MOF VUN-21 $[\text{Fe}_3(\text{BTC})-(\text{EDB})_2 \cdot 12.27\text{H}_2\text{O}]$, 并将其用于在氧气氛围中两步合成噻唑啉酮. 该方法还可以以中等产率制备 2-苯基苯并噻唑, 且催化剂可以回收再利用(Scheme 9, Method 2).

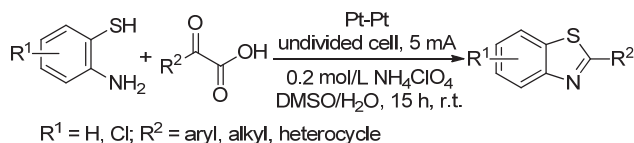


图式 9 金属-有机骨架催化 2-苯基苯并噻唑的合成

Scheme 9 Synthesis of 2-phenylbenzothiazole catalyzed by metal-organic frameworks

2016 年, 黄精美课题组^[28]报道了 α -酮酸与 2-氨基苯硫酚的高效电化学脱羧偶联反应, 该反应可用于在水

溶液中制备 2-取代苯并噻唑. 反应条件温和, 易于操作, 无需额外的金属试剂或氧化剂(Scheme 10).



图式 10 电化学介导的脱羧偶联反应

Scheme 10 Electrochemically mediated decarboxylation coupling reaction

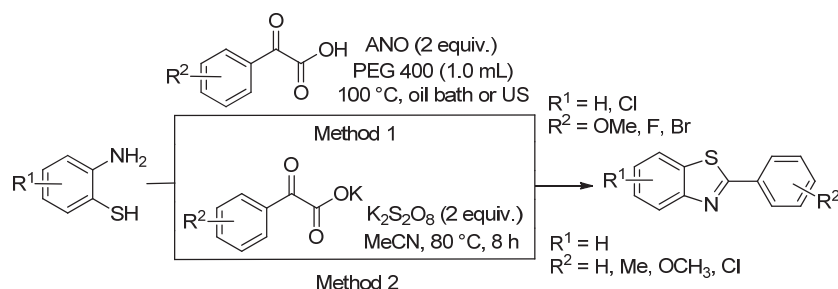
2016 年, Penteadó 等^[29]开发了在加热和超声(US)作用下, 以草酸铌铵(ANO 、 $\text{NH}_4[\text{NbO}(\text{C}_2\text{O}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_x] \cdot n\text{H}_2\text{O}$)为催化剂制备 2-取代苯并噻唑的方法. 该反应还可用于合成 3-取代的 1,4-苯并噻唑-2-酮, 当使用超声波作为替代能源时, 反应时间缩短到数分钟. 但在苯并噻唑类化合物的合成中, 即使使用超声波辐照, 反应也至少需要 1 h (Scheme 11, Method 1). 同年, Laha 等^[30]报道了通过胺与苯甲酰甲酸盐的脱羧酰化以及随后的分子内环化来合成氮杂环. 该方法可用于制备 2-芳基苯并噻唑. 反应实现了苯甲酰甲酸盐与邻位取代芳胺的无过渡金属催化的脱羧酰化反应(Scheme 11, Method 2).

1.1.4 邻氨基苯硫酚与酯的缩合

2015 年, 周永波课题组^[31]开发了一种多功能、有效的磷酸催化 β -酮酸酯和 2-氨基苯甲酰胺的环缩合反应, 通过选择性 C—C 键裂解合成了噻唑啉酮. 反应在无金属和无氧化剂条件下经缩合加成消除等过程得到最终产物. 该方法可用于制备 2-取代苯并噻唑(Scheme 12).

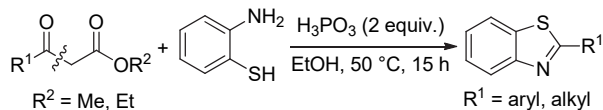
1.1.5 邻氨基苯硫酚与酸酐的缩合

2016 年, Nagao 等^[32]采用高压高温(HPHT)水微流化学工艺, 高速率、高产率地制备了 2-苯基苯并噻唑. 该反应中的高压高温水在亚临界或超临界条件下, 表现出不同的物理性质, 如增加离子常数和产生自由基等, 具有这些特性的 HPHT 水具有很大的潜力, 可用作高溶解度的溶剂和/或催化剂, 因此无需添加任何额外的试剂, 即可快速、高效地完成反应(Scheme 13).



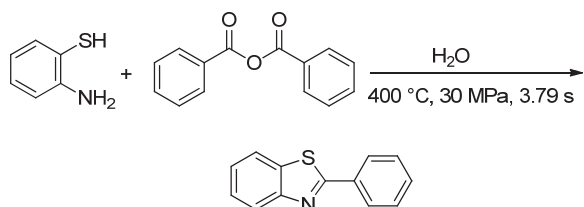
图式 11 2-氨基苯硫酚与酮酸/酮酸盐的脱羧环化反应

Scheme 11 Deacidification cyclization of 2-aminothiophenols with ketoacids/ketoacid salts



图式 12 亚磷酸催化 2-取代苯并噻唑的合成

Scheme 12 Synthesis of 2-substituted benzothiazoles catalyzed by phosphorous acid

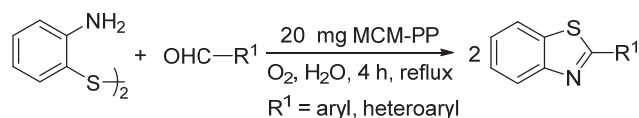


图式 13 2-氨基苯硫酚和苯甲酸酐缩合反应

Scheme 13 Condensation reaction of 2-aminothiophenol and benzoic anhydride

1.1.6 其他缩合反应

2015 年, Ray 等^[33]将 1-(2-噻唑基)哌嗪功能化有机硅烷接枝到 MCM-41 介孔二氧化硅上合成了非均相催化剂 MCM-PP, 其在氧气存在下催化二硫化物与醛缩合, 随后形成的亚胺中间体经过裂解、环化生成两分子的 2-芳基苯并噻唑. 反应中 MCM-41 具有酸性催化功能, 固定在 MCM-41 上的有机碱具有碱性催化功能 (Scheme 14).



图式 14 2,2'-二氨基二苯二硫醚的裂解合成苯并噻唑

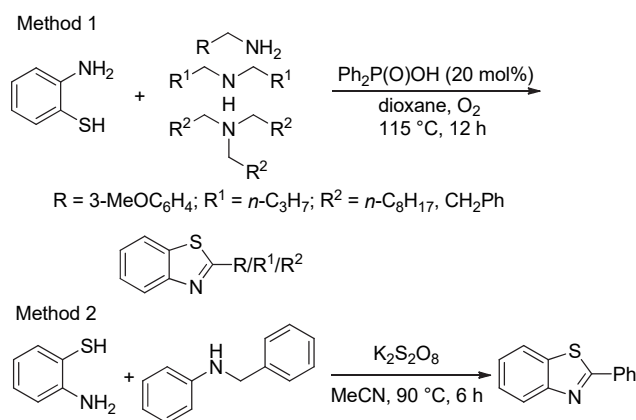
Scheme 14 Synthesis of benzothiazole by cleavage of 2,2'-disulfanediyldianiline

1.2 氧化缩合反应

1.2.1 邻氨基苯硫酚与胺

2014 年, 尹双凤和周永波等^[34]开发了一种无金属条件下胺的 C—N 键氧化断裂, 随后与邻取代胺经历缩合环化等过程用于制备多种 N-杂环化合物的方法. 反应可用于合成 2-取代苯并噻唑. 反应经过氧化缩合环化等过程形成最终产物 (Scheme 15 Method 1). 2016 年, Laha 等^[35]描述了一种统一串联的反应, 即在简单条件下通过氧化易位以及随后的分子内环化, 从现成的邻位取代苯胺和亚胺或它们的前体化合物中合成 N-杂环化合物. 该方法同样可用于制备 2-苯基苯并噻唑, 产率为 74% (Scheme 15, Method 2).

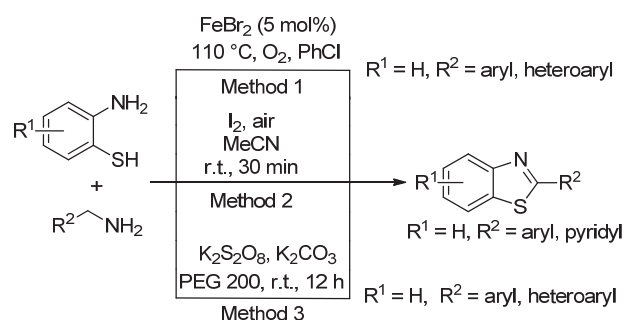
2014 年, Gopalaiah 等^[36]报道了一种实用有效的溴化铁催化苄基胺与 2-巯基苯胺氧化环化用于以分子氧为唯一氧化剂来合成 2-取代苯并噻唑的方法. 该方法还可用于合成取代苯并咪唑和苯并噻唑衍生物 (Scheme



图式 15 非金属催化 2-取代苯并噻唑的合成

Scheme 15 Synthesis of 2-substituted benzothiazoles catalyzed by non-metal

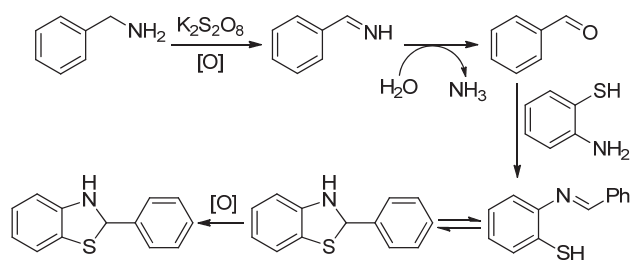
16, Method 1). 同年, Naresh 等^[37]报道了一种简单而新颖的分子碘介导的氧化环化反应, 从 2-氨基苯硫酚和各种苄胺合成 2-取代苯并噻唑. 反应条件温和, 无需过渡金属参与, 原子经济性高 (Scheme 16, Method 2). 2019 年, Hudwekar 等^[38]开发了一种新的无过渡金属催化的方法, 用于室温下在绿色溶剂体系聚乙二醇 (PEG200) 中氧化苄基胺和 2-氨基苯硫酚形成相应的 2-取代苯并噻唑. 该方法具有条件温和、绿色环保的显著特点, 如 PEG 溶剂、室温反应和无过渡金属的参与 (Scheme 16 Method 3). 反应机理为: 苄胺在过硫酸钾的作用下形成亚胺中间体, 消除胺氮形成相应的醛, 后者再与 2-氨基苯硫酚经历缩合、环化、脱氢等过程生成最终产物 2-取代苯并噻唑 (Scheme 17).



图式 16 2-氨基苯硫酚和芳基苄胺的氧化环化反应

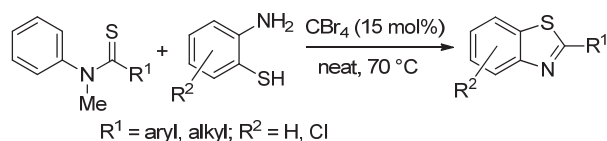
Scheme 16 Oxidative cyclization of 2-aminothiophenols with arylbenzylamines

2019 年, Kazi 等^[39]开发了一种简单、温和的制备 2-取代苯并噻唑的方案, 即以 CBr₄ 为催化剂, 在无溶剂和无金属条件下, 催化 2-氨基苯硫醇和 N-甲基硫酰胺反应. 反应是通过硫代酰胺的硫原子与 CBr₄ 分子的溴原子之间形成卤素键而引发的. 反应操作简便, 无需金属试剂, 满足绿色化学发展的需要 (Scheme 18).



图式 17 2-氨基苯硫酚和苄基胺的反应机理

Scheme 17 Reaction mechanism of 2-aminothiophenol with benzylamine



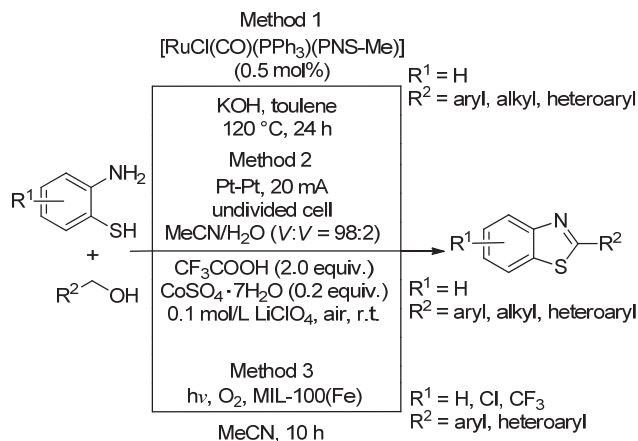
$R^1 = \text{aryl, alkyl}; R^2 = \text{H, Cl}$

图式 18 CBr_4 催化 2-氨基苯硫酚和 *N*-甲基硫酰胺的反应
Scheme 18 Reaction of 2-aminothiophenols with *N*-methylthioamides catalyzed by CBr_4

1.2.2 邻氨基苯硫酚与醇/硫醇

2014 年, Ramachandran 等^[40]合成了一种磷-硫代氨基氮酮配体的钌(II)羧基配合物 $[\text{RuCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)(\text{PNS-Me})]$, 用于催化醇氧化成醛随后与 2-氨基苯硫酚缩合环化制备 2-取代苯并噻唑。反应产率良好且可用于合成其他 *N*-杂环化合物(Scheme 19, Method 1)。2016 年, 黄精美课题组^[41]报道了在室温空气条件下由钴盐催化醇和 2-氨基苯硫酚在电化学反应池中氧化环化合成 2-取代苯并噻唑。反应还可用于合成取代苯并咪唑衍生物和 2-苯基苯并噻唑。相比其他同类电化学反应, 该反应所需要的条件较复杂(Scheme 19, Method 2)。2017 年, 李朝晖和 García 等^[42]报道了在可见光照射下, 以氧气为氧化剂, 在两种金属-有机骨架铁基 MIL-100(Fe)和 MIL-68(Fe)上直接氧化缩合合成 2-取代苯并噻唑的方法。研究发现在 MIL-100(Fe)分散过程中观察到的瞬态信号强度高于 MIL-68(Fe)中观察到的瞬态信号强度, 即 MIL-100(Fe)催化剂在反应中的催化性能要优于后者, 因此在光诱导有机转化中具有较大应用潜力(Scheme 19, Method 3)。

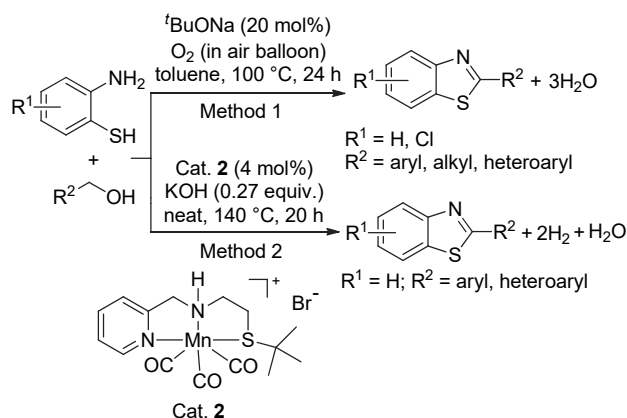
2015 年, 徐清课题组^[43]报道了一种叔丁醇钠催化邻氨基苯硫醇和苄基醇直接有氧化环缩合制备 2-取代苯并噻唑的反应。该方法以空气为唯一氧化剂, 机理研究发现, 邻位取代苯胺可以促进醇的氧化步骤, 从侧面说明了该反应具有反应性高的特点(Scheme 20, Method 1)。2018 年, Das 等^[44]通过将相应的配体与 $\text{MnBr}(\text{CO})_5$ 在四氢呋喃(THF)中回流制备了新的 NNS-Mn(I) 配合物(Cat. 2), 并将其用于催化无需受体脱氢偶联制备 2-取代苯并噻唑。反应避免使用昂贵且不易



图式 19 过渡金属催化环化合成 2-取代苯并噻唑

Scheme 19 Synthesis of 2-substituted benzothiazoles by transition metals catalyzed cyclization

保存的膦基配体, 并且还可用于合成喹啉和吡嗪等含 *N* 杂环化合物(Scheme 20, Method 2)。



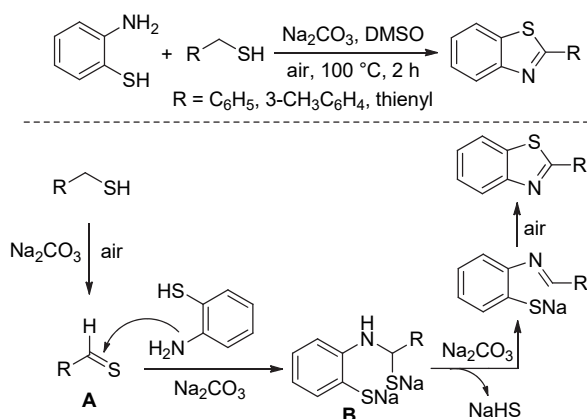
图式 20 2-氨基苯硫酚和醇的缩合反应

Scheme 20 Condensation of 2-aminothiophenols and alcohols

2019 年, 张金莉和吴养洁等^[45]报道了一种硫醇底物 ArCH_2SH 与邻氨基苯硫酚在空气中的脱氢环化反应, 在无金属和无特殊氧化剂条件下, 一锅法直接合成了 2-取代苯并噻唑。反应利用 sp^3 碳的功能化生成 $\text{C}-\text{C}$ 键用于构建杂环化合物, 为未活化的 $\text{C}(\text{sp}^3)-\text{H}$ 键的直接功能化作用奠定了基础(Scheme 21)。该反应的机理为苄基硫醇经过氧化形成芳基甲硫醛 **A**, 后者经 2-氨基苯硫酚亲核加成形成中间体 **B**, **B** 脱去一分子硫氢化钠再经过氧化生成最终的产物。

2 脱氢芳构化反应

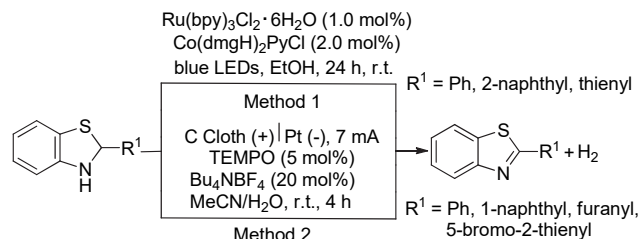
饱和有机分子(如 *N*-杂环或烃)的脱氢引起了人们的广泛关注, 并被应用于有机合成中, 以获得(杂)芳香化合物。这种反应可以在过渡金属的催化下实现, 然而, 通常需要苛刻的条件和相应的氢受体。近年来, 这种脱

图式 21 Na_2CO_3 介导 2-氨基苯硫酚和硫醇的反应

Scheme 21 Na_2CO_3 mediated reaction of 2-aminothiophenol with mercaptans

氢过程应用的反应条件和技术发生了巨大的变化, 如无需金属催化或在无氧化剂条件下, 或反应无需氢受体。

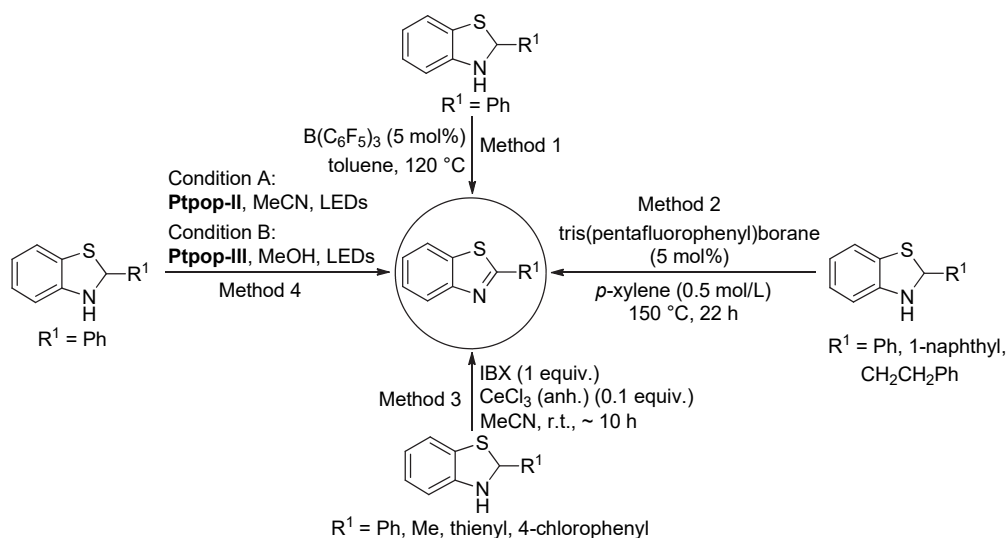
2017 年, 李洋课题组^[46]报道了一种将可见光介导的氧化还原催化和钴催化相结合的方法, 在室温下对四氢喹啉、吡啶和其他 N-杂环进行无受体脱氢反应。该催化体系可用于 2,3-二氢苯并噻唑脱氢生成相应的 2-芳基苯并噻唑。反应在温和的条件下进行, 为杂环的合成提供了一种新的方案。此外, 温和的条件也为 H_2 的存储应用提供了可能性(Scheme 22, Method 1)。2018 年, 雷爱文课题组^[47]以四甲基哌啶氧化物(TEMPO)为有机电催化剂开发了一种无受体脱氢反应, 实现了 N-杂环在阳极中的催化脱氢和阴极中 H_2 的释放, 合成了多种五元和六元氮杂环。整个电化学转换只消耗电能, 避免使用额外的试剂, 氢气是唯一的副产品。通过控制电子转移, 有助于避免过度氧化/还原, 实现了高选择性(Scheme 22, Method 2)。



图式 22 2,3-二氢苯并噻唑的脱氢反应

Scheme 22 Dehydrogenation of 2,3-dihydrobenzothiazoles

2016 年, Maier 等^[48]开发了一种由受阻 Lewis 酸碱对(Flps)催化的杂环无受体脱氢反应, 并成功地将其用于多种 N-杂环化合物的氧化脱氢。该催化体系可用于苯并噻唑脱氢制备 2-芳基苯并噻唑, 产率中等。受阻路易斯酸碱对意味着该分子或混合体系中同时存在 Lewis 酸和 Lewis 碱两个位点^[49]。因其空间位阻较大, 导致两个位点不能结合而具有独特的反应特性(Scheme 23, Method 1)。2016 年, Kojima 等^[50]报道了三(五氟苯基)硼烷催化的无受体饱和 N-杂环脱氢反应, 该方案可用于各种五元和六元正杂环的脱氢, 包括 2,3-二氢苯并噻唑脱氢得到相应的 2-取代苯并噻唑。与传统的金属催化体系相比, 三(五氟苯基)硼烷被认为是一种具有独特高化学选择性的多功能催化剂。因为它对含硫化合物表现出独特的高耐受性, 因此在苯并噻唑的合成中表现出优异的特性(Scheme 23, Method 2)。2017 年, Hati 等^[51]发现无水氯化铯可在室温下激活 2-碘酰苯甲酸(IBX), 用于多种饱和杂环化合物的氧化脱氢。反应可使多种基团取代 2,3-二氢苯并噻唑脱氢以较好的产率得到相应的 2-取代苯并噻唑。IBX 参与的反应大多需要高温条件, 该反应中可能是无水氯化铯与 IBX 的简单配位提高了其氧



图式 23 脱氢芳构化合成 2-取代苯并噻唑

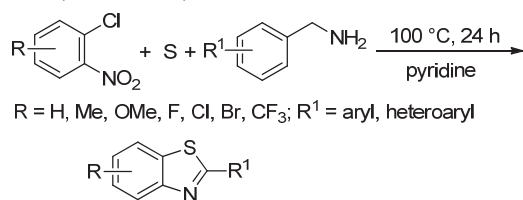
Scheme 23 Synthesis of 2-substituted benzothiazoles by dehydroaromatization

化能力,使反应底物在室温下顺利脱氢(Scheme 23, Method 3). 2019 年,支志明等^[52]报道了双核铂(II)二磷酸盐配合物($[\text{Pt}_2(\text{pop})_4]^{4-}$) **Ptpop-II** 和 **Ptpop-III** 作为实用有效的光催化剂,用于在室温光照射下醇和 N-杂环的无氧化剂和无受体脱氢反应,用于 2,3-二氢苯并噻唑脱氢生成相应的 2-苯基苯并噻唑,在两种条件下产率均为 99% (Scheme 23, Method 4).

3 硫介导或催化的氧化还原中性反应

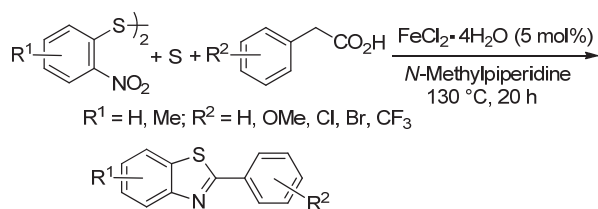
硫介导或催化的底物氧化还原反应是合成 2-取代苯并噻唑衍生物和其他杂环化合物的一种新兴方法. 元素硫可作为有机合成反应中的硫源和有效氧化剂,促进氧化还原反应的发生. 因此,单质硫作为反应媒介促进偶联反应的发生在化学领域受到了广泛的关注.

2014 年, Nguyen 等^[53]报道了邻卤硝基苯和苄胺在元素硫的参与下合成 2-取代苯并噻唑衍生物的三组分氧化还原反应. 该反应利用元素硫具有多种价态和硝基苯作为六电子受体的性质,使反应在无金属条件下顺利进行,该方法可用于合成对肺癌、结肠癌和乳腺癌细胞系具有较强选择性抑制活性的物质 PMX 610 (Scheme 24). 同年, Nguyen 等^[54]提出由铁盐和单质硫形成的 Fe/S 团簇能有效催化硝基芳烃和芳基酸的脱羧氧化还原反应用于制备 2 取代苯并噻唑. 反应以水和二氧化碳为唯一的副产物,具有原子经济性和高效率的特点 (Scheme 25). 随后,周向葛课题组^[55]开发了一种 2-碘苯胺、季铵盐和硫粉的三组分反应,在水中制备了 2-取代苯并噻唑. 该方案采用季铵盐作为相转移剂和烷基化剂,避免使用过渡金属催化剂和有机溶剂,操作简单,转化率高 (Scheme 26).



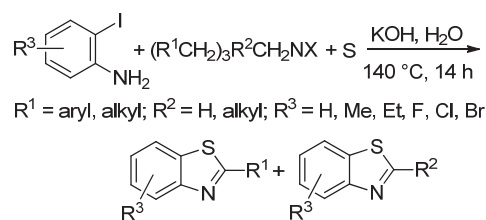
图式 24 硫介导的邻氯硝基苯与苄胺的氧化还原缩合反应

Scheme 24 Sulfur mediated redox condensation of *o*-chloro-nitrobenzenes and benzylamines



图式 25 Fe/S 催化芳基乙酸与硝基芳烃的脱羧反应

Scheme 25 Fe/S catalyzed decarboxylation of arylacetic acids with nitroarenes



图式 26 硫介导的季铵盐和邻碘苯胺的串联环化反应

Scheme 26 Sulfur mediated tandem cyclization of quaternary ammonium salts and *o*-iodoanilines

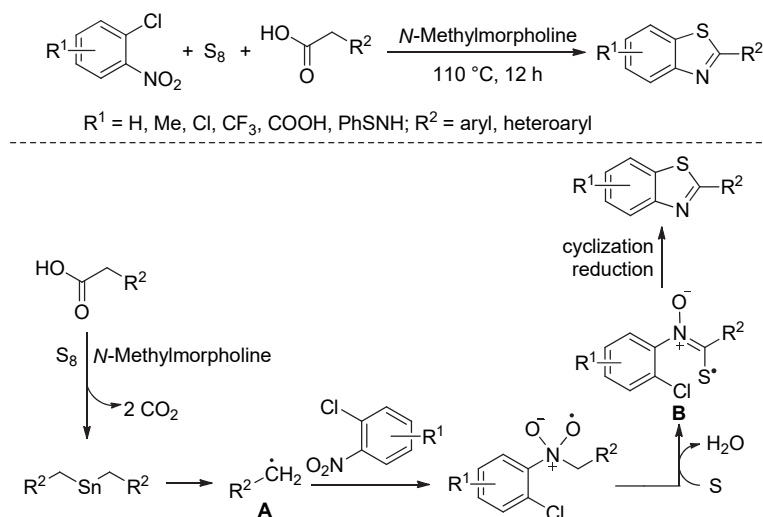
2015 年, Guntreddi 等^[56]开发了一种脱羧氧化还原环化策略,即在 *N*-甲基吗啉存在下,通过邻氯硝基芳烃和芳基酸与硫粉反应合成了 2-取代苯并噻唑. 与已经广泛报道的过渡金属催化的羧酸脱羧构建碳-杂原子键不同,该反应无需任何金属试剂,操作简单,不需要额外的氧化剂,因此该反应与其他同类反应相比更实用、更有吸引力 (Scheme 27). 反应机理为: 羧酸在硫和 *N*-甲基吗啉的存在下经脱羧和消除等过程形成自由基 **A**, 然后 **A** 与 2-氯硝基苯发生亲核加成反应,随后进行脱水形成中间体 **B**, 最后 **B** 经过还原环化生成最终的产物.

2017 年, Nguyen 等^[57]开发了一种在无金属条件下由硫介导的邻氯硝基苯与苯甲醛进行的氧化还原缩合反应,以中等至良好的产率制备了 2-芳基苯并噻唑. 该反应具有操作简便、原料简单易得及原子经济性的特点. 此外,在该反应体系中,用苄基醇代替苯甲醛参与反应也可以得到相应的 2-取代苯并噻唑衍生物. 该方法可应用于含氟苯并噻唑的 2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-氟苯并噻唑 (PMX610) 的合成, PMX610 是一种有效的选择性抗肿瘤药物 (Scheme 28).

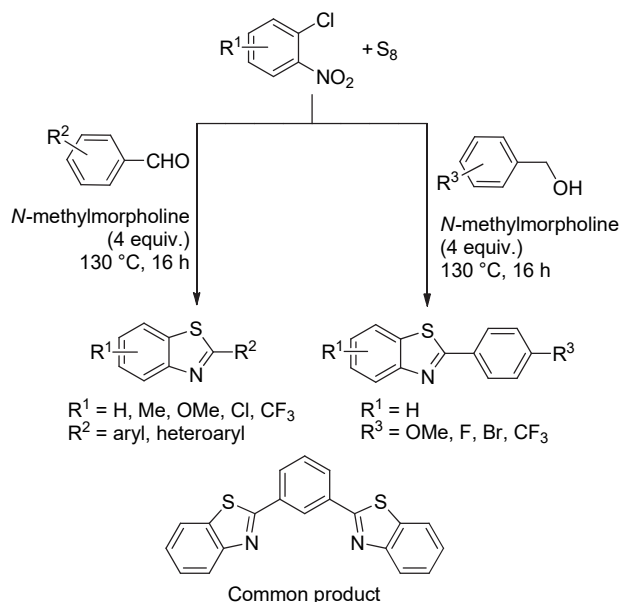
同年, 苏陈良和徐强等^[58]报道了一种芳基卤化物、硫脲和醇在无金属、无碱、无溶剂条件下的三组分反应,用于选择性直接合成杂芳基硫化物、杂芳基硒化物和 2-取代苯并噻唑. 反应中硫脲取代了无毒无味的硫,因为硫脲/尿素/HX 体系具有缓冲性能. 通过构建 C—S 键来合成相应的产物,反应可以耐受广泛的醇,包括反应不良、空间位阻更大甚至功能化的醇 (Scheme 29).

2017 年, 张凤和邓国军等^[59]报道了邻氨基苯硫酚和芳基乙炔或苯乙烯的无金属氧化环化反应用于合成 2-烷基苯并噻唑和 2-酰基苯并噻唑. 反应中,元素硫作为一种有效的氧化剂,在温和的条件下以较高产率获得了 2-取代苯并噻唑化合物 (Scheme 30).

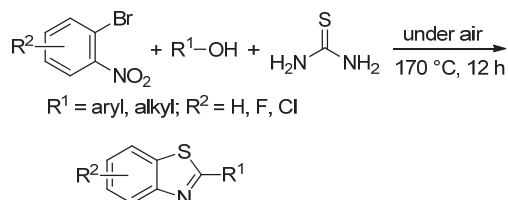
2018 年, 张凤和邓国军等^[60]开发了以芳香胺、硫粉和芳基乙炔或苯乙烯为原料,在无金属条件下合成 2-取代苯并噻唑、2-取代苯并噻唑和 2-酰基苯并噻唑的三组分反应. 反应中,与 β -萘胺作为反应底物相比,取代苯胺为原料时,反应时间更长,温度更高 (Scheme 31).



图式 27 硫介导的邻氯硝基芳烃与芳基乙酸的脱羧反应

Scheme 27 Sulfur mediated decarboxylation of *o*-chloronitroarenes and arylacetic acids

图式 28 硫介导的邻氯硝基苯和苯甲醛的氧化还原缩合反应

Scheme 28 Sulfur mediated redox condensation of *o*-chloronitrobenzenes with benzaldehydes

图式 29 醇、邻溴硝基苯和硫脲的偶联反应

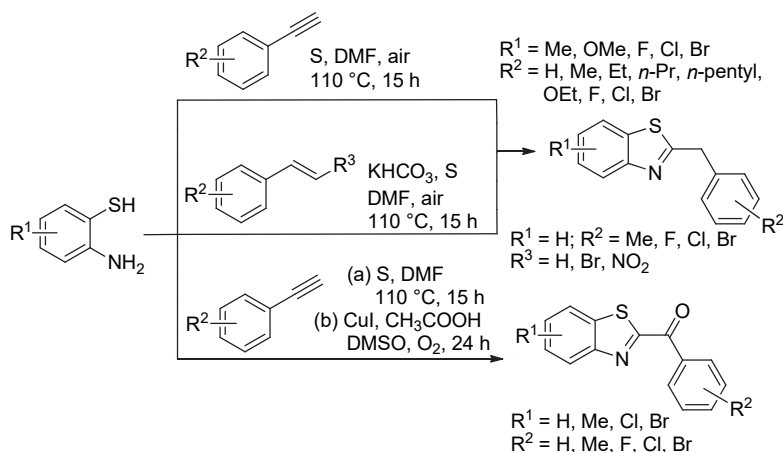
Scheme 29 Coupling of alcohols, *o*-bromonitrobenzenes and thiourea

2018 年, 伍婉卿和江焕峰等^[61]开发了一种铜盐促

进的多组分串联环化反应, 用于从 2-碘苯胺衍生物、单质硫和 *N*-对甲苯磺酰脲选择性地构建 2-取代苯并噻唑衍生物. 通过改变反应体系, *N*-对甲苯磺酰脲中 C(1)或 C(2)被选择性地用作结合位点, 以实现碳-杂原子键的选择性构建. 该方法可用于抗肿瘤药物 PMX610 的合成 (Scheme 32, Method A). 同年, 伍婉卿和江焕峰等^[62]报道了一种通过不同的铜盐催化的三组分串联环化反应, 从 2-碘苯胺、元素硫和末端炔制备各种 2-取代苯并噻唑衍生物. 反应中通过氘标记实验研究发现, H₂O 在 2-苄基苯并噻唑类化合物的合成过程中提供了氢原子 (Scheme 32, Method B).

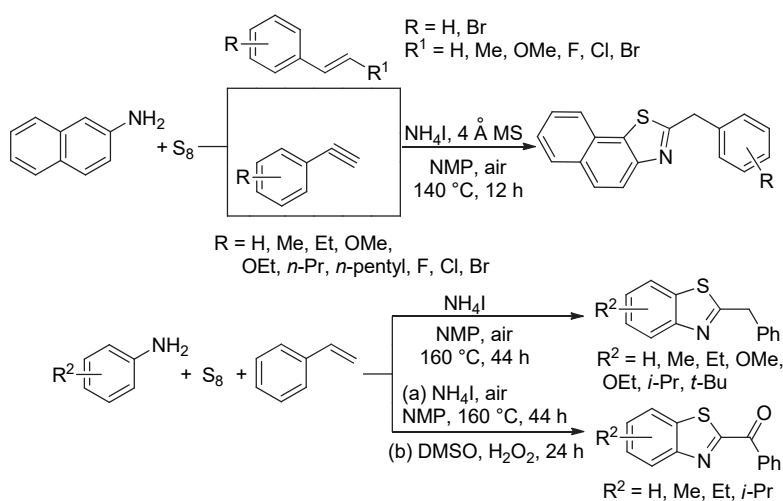
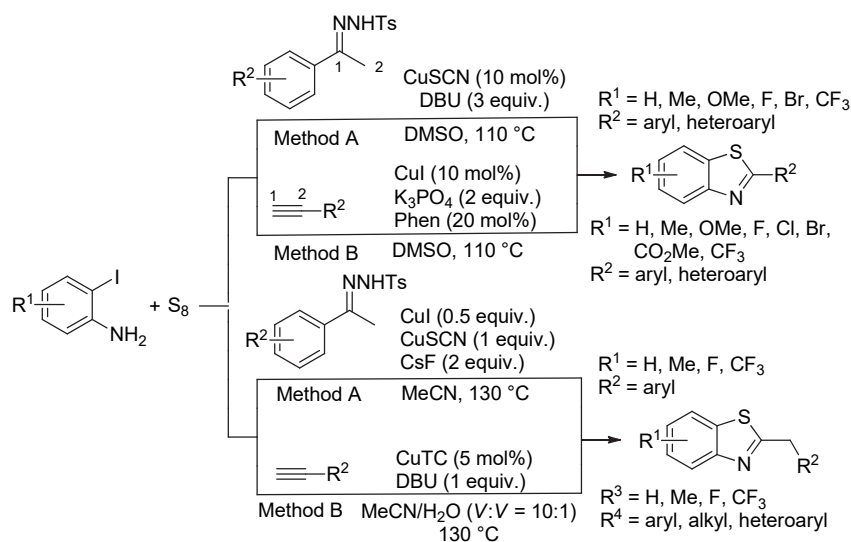
2019 年, 张凤和邓国军等^[63]报道了一种铁盐催化硝基芳族化合物、醇和单质硫合成 2-芳基苯并噻唑的反应. 反应实现了硝基还原、C—N 缩合和 C—S 键偶联的顺序组装, 具有良好的官能团耐受性. 但相比同类反应, 该反应时间较长且温度较高, 可能是反应中硝基的存在使得反应活化能较高 (Scheme 33). 反应机理为: 硝基苯和醇反应形成酰胺 **A** 和亚胺 **A'**, **A** 经过铁盐循环形成硫基自由基而后氧化形成产物; 而 **A'** 则是经过亲核加成形成中间体 **B**, **B** 进行环化脱氢形成最终产物.

2019 年, 孙培培课题组^[64]报道了无过渡金属、无特殊氧化剂条件下苯胺、乙醚和元素硫反应用于制备 2-取代苯并噻唑的方法. 反应的关键在于过氧化叔丁醇 (TBHP) 和 KI 存在下醚的选择性 C(sp³)—H 键裂解, 进而促进反应的发生. 该方法还可以用于合成具有抗肿瘤活性的化合物 2-(4-氨基-3-甲基苯基)苯并噻唑, 此外该方法得到的化合物可进一步功能化合成具有抗菌活性的化合物 *N*-4-(苯并噻唑-2-基)-苯基苯甲酰胺 (Scheme 34).



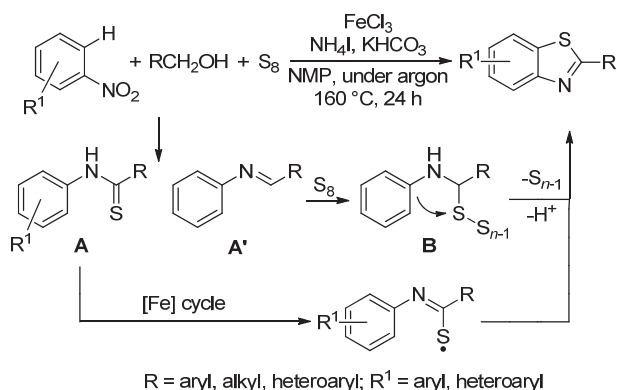
图式 30 硫介导的 2-氨基苯硫酚和芳基乙炔或苯乙烯的氧化环化反应

Scheme 30 Sulfur mediated oxidative cyclization of 2-aminothiophenols with arylacetylenes or styrenes

图式 31 NH_4I 介导的芳胺、苯乙烯/芳基乙炔和元素硫的串联环化反应Scheme 31 NH_4I mediated tandem cyclization of arylamines, styrenes / arylacetylenes and elemental sulfur

图式 32 铜盐催化 2-取代苯并噻唑的选择性构建

Scheme 32 Selective construction of 2-substituted benzothiazoles catalyzed by copper salts



图式 33 FeCl_3 催化的硝基芳烃、醇和元素硫的串联环化
Scheme 33 Tandem cyclization of nitroaromatics, alcohols and elemental sulfur catalyzed by FeCl_3



图式 34 TBHP/KI 介导苯胺、醚和元素硫的偶联反应
Scheme 34 Coupling of anilines, ethers, and elemental sulfur mediated by TBHP/KI

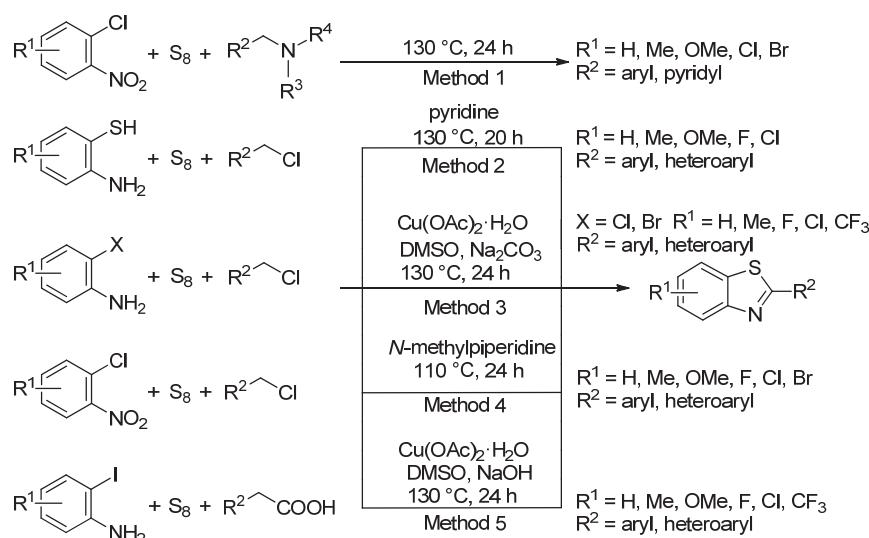
2014 年, 我们组^[65]开发了一种绿色简便的方法, 以廉价的 2-氯硝基苯、单质硫和芳香苄胺为原料合成 2-取代苯并噻唑。反应在无溶剂和无催化剂的条件下进行, 得到中等到良好的产率(Scheme 35, Method 1)。2016 年, 我们组^[66]以单质硫作为氧化剂, 在无金属条件下使用芳基甲基氯化物和 2-氨基苯硫酚制备了 2-取代苯并噻唑。反应中元素硫不作为产物中的硫源而是作为氧化剂参与反应, 获得了中等至优异产率(Scheme 35, Method 2)。2017 年, 我们组^[67]开发了一种铜催化的一锅

三组分反应, 从 2-碘苯胺、苄基氯化物和元素硫制备 2-取代苯并噻唑。反应产率从中等到优异, 反应底物范围广。并且我们对比了 2-碘苯胺和 2-溴苯胺参与反应时的差异, 发现 2-碘苯胺在反应中的效果更好(Scheme 35, Method 3)。同年, 我们组^[68]报道了元素硫介导的氧化还原反应用于芳基甲基氯化物和邻氯硝基苯在无金属条件下制备 2-取代苯并噻唑。反应无需其他额外的试剂, 产率优良, 底物范围广(Scheme 35, Method 4)。2018 年, 我们^[69]开发了一种新的、高效的定向脱羧氧化还原反应用于 2-碘苯胺、芳基酸和元素硫三组分合成 2-取代苯并噻唑。反应无需任何配体或添加剂, 可以中等至优异的产率得到产物(Scheme 35, Method 5)。单质硫介导的底物间协同氧化还原策略用于构建杂环化合物是一个新的研究热点, 反应体系中无需加入额外的氧化还原剂即可顺利进行, 具有高度的原子经济性。

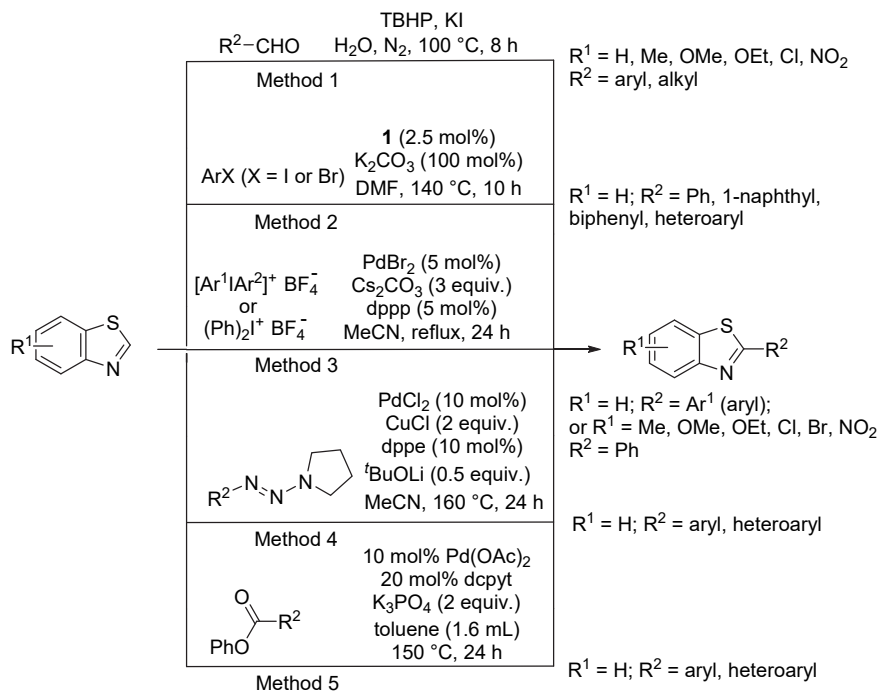
4 C—H 键官能化/芳基化反应

芳基卤化物与苯并噻唑在过渡金属催化下直接偶联是制备 2-取代苯并噻唑常用的方法。近年来, 基于苯并噻唑 C—H 键的官能化反应不仅可以在无金属条件下进行, 还可以用其他底物来替代芳基卤化物参与反应。

2014 年, 崔秀灵课题组^[70]报道了一种在无金属条件下, TBHP 作为氧化剂的芳基化偶联反应, 在 KI 的催化下将苯并噻唑与各种醛偶联制备 2-取代苯并噻唑。反应操作方便, 使用水作为溶剂, 符合绿色发展的理念(Scheme 36, Method 1)。2015 年, 侯红卫等^[71]报道了一种有趣的阴离子多孔沸石类 Cu^{I} 配合物 **1** ($\{(\text{H}_3\text{O})[\text{Cu}^{\text{I}}_2(\text{CN})(\text{TTB})_{0.5}] \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}\}_n$), 在单晶到单晶的结构转变(SCSC)氧化/还原过程中其结构可逆地转变为拓扑等效



图式 35 元素硫介导的三组分氧化还原反应
Scheme 35 Elemental sulfur mediated three component redox reaction

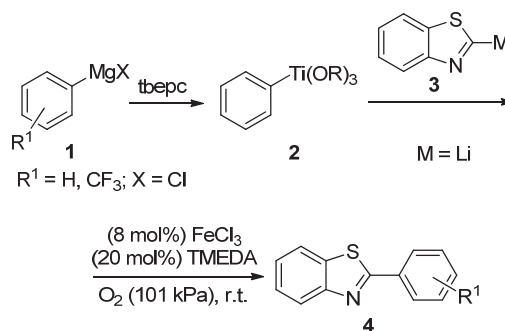


图式 36 苯并噻唑的 C—H 键官能化反应

Scheme 36 C—H bond functionalization of benzothiazoles

的中性 $\text{Cu}^{\text{I}}\text{Cu}^{\text{II}}$ 混合价络合物 **2** ($\{[\text{Cu}^{\text{I}}\text{Cu}^{\text{II}}(\text{CN})(\text{TTB})_{0.5}]\cdot 1.5\text{H}_2\text{O}\}_n$). 其中 **1** 作为一种有效的多相催化剂, 可用于杂芳烃的直接 C—H 键芳基化, 而 **2** 作为催化剂主要用于形成 Ullmann 偶联产物. 利用催化剂 **1** 可以制备 2-取代苯并噻唑衍生物, 反应中 X 为 I 的相应产物的产率高于 X 为 Br 的产物(Scheme 36, Method 2). 2017 年, 杜正银课题组^[72]报道了在碳酸铯和磷配体的存在下, PdBr_2 催化苯并噻唑的直接 C—H 功能化反应. 反应中采用二芳基碘盐作为芳基化试剂, 生成 2-取代苯并噻唑类化合物. 因为二芳基碘盐是一种高价碘试剂, 具有较高的缺电子性能和良好的解离能力, 因而可以作为一种潜在的芳基化试剂(Scheme 36, Method 3). 2017 年, 王中夏课题组^[73]开发了一种钯/dppe 催化的 C—H 键官能化反应, 即以 1-芳基三氮烯为芳基化试剂, 催化(苯并)噻唑发生芳基化反应, 得到相应的取代产物. 作为一种新型的偶联试剂, 芳基三氮烯可作为芳环 C—H 键功能化的指导基团, 在过渡金属催化剂下通过断裂 C—N 键释放 N_2 , 从而生成芳基-金属偶联中间产物进行后续反应(Scheme 36, Method 4). 2018 年, Matsushita 等^[74]报道了一种钯催化的脱羰基 C—C 偶联反应, 并将其用于噻唑和芳香酯制备 2-取代(苯并)噻唑. 反应中使用的配体 dcppt 是 3,4-双(二环己基膦基)噻吩. 此外, 当取代基 R^2 为芳香杂环时, 相应产物的产率一般高于在 R^2 为芳香环时的产率, 这可能是因为由芳香杂环取代的芳香酯与噻唑的脱羰偶联反应更容易(Scheme 36, Method 5).

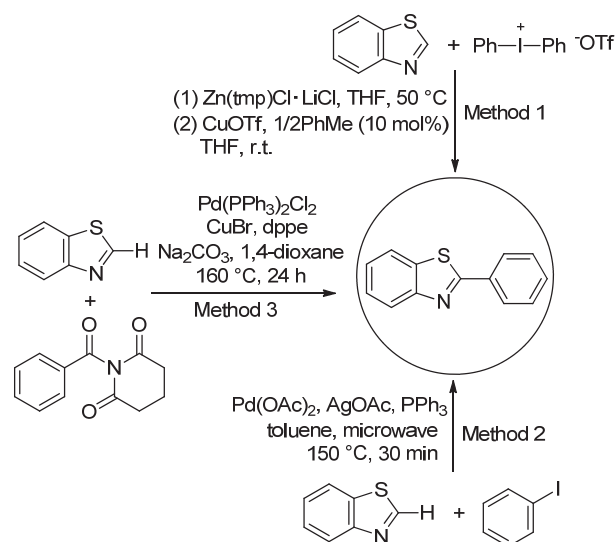
2015 年, 段新方课题组^[75]开发了由钛酸作为媒介, 在铁催化下 N-杂芳基和芳基格氏试剂或锂试剂的氧化交叉偶联反应. 反应可以成功地实现各种 N-杂芳基-芳基结构的构建. 反应过程中 $\text{ClTi(OR)}_3(\text{tbepc})$ 将芳基格氏试剂 **1** 转化为相应的钛试剂 **2**, 后者与 N-杂芳基金属试剂 **3** 反应再在氧气氛围下由铁催化发生氧化交叉偶联反应形成芳基化产物 **4**. 该反应有两个显著的特点: (a) 可以使用多种金属试剂; (b) 避免使用芳基卤化物, 因此在催化体系中不需要相应的配体来处理未反应的卤化物(Scheme 37).

图式 37 FeCl_3 催化 N-杂芳基和芳基金属试剂的氧化偶联反应Scheme 37 FeCl_3 catalyzed oxidative coupling of N-heteroaryl and aryl metal reagents

2016 年, 王秋课题组^[76]在氮气氛围中对异芳烃进行选择性的 C—H 去质子化和锌化, 然后在铜催化下与

碘盐发生偶联反应, 通过两步实现了异芳烃的芳基化. 该反应可用于合成 2-苯基苯并噻唑, 还可实现缺电子(杂)芳烃的芳基化(Scheme 38, Method 1). 2017 年, 盛荣和胡有洪等^[77]开发了一种合成 3,5-二芳基-1,2,4-噻二唑衍生物的方法, 即在 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PPh_3 和 AgOAc 存在下, 3-取代的 1,2,4-噻二唑与芳基碘的直接 C(5)—H 芳基化反应. 该反应体系可以较高产率合成 2-苯基苯并噻唑(Scheme 38, Method 2). 2019 年, 葛春坡等^[78]开发了一种钯/铜催化的酰胺脱羰基化和芳基化反应, 用于从选择性功能化的 *N*-戊二酰亚胺酰胺和各种噻唑制备 2-芳基化噻唑衍生物, 也可用于合成 2-苯基苯并噻唑, 但产率较低. 该策略避免使用芳基卤化物产生含有卤化物的腐蚀性废物, 为酰胺化合物转化为有意义的化学品提供了实用的策略(Scheme 38, Method 3).

2016 年, Ackermann 等^[79]报道了在室温下光诱导铜(I)催化噻的 C—H 芳基化反应用于合成一系列偶氮化合物, 包括 2-取代苯并噻唑衍生物. 反应中的光辅助 C—H 芳基化用可见光即可实现, 只需要在体系中加入铱-光氧化还原催化剂. 同时, 氨基酸配体在光诱导的 C—H 活化中具有显著的加速效应(Scheme 39, Method 1). 2017 年, Balsane 等^[80]开发了一种 $\text{PdCl}_2\text{-Cu}(\text{OAc})_2\text{-PPh}_3$ 均相催化体系用于催化各种三芳基铋化合物和苯并噻唑的 C—H 功能化, 得到了相应的 2 取代苯并噻唑. 这是首次将三芳基铋化合物用作 C—H 功能化的芳基化试剂, 以构建相应的杂环化合物. 芳基化反应中使用的三芳基铋化合物具有一个显著的特点: 即 C—Bi 键的离解能较低, 容易断裂形成新的键(Scheme 39, Method 2). 共晶溶剂(DESs)是一种具有许多优异特性的新型离子液体, 在有机合成中常用作溶剂或催化剂. 2018 年, Tran 等^[81]介绍了一种共晶溶剂($[\text{ZnCl}_2][\text{ethylene glycol}]_4$)催化苯并噻唑和芳香醛发生芳基化反应制备相应的 2-取

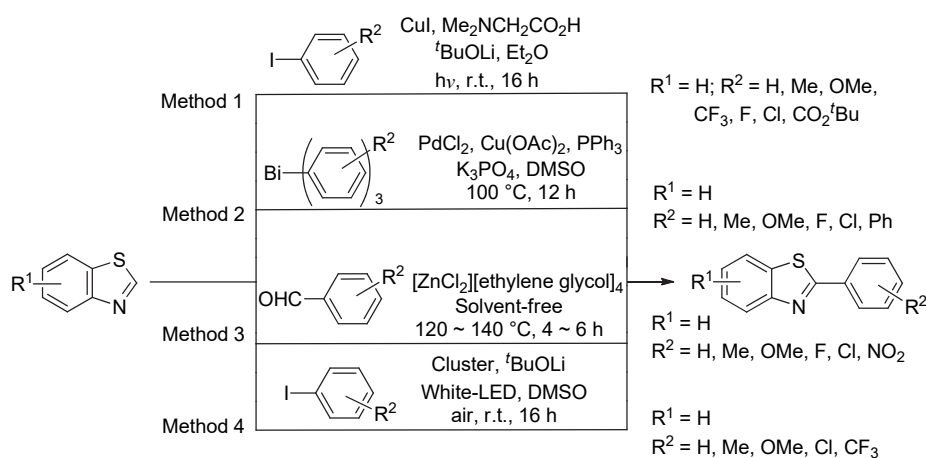


图式 38 苯并噻唑芳基化合成 2-苯基苯并噻唑

Scheme 38 Synthesis of 2-phenylbenzothiazole by arylation of benzothiazole

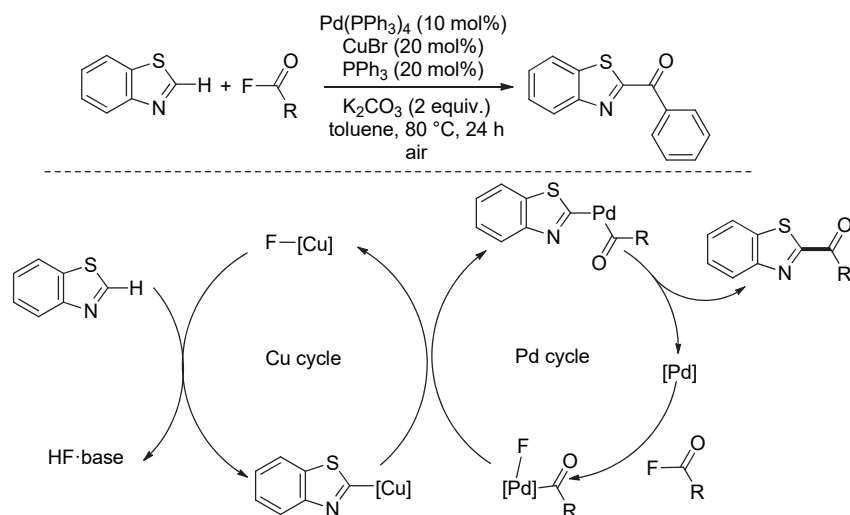
代苯并噻唑. 反应中的共晶溶剂易于制备, 也可回收再利用, 不需要任何额外的添加剂(Scheme 39, Method 3). 2019 年, 景苏等^[82]证明了二茂铁碲基的卤化铜(I)簇是白光驱动的有效单分子金属催化剂(SMP), 可用于苯并噻唑的 C—H 键官能化反应合成 2-取代苯并噻. 这种过渡金属催化与光催化的协同结合, 被称为金属催化剂(MP), 是一种新型的催化体系. 在适当的光照射下, 光催化剂能产生较强的驱动力, 有效地激活过渡金属催化剂(Scheme 39, Method 4).

2019 年, Ogiwara 等^[83]报道了一种催化杂芳烃和酰基氟化物的 C—H/C—F 偶联形成酮的方法, 这是 C—H 活化化学中酰基氟化物作为酰基化试剂的第一个例子(Scheme 40). 用钯/铜催化偶氮与酰基氟化物直接酰化



图式 39 C—H 键官能化反应合成 2-取代苯并噻唑

Scheme 39 Synthesis of 2-substituted benzothiazoles by C—H bond functionalization

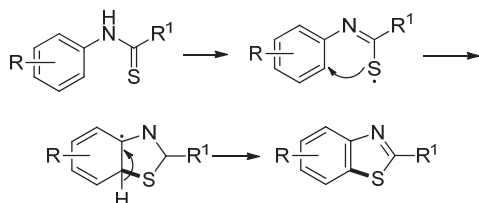


图式 40 Pd/Cu 催化苯并噻唑的酰基化反应
Scheme 40 Acylation of benzothiazole catalyzed by Pd/Cu

合成了 2-酰基化噻唑类化合物. 该反应体系可用于制备 2-苯甲酰基苯并噻唑, 但反应收率较低. 该反应的机理为: 苯并噻唑的 C—H 键在铜盐和碱的共同作用下发生金属化反应, 同时酰基氟和 Pd(0) 通过可逆酰基 C—F 键裂解形成酰基钯配合物, 随后芳香基从铜转金属化到酰基钯配合物, 后者发生还原消除反应生成 2-苯甲酰基苯并噻唑.

5 偶联环化反应

硫代酰胺通过邻位直接偶联或脱氢偶联发生分子内环化反应或者是芳基异硫脲酸酯与胺偶联形成硫脲, 后者发生分子内邻位偶联反应也是制备 2-取代苯并噻唑常用的方法. 其中硫代酰胺偶联环化常见的机理如下: 硫代酰胺经过催化剂或光照形成巯基自由基, 后者经过偶联环化脱氢等过程形成最终产物(Scheme 41). 此外, 基于胺或脲的分子间偶联环化反应也可以用来制备 2-取代苯并噻唑化合物.



图式 41 硫代酰胺分子内环化的机理

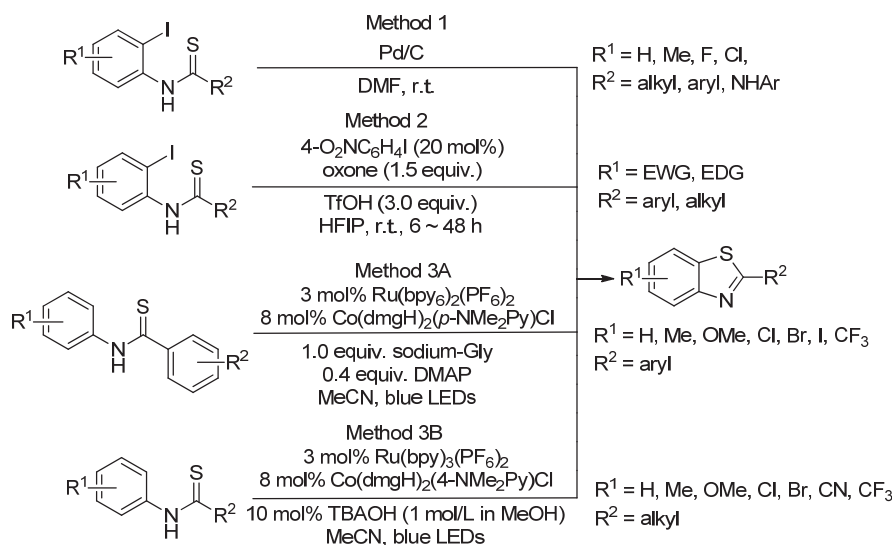
Scheme 41 Mechanism of intramolecular cyclization of thioamides

5.1 基于硫代酰胺或硫脲的分子内环化反应

2014 年, 李丕旭课题组^[84]开发了一种 Pd/C 催化的 C—S 键形成方法, 用于邻碘苯基硫代酰胺衍生物的分子内环化制备 2-芳基、2-烷基和 2-氨基苯并噻唑. 反应

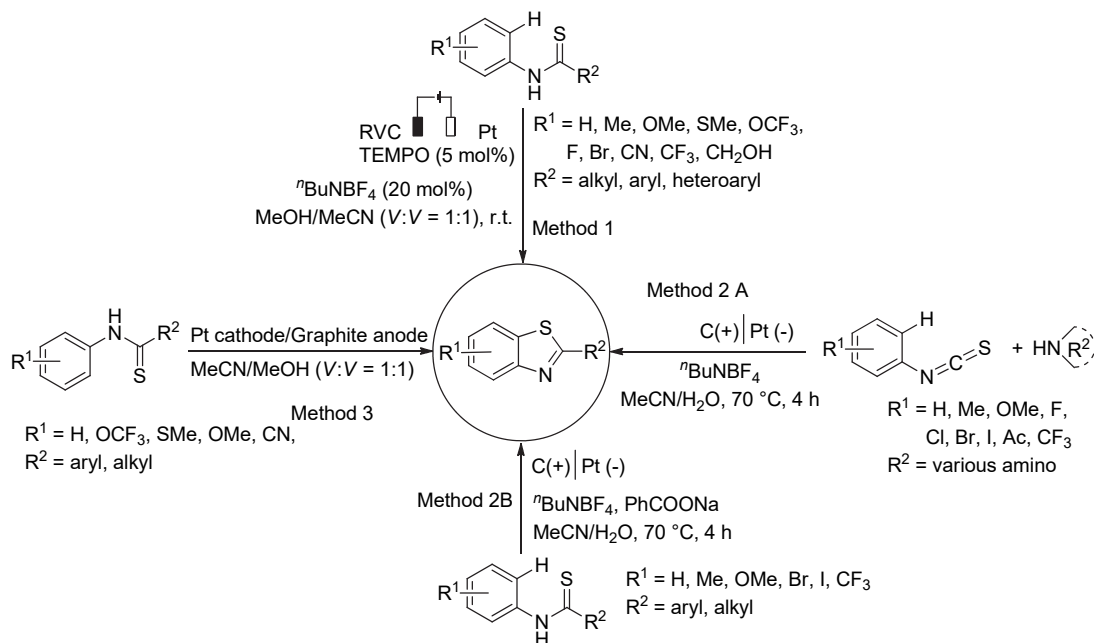
条件温和, 转化率高, 底物范围广. 此外, 该可在室温下进行, 无需配体或添加剂(Scheme 42, Method 1). 同年, Alla 等^[85]以 1-碘代-4-硝基苯为催化剂, 氧酮(2KHSO₅·KHSO₄·K₂SO₄)为氧化剂, 在室温下从烷基/芳基取代的硫代苯胺制备 2-取代苯并噻唑. 反应在溶剂六氟异丙醇(HFIP)中进行, 采用温和、安全、环保的超价碘催化氧化构建碳-杂原子键, 无需过渡金属催化(Scheme 42, Method 2). 2015 年, 吴骊珠和雷爱文等^[86]建立了钴催化的可见光氧化还原环化反应并将其用于不同官能团取代的 N-苯基硫代苯甲酰胺发生分子内偶联环化反应生成 2-芳基苯并噻唑和 2-烷基苯并噻唑. 反应是在没有外部氧化剂和质子受体的情况下进行的, 从而避免了 N-苯基硫代苯甲酰胺发生氧化转化为不受欢迎的副产物(Scheme 42, Method 3A). 当底物中的 R³ 被烷基取代时, 反应体系需使用较强的碱四丁基氢氧化铵(TBAOH)(条件 B)才能制备 2-烷基苯并噻唑, 这可能是由于烷基取代的硫代苯甲酰胺具有较高的 pK_a, 不容易脱质子(Scheme 42, Method 3B)^[86]. 此外, 研究发现在 B 条件下, 2-芳基取代苯并噻唑衍生物也能获得良好的产率. 该方法还可用于合成抗肿瘤药物 4-氟-2-(3,4-二甲氧基苯基)-苯并噻唑, 该化合物对人癌细胞具有良好的抑制作用.

2017 年, 宋金帅和徐海超等^[87]报道了一种 2,2,6,6-四甲基哌啶氮氧化物(TEMPO)催化的电化学 C—H 硫醇化反应, 可以使 N-(杂)芳基硫代酰胺通过分子内环化合成 2-取代苯并噻唑. 反应是在无金属条件下进行的, 通过使用电子作为“试剂”来完成氧化还原过程, 被认为是一种环境友好的合成手段. 该方法可用于合成 Toll 样受体 8 激动剂 CL075(一种小分子免疫应答调节剂)的中间体(Scheme 43, Method 1). 2017 年, 雷爱文课题组^[88]



图式 42 硫代酰胺衍生物分子内的环化反应

Scheme 42 Intramolecular cyclization of thioamide derivatives



图式 43 电化学介导的环化反应合成 2-取代苯并噻唑

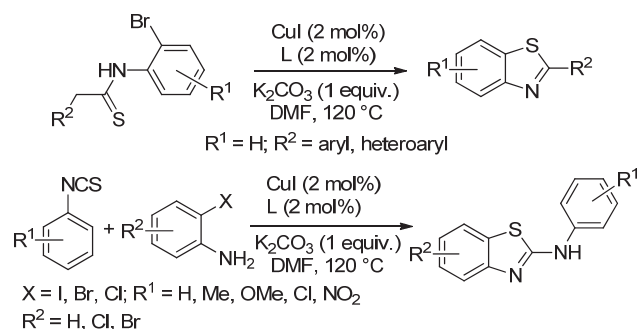
Scheme 43 Synthesis of 2-substituted benzothiazole by electrochemically mediated cyclization reaction

开发了一种环境友好的电化学反应用于脂肪族亲核加成到芳基异硫氰酸酯形成硫脲, 后者发生分子内偶联环化反应生成 2-氨基苯并噻唑。反应不需要金属催化剂和化学氧化剂, 通过控制电化学反应中的工作电压和电流, 从而避免了硫化化合物的过度氧化 (Scheme 43, Method 2A)。此外, 研究发现在该反应体系中加入碱, 还可以实现 *N*-芳基硫代酰胺的分子内脱氢发生 C—S 键偶联环化反应, 从而形成一系列 2-取代苯并噻唑 (Scheme 43, Method 2B)^[88]。2018 年, Wirth 等^[89]报道了一种无催化剂和无电解质的电化学合成方法, 用于在流动

电化学反应器中对 *N*-(杂)芳基硫代酰胺进行分子内环化反应合成 2-取代苯并噻唑。反应还比较了流动反应器和间歇反应器的电化学合成情况。此外, 当反应中的 R² 为 Ph, R¹ 为 H, OCF₃, SMe 和 OMe 时, 需要向混合物中加入体积分数为 3% 的 H₂O (Scheme 43, Method 3)。

2019 年, Mishra 等^[90]采用一种 *D*-葡萄糖的三唑基衍生物(L)作为 Cu(I)催化配体, 该催化体系使 *N*-(2-溴苯基)硫代酰胺发生偶联环化生成 2-取代苯并噻唑衍生物。糖基中三唑环的存在为金属离子提供了有效的配位点, 促进了反应的催化效果, 因为碳水化合物中的多个

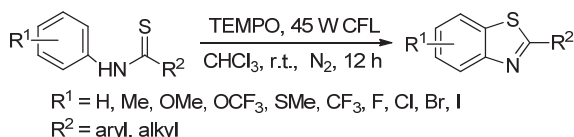
游离羟基使得将这些分子修饰成合适的配体成为可能. 反应可以扩展到克级, 并且配体回收率可达 64% (Scheme 44). 此外该方法可用于芳基异硫氰酸酯和2-卤代苯胺发生分子间偶联环化反应制备 *N*-芳基-2-氨基苯并噻唑. 与2-溴苯胺和2-碘苯胺相比, 2-氯苯胺的反应效率较差(Scheme 44)^[90].



图式 44 CuI 催化合成 2-取代苯并噻唑

Scheme 44 Synthesis of 2-substituted benzothiazoles catalyzed by CuI

同年, 郎建平等^[91]报道了一种光诱导 $C(sp^2)-H/S-H$ 活化, 随后通过反向氢原子转移(RHAT)形成分子内 $C-S$ 键的方法. *N*-苯基硫代酰胺经过两次 RHAT 过程在无金属、无光敏剂和无碱条件下发生分子内环化反应生成 2-取代苯并噻唑. 反应中可见光介导的反向氢原子转移为直接 $C-H/X-H$ 键活化提供了机会, 避免了过渡金属催化剂的使用和高温条件. 反应中的 TEMPO 作为反向氢原子转移试剂, 使底物形成硫自由基. 该方法可用于抗肿瘤药物 2-(3,4-二甲氧基苯基)-4-氟苯并噻唑的合成(Scheme 45).



图式 45 *N*-苯基硫代酰胺的分子内环化

Scheme 45 Intramolecular cyclization of *N*-phenylthioamides

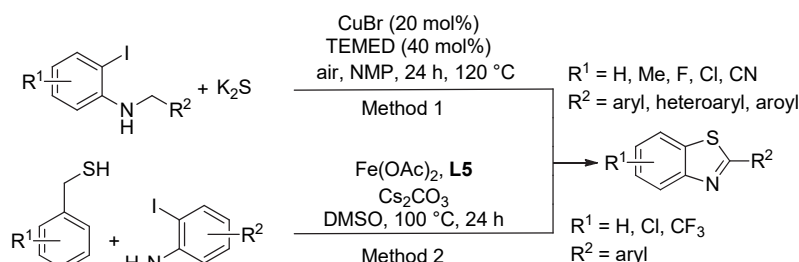
5.2 基于胺的交叉偶联环化反应

2014 年, 梁云课题组^[92]开发了一种高效的铜催化

制备 2-取代苯并噻唑方法, 该方法通过催化 *N*-苄基-2-碘苯胺和硫化钾发生两次 $C-S$ 键的偶联, 用于制备 2-取代苯并噻唑. 反应过程为: 铜催化发生传统的交叉偶联反应形成 $C-S$ 键, 随后中间体芳基硫化物发生分子内氧化偶联形成最终产物. 该方案具有操作方便及底物范围广的特点(Scheme 46, Method 1). 2017 年, 徐润生课题组^[93]开发了一种以 2-[2-(二甲基氨基)乙烯基]-1*H*-茚-1-酮(L5)作为有效的铁(II)配体催化 $C-S$ 键偶联, 随后 $C(sp^3)-H$ 键胺化发生分子内环化反应, 用于制备 2-取代苯并噻唑衍生物. 硫化物容易被过渡金属钝化, $C(sp^3)-H$ 键功能化往往需要苛刻的条件. 然而, 该方案通过硫定向的 $C-H$ 键功能化实现了碳-杂原子的偶合, 避免了过渡金属参与反应时导致硫的失活(Scheme 46, Method 2).

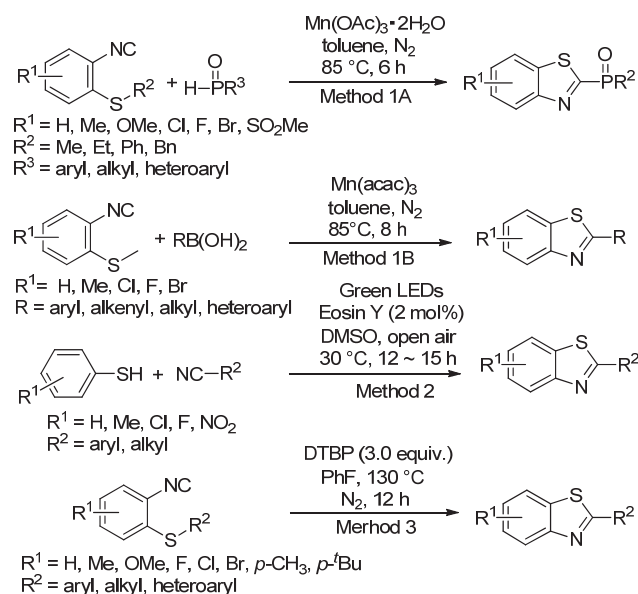
5.3 基于异腈的自由基偶联环化反应

2018 年, 吴磊等^[94]报道了异氰化物与 *H*-磷氧化物、有机硼试剂或烷基自由基前体的发生自由基级联环化反应, 形成 2-取代苯并噻唑衍生物. 在该反应中, *H*-磷氧化物或有机硼试剂在 $Mn(III)$ 盐存在下原位生成相应的自由基, 然后异氰化物作为有效的自由基受体与前面的自由基进行反应生成亚胺自由基中间体, 随后进行加成环化反应. 该反应具有良好的耐受性, 制备的膦基取代的苯并噻唑有效地扩充了苯并噻唑分子库, 为具有生物活性的药物筛选奠定了基础(Scheme 47, Method 1A and 1B). 2018 年, Natarajan 等^[95]开发了一种可见光介导的氧化还原反应, 通过苯硫酚与腈之间的 $C-S$ 和 $C-N$ 键偶联形成亚胺自由基中间体, 后者发生分子内环化反应, 用于制备 2-取代的苯并噻唑. 反应由可见光驱动, 以空气中的 O_2 为氧化剂, 仅需 2.0 mol% 的有机染料作为催化剂, 原子经济性高(Scheme 47, Method 2). 2019 年, 吴磊等^[96]开发了一种二叔丁基过氧化物介导的自由基 $C(sp^2/sp^3)-S$ 键断裂和基团转移策略. 该策略可使 2-异氰基芳基硫醚发生分子内环化反应生成 2-取代苯并噻唑衍生物, 反应适用于各种烷基、芳基和杂芳基团. 反应中二叔丁基过氧化物(DTBP)的作用是产生甲基自由基来攻击氰基的末端碳(Scheme 47, Method 3).



图式 46 分子间的偶联反应合成 2-取代苯并噻唑

Scheme 46 Synthesis of 2-substituted benzothiazoles by intermolecular coupling reaction

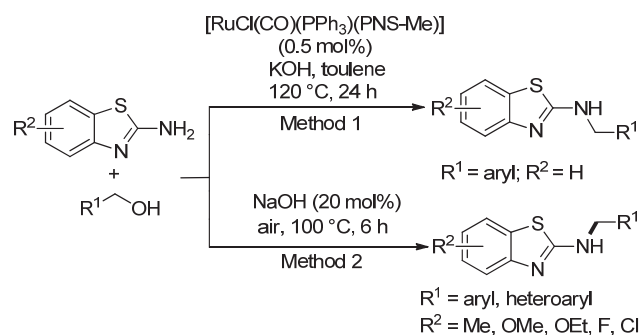


图式 47 异腈化合物的分子内/分子间环化反应

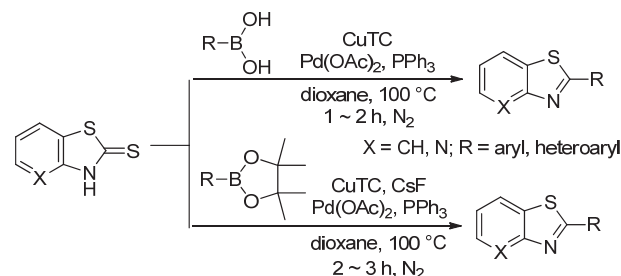
Scheme 47 Intramolecular/intermolecular cyclization of isocyanide compounds

6 其他反应

2014 年, Ramachandran 等^[97]合成了一种以磷-硫氨基酮为配体的钌(II)羧基络合物 $[\text{RuCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)(\text{PNS-Me})]$, 可用于催化杂环胺的 *N*-烷基化合成 2-(*N*-芳基氨基)苯并噻唑(Scheme 48, Method 1). 2015 年, 徐清课题组^[98]开发了一种非催化的 2-氨基取代的 *N*-杂环与伯醇和仲醇的自催化 *N*-烷基化反应, 可用于合成相应的 2-(*N*-芳基氨基)苯并噻唑、2-芳基氨基嘧啶和 2-芳基氨基吡嗪类. 反应是由杂芳基胺的结构依赖性互变异构平衡引起的, 这种平衡通过醇的 MPV-O (Meerwein-Ponndorf-Verley-Oppenauer) 转移加氢反应生成亚胺互变异构体而完成. 该方法为不使用任何外部催化剂合成多功能杂芳基胺衍生物提供了一种高效、实用且绿色的方法(Scheme 48, Method 2).

图式 48 2-氨基苯并噻唑的 *N*-烷基化反应Scheme 48 *N*-alkylation of 2-aminobenzothiazoles

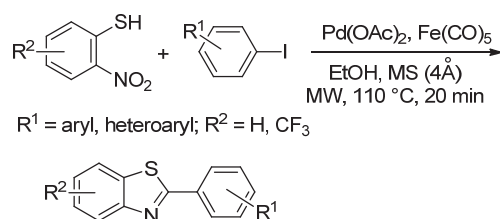
2015 年, Rajaguru 等^[99]开发了一种 Pd/Cu 催化的脱硫交叉偶联反应, 在此反应条件下, 苯并稠合的噻唑烷-2-硫酮与硼酸偶联, 形成相应的 2-取代芳基噻唑衍生物. 在基本条件下, 频哪醇硼酸酯与噻唑烷-2-硫酮的脱硫交叉偶联也得到了预期的产物, 只需要添加化学计量比 CsF (Scheme 49).



图式 49 Pd/Cu 催化噻唑烷-2-硫酮与硼酸的偶联反应

Scheme 49 Coupling of thiazolidine-2-thiones and boric acids catalyzed by Palladium/copper

2017 年, 孙仲铭课题组^[100]开发了一种微波照射下过渡金属催化的还原羰基化和随后的分子内环化反应, 用于合成 2-取代苯并噻唑. 反应中羰基铁既是产物中的碳源, 也是还原剂. 该方法采用微波辐照大大缩短了反应时间, 且底物范围广, 产率较好(Scheme 50).



图式 50 过渡金属催化 2-芳基苯并噻唑的合成

Scheme 50 Synthesis of 2-arylbenzothiazole catalyzed by transition metals

7 结论与展望

苯并噻唑衍生物在生物医药及材料科学等诸多领域的重要应用被不断发现和研究, 其合成方法也将得到广泛发展. 目前 2-取代苯并噻唑的合成方法不断更新, 但是仍然存在很多问题, 例如单质硫介导或催化的反应大多需要高温和较长的反应时间, 脱氢反应仅适用于少数的底物等. 与此同时, 许多新的方法和技术被用于合成 2-取代苯并噻唑, 例如合成特殊的多相催化剂、超声法、微波辅助法以及电化学和光化学的广泛使用, 使反应时间大大缩短, 或者无需金属催化等. 此外, 生物试剂、无溶剂反应或以水为溶剂等合成方法的成功开发均已表明合成方向已转向绿色、简单、高效的合成策略. 我们相信会有更多新的技术和方法应用于 2-取代苯并噻

唑的合成中,许多方法和技术综合使用也是未来的发展趋势之一,并且许多合成方案可以走出实验室应用于大规模的生产。

References

- [1] (a) Tebbe, M. J.; Spitzer, W. A.; Victor, F.; Miller, S. C.; Lee, C. C.; Sattelberg, T. R.; McKinney, E.; Tang, C. J. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3937.
(b) Zaharia, V.; Ignat, A.; Palibroda, N.; Ngameni, B.; Kuete, V.; Fokunang, C. N.; Moungang, M. L.; Ngadjui, B. T. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5080.
(c) Hutchinson, I. S.; Jennings, A.; Vishnuvajjala, B. R.; Westwell, A. D.; Stevens, M. F. G. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 744.
- [2] (a) Katla, R.; Chowrasia, R.; Manjari, P. S.; Domingues, N. L. C. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 41716.
(b) Kamal, A.; Khan, M. N.; Reddy, A. K. S.; Rohini, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 1004.
- [3] Gan, F. Q.; Luo, P. Y.; Lin, J. Y.; Ding, Q. P. *Synthesis* **2020**, *52*, 3530.
- [4] (a) Fajkusova, D.; Pesko, M.; Keltosova, S.; Guo, J. H.; Oktabec; Vejsova, M.; Kollar, P.; Coffey, A.; Csollei, J.; Kralova, K.; Jampilek, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 7059.
(b) Kitagawa, T.; Tsutsui, C. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 1363.
- [5] Li, Y.; Wang, Y. L. *Chin. J. Org. Chem.* **2006**, *26*, 878 (in Chinese). (李焱, 王玉炉, 有机化学, **2006**, *26*, 878.)
- [6] Hofmann, A. W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1879**, *12*, 1126.
- [7] (a) Zhu, N.; Zhang, Z. W.; Gao, M.; Han, L. M.; Suo, Q. L.; Hong, H. L. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 1423 (in Chinese). (竺宁, 张志伟, 高敏, 韩利民, 索全伶, 洪海龙, 有机化学, **2013**, *33*, 1423.)
- [8] Dai, X. Q.; Zhu, Y. B.; Wang, Z. Y.; Weng, J. Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 1924 (in Chinese). (戴小强, 朱亚波, 汪洲洋, 翁建全, 有机化学, **2017**, *37*, 1924.)
- [9] Liu, X.; Dong, Z. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *4*, 408.
- [10] Yang, D.; Liu, P.; Zhang, N.; Wei, W.; Yue, M. B.; You, J. M.; Wang, H. *ChemCatChem* **2014**, *6*, 3434.
- [11] Katla, R.; Chowrasia, R.; Manjari, P. S.; Domingues, N. L. C. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 41716.
- [12] Ziarati, A.; Sobhani-Nasab, A.; Rahimi-Nasrabadi, M.; Ganjali, M. R.; Badiei, A. *J. Rare Earths* **2017**, *35*, 374.
- [13] Karimian, R.; Davarpanah, S. *J. Appl. Organomet. Chem.* **2018**, *32*, 4529.
- [14] Yang, D. S.; Zhu, X.; Wei, W.; Sun, N. N.; Yuan, L.; Jiang, M.; You, J. M.; Wang, H. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 17832.
- [15] Sharma, H.; Singh, N.; Jang, D. O. *Green Chem.* **2014**, *16*, 4922.
- [16] Sharma, P.; Gupta, M.; Kant, R.; Gupta, V. K. *New J. Chem.* **2015**, *39*, 5116.
- [17] Dhopte, K. B.; Zambare, R. S.; Patwardhan, A. V.; Nemade, P. R. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 8164.
- [18] Draganov, A. B.; Wang, K.; Holmes, J.; Damera, K.; Wang, D. Z.; Dai, C. F.; Wang, B. H. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 15180.
- [19] Wade, A. R.; Pawar, H. R.; Biware, M. V.; Chikate, R. C. *Green Chem.* **2015**, *17*, 3879.
- [20] Jakhade, A. P.; Biware, M. V.; Chikate, R. C. *ACS Omega* **2017**, *2*, 7219.
- [21] Chhabra, M.; Sinha, S.; Banerjee, S.; Paira, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 213.
- [22] Senapak, W.; Saeng, R.; Jaratjaroonphong, J.; Sirion, U. *Mol. Catal.* **2018**, *458*, 97.
- [23] Nguyen, Q. T.; Thi Hang, A. H.; Ho Nguyen, T. L.; Nguyen, C. D. K.; Tran, P. H. *RSC Adv.* **2018**, *8*, 11834.
- [24] Mayo, M. S.; Yu, X. Q.; Zhou, X. Y.; Feng, X. J.; Yamamoto, Y.; Bao, M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 764.
- [25] Miao, C. X.; Hou, Q.; Wen, Y. T.; Han, F.; Li, Z.; Yang, L.; Xia, C. G. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2019**, *7*, 12008.
- [26] Liu, J.; Liu, Q.; Yi, H.; Qin, C.; Bai, Q. P.; Qi, X. T.; Lan, Y.; Lei, A. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 502.
- [27] To, T. A.; Vo, Y. H.; Nguyen, H. T. T.; Ha, P. T. M.; Doan, S. H.; Doan, T. L. H.; Li, S.; Le, H. V.; Tu, T. N.; Phan, N. T. S. *J. Catal.* **2019**, *370*, 11.
- [28] Wang, H. B.; Huang, J. M. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1975.
- [29] Penteado, F.; Vieira, M. M.; Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Santi, C.; Lenardão, E. J. *Green Chem.* **2016**, *18*, 6675.
- [30] Laha, J. K.; Patel, K. V.; Tummalapalli, K. S. S.; Dayal, N. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 10245.
- [31] Li, Z. W.; Dong, J. Y.; Chen, X. L.; Li, Q.; Zhou, Y. B.; Yin, S. F. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9392.
- [32] Nagao, I.; Ishizaka, T.; Kawanami, H. *Green Chem.* **2016**, *18*, 3494.
- [33] Ray, S.; Das, R.; Banerjee, B.; Bhaumik, A.; Mukhopadhyay, C. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 72745.
- [34] Chen, X. L.; Chen, T. Q.; Zhou, Y. B.; Han, D. Q.; Han, L. B.; Yin, S. F. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 3802.
- [35] Laha, J. K.; Tummalapalli, K. S. S.; Jethava, K. P. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 2473.
- [36] Gopalaiah, K.; Chandrudu, S. N. *RSC Adv.* **2014**, *5*, 5015.
- [37] Naresh, G.; Kant, R.; Narender, T. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3821.
- [38] Hudwekar, A. D.; Verma, P. K.; Kour, J.; Balgotra, S.; Sawant, S. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *25*, 1242.
- [39] Kazi, I.; Sekar, G. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 9743.
- [40] Ramachandran, R.; Prakash, G.; Selvamurugan, S.; Viswanathamurthi, P.; Malecki, J. G.; Ramkumar, V. *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 7889.
- [41] Lai, Y. L.; Ye, J. S.; Huang, J. M. *Chem.-Eur. J.* **2016**, *22*, 5425.
- [42] Wang, D. K.; Alberio, J.; Garcia, H.; Li, Z. H. *J. Catal.* **2017**, *349*, 156.
- [43] Shi, X. K.; Guo, J. M.; Liu, J. P.; Ye, M. D.; Xu, Q. *Chem.-Eur. J.* **2015**, *21*, 9988.
- [44] Das, K.; Mondal, A.; Srimani, D. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 10582.
- [45] Zhang, J. L.; Qiao, M. J.; Chen, L.; Dong, Y. B.; Jiao, C. K.; Liao, S. Q.; Wu, Y. J. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 2844.
- [46] He, K. H.; Tan, F. F.; Zhou, C. Z.; Zhou, G. J.; Yang, X. L.; Li, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 3080.
- [47] Wu, Y.; Yi, H.; Lei, A. W. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 1192.
- [48] Maier, A. F. G.; Tussing, S.; Schneider, T.; Flörke, U.; Qu, Z. W.; Grimme, S.; Paradies, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 12219.
- [49] Peng, B.; Nie, Y. *Chin. Sci. Technol. Terms.* **2010**, *12*, 44 (in Chinese). (彭斌, 聂永, 中国科技术语, **2010**, *12*, 44.)
- [50] Kojima, M.; Kanai, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 12224.
- [51] Hati, S.; Sen, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *9*, 1277.
- [52] Zhong, J. J.; To, W. P.; Liu, Y. G.; Lu, W.; Che, C. M. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 4883.
- [53] Nguyen, T. B.; Ermolenko, L.; Retailleau, P.; Al-Mourabit, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 13808.
- [54] Nguyen, T. B.; Ermolenko, L.; Corbin, M.; Al-Mourabit, A. *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 1157.
- [55] Pan, L.; Yu, L. T.; Wu, Z. Q.; Li, Z. K.; Xiang, H. F.; Zhou, X. G. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 27775.
- [56] Guntreddi, T.; Vanjari, R.; Singh, K. N. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 976.
- [57] Nguyen, L. A.; Ngo, Q. A.; Retailleau, P.; Nguyen, T. B. *Green Chem.* **2017**, *19*, 4289.
- [58] Ma, X. T.; Yu, L.; Su, C. L.; Yang, Y. Q.; Li, H.; Xu, Q. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1649.
- [59] Li, G. Z.; Jiang, J. J.; Zhang, F.; Xiao, F. H.; Deng, G. J. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 10024.
- [60] Jiang, J. J.; Li, G. Z.; Zhang, F.; Xie, H.; Deng, G. J. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 1622.
- [61] Huang, Y. B.; Zhou, P. Q.; Wu, W. Q.; Jiang, H. F. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 2460.
- [62] Huang, Y. B.; Yan, D. H.; Wang, X.; Zhou, P. Q.; Wu, W. Q.; Jiang, H. F. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 1742.
- [63] Xing, Q. Y.; Ma, Y. F.; Xie, H.; Xiao, F. H.; Zhang, F.; Deng, G. Z. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 1238.
- [64] Zhang, J.; Zhao, X.; Liu, P.; Sun, P. P. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*,

- 12596.
- [65] Tong, Y.; Pan, Q.; Jiang, Z. Q.; Miao, D. Z.; Shi, X. S.; Han, S. Q. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 54993.
- [66] Gan, H. F.; Miao, D. Z.; Pan, Q.; Hu, R. H.; Li, X. T.; Han, S. Q. *Chem.-Asian J.* **2016**, *11*, 1770.
- [67] Yang, Z.; Hu, R. H.; Li, X. T.; Wang, X.; Gu, R.; Han, S. Q. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 2366.
- [68] Wang, X.; Miao, D. Z.; Li, X. T.; Hu, R. H.; Yang, Z.; Gu, R.; Han, S. Q. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 5194.
- [69] Wang, X.; Li, X. T.; Hu, R. H.; Yang, Z.; Gu, R.; Ding, S.; Li, P. Y.; Han, S. Q. *Synlett* **2018**, *29*, 219.
- [70] Gao, Y. Y.; Song, Q. L.; Cheng, G. L.; Cui, X. L. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 1044.
- [71] Huang, C.; Wu, J.; Song, C. J.; Ding, R.; Qiao, Y.; Hou, H. W.; Chang, J. B.; Fan, Y. T. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 10353.
- [72] Yang, P.; Wang, R.; Wu, H.; Du, Z. Y.; Fu, Y. *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 184.
- [73] Dai, W. C.; Wang, Z. X. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 1281.
- [74] Matsushita, K.; Takise, R.; Hisada, T.; Suzuki, S.; Isshiki, R.; Itami, K.; Muto, K.; Yamaguchi, J. *Chem.-Asian J.* **2018**, *13*, 2393.
- [75] Liu, K. M.; Liao, L. Y.; Duan, X. F. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1124.
- [76] Liu, C.; Wang, Q. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5118.
- [77] Li, S.; Wan, P.; Ai, J.; Sheng, R.; Hu, Y. Z.; Hu, Y. H. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 772.
- [78] Zhou, P. X.; Shi, S.; Wang, J.; Zhang, Y. L.; Li, C. Z.; Ge, C. P. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 1942.
- [79] Yang, F. Z.; Koeller, J.; Ackermann, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 4759.
- [80] Balsane, K. E.; Gund, S. H.; Nagarkar, J. M. *Catal. Commun.* **2017**, *89*, 29.
- [81] Tran, P.; Hang, A.-H. T. *RSC Adv.* **2018**, *8*, 11127.
- [82] Ji, W.; Wang, H.; Li, C. A.; Gao, F.; An, Z. F.; Huang, L.; Wang, H.; Pan, Y.; Zhu, D. R.; Wang, J. Q.; Guo, C.; Mayoral, J. A.; Jing, S. J. *Catal.* **2019**, *378*, 270.
- [83] Ogiwara, Y.; Iino, Y.; Sakai, N. *Chem.-Eur. J.* **2019**, *25*, 6513.
- [84] Cheng, Y. N.; Peng, Q.; Fan, W. G.; Li, P. X. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5812.
- [85] Alla, S. K.; Sadhu, P.; Punniyamurthy, T. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7502.
- [86] Zhang, G. T.; Liu, C.; Yi, H.; Meng, Q. Y.; Bian, C. L.; Chen, H.; Jian, J. X.; Wu, L. Z.; Lei, A. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 9273.
- [87] Qian, X. Y.; Li, S. Q.; Song, J. S.; Xu, H. C. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 2730.
- [88] Wang, P.; Tang, S.; Lei, A. W. *Green Chem.* **2017**, *19*, 2092.
- [89] Folgueiras-Amador, A. A.; Qian, X. Y.; Xu, H. C.; Wirth, T. *Chem.-Eur. J.* **2018**, *24*, 487.
- [90] Mishra, N.; Singh, A. S.; Agrahari, A. K.; Singh, S. K.; Singh, M.; Tiwari, V. K. *ACS Comb. Sci.* **2019**, *21*, 389.
- [91] Xu, Z. M.; Li, H. X.; Young, D. J.; Zhu, D. L.; Li, H. Y.; Lang, J. P. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 237.
- [92] Zhang, X. Y.; Zeng, W. L.; Yang, Y.; Huang, H.; Liang, Y. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 876.
- [93] Duan, F. F.; Song, S. Q.; Xu, R. S. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 2737.
- [94] Yang, W. C.; Wei, K.; Sun, X.; Zhu, J.; Wu, L. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3144.
- [95] Natarajan, P.; Muskan, M.; Brar, N. K.; Kaur, J. J. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 1527.
- [96] Luo, K.; Yang, W. C.; Wei, K.; Liu, Y.; Wang, J. K.; Wu, L. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7851.
- [97] Ramachandran, R.; Prakash, G.; Selvamurugan, S.; Viswanathamurthi, P.; Malecki, J. G.; Ramkumar, V. *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 7889.
- [98] Li, S. Y.; Li, X. H.; Yuan, Q. C.; Shi, X. K.; Xu, Q. *Green Chem.* **2015**, *17*, 3260.
- [99] Rajaguru, K.; Mariappan, A.; Manjusri, R.; Muthusubramanian, S.; Bhuvanesh, N. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 86832.
- [100] Lin, W. H.; Wu, W. C.; Selvaraju, M.; Sun, C. M. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 392.

(Cheng, F.)