

醋酸碘苯促进的脱氢氧化反应合成 2-硫芳(烷)基苯酚及 10H-吩噻嗪

曹廷舒 魏向阳 罗敏 汪逸飞 潘子俊
徐程 殷国栋*

(湖北师范大学化学化工学院 污染物分析与资源化湖北省重点实验室 湖北黄石 435002)

摘要 报道了一种醋酸碘苯促进苯酚邻位 C(sp²)-H 与硫酚 S-H 之间通过氧化脱氢直接构建 C-S 键合成 2-硫芳(烷)基苯酚衍生物的新方法. 当底物为 2-氨基苯硫酚时, 则实现了缩合环化产物 10H-吩噻嗪的高效合成. 未见文献报道的新化合物均通过了 ¹H NMR、¹³C NMR、IR 和 HRMS 的表征, 其中 2-((4-溴苯基)硫代)-1,4-苯二酚(**3i**)的结构还通过了 X-ray 单晶衍射的证实. 该方法原料易得、条件温和、操作简便, 同时具有良好的原子经济性.

关键词 2-硫芳(烷)基苯酚; 10H-吩噻嗪; 脱氢氧化; C-S 键形成

PhI(OAc)₂-Promoted Dehydrogenation Oxidation for the Synthesis of 2-(Aryl/alkylthio)phenols and 10H-PhenothiazinesCao, Tingshu Wei, Xiangyang Luo, Min Wang, Yifei Pan, Zijun
Xu, Cheng Yin, Guodong*

(Hubei Key Laboratory of Pollutant Analysis and Reuse Technology, College of Chemistry and Chemical Engineering, Hubei Normal University, Huangshi, Hubei 435002)

Abstract A PhI(OAc)₂-promoted reaction for the synthesis of 2-(aryl/alkylthio)phenol derivatives has been developed, which was realized *via* dehydrogenation oxidation between *ortho*-C(sp²)-H of phenols and S-H of thiophenols for direct formation of C-S bonds. Particularly, this method was also successfully applied for the efficient construction of tricyclic 10H-phenothiazines using 2-aminothiophenols as the substrates. All the newly synthesized products were identified by means of ¹H NMR, ¹³C NMR, IR and HRMS. Besides, 2-((4-bromophenyl)thio)benzene-1,4-diol (**3i**) was further confirmed by X-ray single crystal diffraction analysis. The method has the advantages of simple and easily available starting materials, mild reaction conditions, simple operation, as well as high atom economy.

Keywords 2-(aryl/alkylthio)phenols; 10H-phenothiazines; dehydrogenation oxidation; C-S bond formation

2-硫芳(烷)基苯酚衍生物同时具有硫醚和苯酚结构单元, 该类化合物常表现出优异的生理和药物活性, 在抗病毒、抗癌、抗疟疾以及治疗心脏病和肥胖症等方面具有广泛的应用价值^[1-3]. 因此, 其合成方法受到了化学家和药物学家的广泛关注. 根据文献报道, 此类化合物传统合成的方法主要概括为以下四类: (1)过渡金属(Cu, Pd, Co, Ni)催化邻卤代苯酚与各种含硫试剂如苯硫酚^[4]、二硫代氨基甲酸酯^[5]或硫代磺酸酯^[6]等之间的直接 C-S 键交叉偶联反应; (2)铜催化卤代苯^[7]或芳基硼酸^[8]与苯硫酚、二硫醚发生连续的 Ullmann 类型 C-S 键偶联/C-H 键烷基化串联反应; (3) Lewis 酸介导苯酚与二

硫醚或 *N*-硫苯基吡咯烷酮之间的 Friedel-Crafts 硫芳(烷)基化反应^[9]; (4)环己酮^[10]或苯醌^[11]与苯硫酚、二硫醚或苯磺酸钠等含硫试剂的分子间加成芳构化反应. 很明显上述合成 2-硫芳(烷)基苯酚类化合物的方法中, 或多或少存在使用金属催化剂易导致金属残留难以除去, 反应的选择性难以控制且常伴随有对位取代副产物, 反应条件较为苛刻等问题. 因此, 建立此类化合物的合成新方法仍然具有重要的价值. 对 2-硫芳(烷)基苯酚结构进行简单分析可看出, 由苯酚邻位 C(sp²)-H 与硫酚 S-H 之间直接交叉脱氢构建 C-S 键毫无疑问是一种最为简便高效, 且具有良好原子经济性的策略. 2018 年, Zolfi-

* Corresponding author. E-mail: gdyin@hbnu.edu.cn

Received January 24, 2022; revised April 12, 2022; published online April 29, 2022.

Project supported by the Science and Technology Research Project of Educational Commission of Hubei Province (No. D20192503).

湖北省教育厅科学技术研究(No. D20192503)资助项目.

gol 课题组^[12]报道了钴催化苯酚邻位 C(sp²)-H 键活化反应用于构建 C-S 键, 该方法首先在碱性条件下将苯酚乙酰化产生酰基导向基, 随后以氯化钴作为催化剂并加入硫酚, 在 90 °C 下继续反应, 最后经酸性水解脱除酰基, 一锅三步合成了 2-硫芳基苯酚衍生物(Scheme 1a). 2021 年, 徐大振课题组^[13]建立了一例无溶剂条件下叔丁醇钾促进的苯酚与苯硫酚之间的脱氢偶联反应, 合成了单取代的 2-硫芳基苯酚以及双取代的 2,4-二硫芳基苯酚(Scheme 1b). 最近, 吴骊珠课题组^[14]报道了一例可见光催化富电子苯酚与苯硫酚的直接偶联反应, 反应能够选择性地邻位和对位发生, 生成 2-硫芳基苯酚或 4-硫芳基苯酚(Scheme 1c). 上述例证启发我们进一步探索原料简单、条件温和的苯酚邻位 C(sp²)-H 键直接硫芳(烷)基化的新方法.

苯醌单缩酮(QMAs)是有一种具有丰富反应性的有机中间体, 近年来其在合成中的应用受到了广泛关注^[15]. 目前为止, 国内外多个研究小组基于不同类型的亲核试剂, 对苯醌单缩酮烯丙位的取代反应实现了包括 C-C 键^[16]、C-Cl 键^[17]、C-P 键^[18]酚类化合物的有效合成, 然而构筑 C-S 键的例证却鲜有报道. 基于此, 本

文以简单的对位取代苯酚为原料, 在醋酸碘苯促进下生成苯醌单缩酮, 并基于中间体的捕获策略实现了苯酚与硫酚的氧化脱氢构建 C-S 键, 顺利合成了一系列 2-硫芳(烷)基苯酚衍生物. 值得注意的是, 以 2-氨基苯硫酚为底物时, 反应生成了环化产物 10*H*-吩噻嗪衍生物(Scheme 1d).

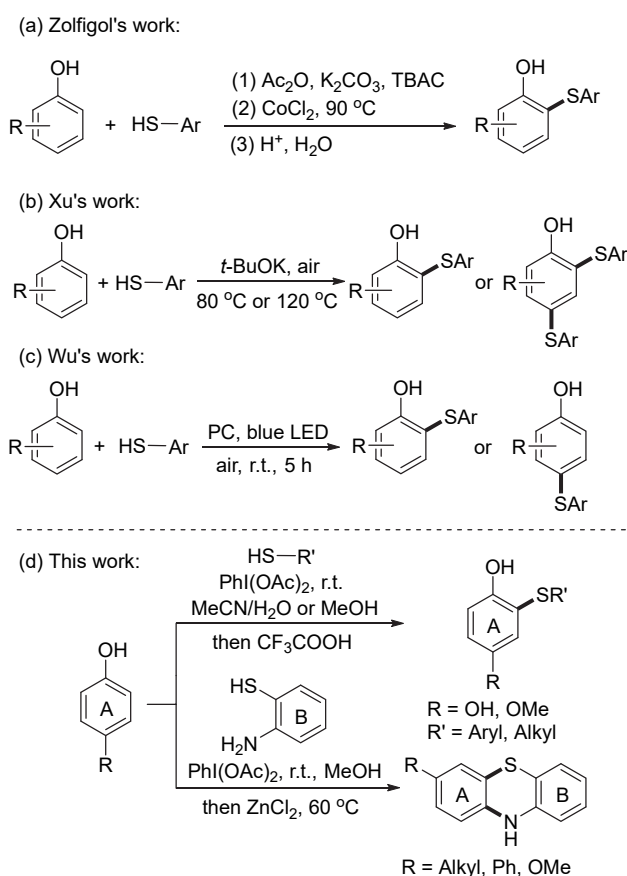
1 结果与讨论

1.1 反应条件的优化

以简单的 4-甲氧基苯酚(**1a**)和 4-甲基苯硫酚(**2a**)作为模板反应的底物, 对反应进行了条件优化, 结果如表 1 所示. 反应在以醋酸碘苯为氧化剂, 体积比为 1:1 的 MeCN/H₂O 混合溶剂中室温下进行, 未额外加入添加剂的情况下, 以 70% 的收率分离得到了 2-(硫苯基)-1,4-苯二酚(**3a**)(表 1, Entry 1). 受此初步结果的鼓舞, 接下来系统考察了反应体系的各种变量, 期望能够进一步提高收率. 首先对一些代表性的质子酸如 HCOOH, HCl, CF₃COOH, 以及路易斯酸如 FeCl₃, ZnCl₂, ZrCl₄, AgOTf, Cu(OTf)₂, I₂ 进行了筛选, 结果显示部分添加剂确实能起到提高收率的作用, 其中以三氟乙酸为反应添加剂时效果最好(表 1, Entries 2~10). 三氟乙酸的用量对反应收率也有一定影响, 当增加到 0.3 equiv. 时, 目标产物 **3a** 的收率变化不明显; 但减少其用量到 0.1 equiv. 时, 产率会有较为明显的下降(表 1, Entries 11, 12). 随后, 又研究了混合溶剂中 MeCN/H₂O 的比例对反应的影响, 无论是增加溶剂中水还是乙腈的占比, 都无法进一步提高收率(表 1, Entries 13~15). 最后, 对反应的温度进行考察, 发现升高温度会导致收率降低, 室温是最合适的反应温度(表 1, Entries 16, 17).

1.2 反应底物的拓展

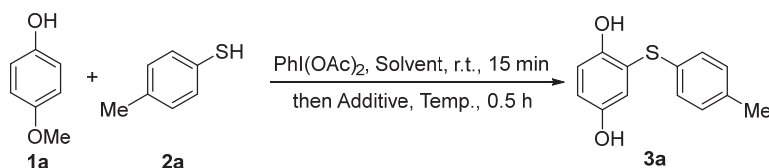
在确定了最佳反应条件之后, 对该反应的底物适用性范围进行了考察(表 2). 结果表明, 不同取代基的硫酚底物均表现出了良好的普适性. 苯硫酚芳环上连接有给电子的烷基(甲基、叔丁基)和甲氧基时, 能够以较好的产率(84%~92%)得到目标产物 **3a**~**3e**. 对于苯环上连接有吸电子卤原子(氯、溴)以及硝基的底物, 反应效果同样较为理想, 以 82%~90% 的产率得到产物 **3f**~**3j**, 其中化合物 **3i** 的结构还得到了 X-ray 单晶衍射的确证(CCDC: 2143101). 考虑到含有杂环结构单元的化合物通常具有一些独特的性质, 本文也研究了一些代表性杂环硫酚的反应情况. 从结果可以看出, 这些杂环底物都能够较好兼容, 以 68%~78% 的产率得到对应的产物 **3k**~**3m**. 而使用烷基类硫醇, 如苄硫醇、糠硫醇以及叔丁基硫醇为底物时, 反应的收率略有降低, 仍以 75%~



图式 1 苯酚与硫酚反应直接合成 2-硫芳(烷)基苯酚
Scheme 1 Direct synthesis of 2-(aryl/alkylthio)phenols from phenols and thiophenols

表 1 反应条件的优化^{a,b}

Table 1 Optimization of the reaction conditions

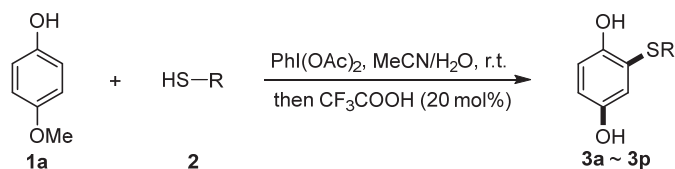


Entry	Additive (equiv.)	Solvent	Temp./°C	Yield/%
1	None	MeCN/H ₂ O (<i>V</i> : <i>V</i> =1:1)	r.t.	70
2	HCOOH (0.2)	MeCN/H ₂ O (<i>V</i> : <i>V</i> =1:1)	r.t.	64
3	HCl (0.2)	MeCN/H ₂ O (<i>V</i> : <i>V</i> =1:1)	r.t.	68
4	CF₃COOH (0.2)	MeCN/H₂O (<i>V</i>:<i>V</i>=1:1)	r.t.	92
5	FeCl ₃ (0.2)	MeCN/H ₂ O (<i>V</i> : <i>V</i> =1:1)	r.t.	86
6	ZnCl ₂ (0.2)	MeCN/H ₂ O (<i>V</i> : <i>V</i> =1:1)	r.t.	67
7	ZrCl ₄ (0.2)	MeCN/H ₂ O (<i>V</i> : <i>V</i> =1:1)	r.t.	75
8	AgOTf (0.2)	MeCN/H ₂ O (<i>V</i> : <i>V</i> =1:1)	r.t.	83
9	Cu(OTf) ₂ (0.2)	MeCN/H ₂ O (<i>V</i> : <i>V</i> =1:1)	r.t.	80
10	I ₂ (0.2)	MeCN/H ₂ O (<i>V</i> : <i>V</i> =1:1)	r.t.	42
11	CF ₃ COOH (0.3)	MeCN/H ₂ O (<i>V</i> : <i>V</i> =1:1)	r.t.	89
12	CF ₃ COOH (0.1)	MeCN/H ₂ O (<i>V</i> : <i>V</i> =1:1)	r.t.	76
13	CF ₃ COOH (0.2)	MeCN/H ₂ O (<i>V</i> : <i>V</i> =1:2)	r.t.	64
14	CF ₃ COOH (0.2)	MeCN/H ₂ O (<i>V</i> : <i>V</i> =2:1)	r.t.	62
15	CF ₃ COOH (0.2)	MeCN/H ₂ O (<i>V</i> : <i>V</i> =5:1)	r.t.	51
16	CF ₃ COOH (0.2)	MeCN/H ₂ O (<i>V</i> : <i>V</i> =1:1)	40	82
17	CF ₃ COOH (0.2)	MeCN/H ₂ O (<i>V</i> : <i>V</i> =1:1)	60	65

^a Reaction conditions: **1a** (0.5 mmol), PhI(OAc)₂ (0.55 mmol) in MeCN/H₂O (3.0 mL) at r.t. for 15 min, then **2a** (0.5 mmol) and additive were added and reacted for another 0.5 h; ^b Isolated yield.

表 2 合成 2-硫芳(烷)基-1,4-苯二酚的底物范围^{a,b}

Table 2 Substrates scope for the synthesis of 2-(aryl/alkylthio)benzene-1,4-diols



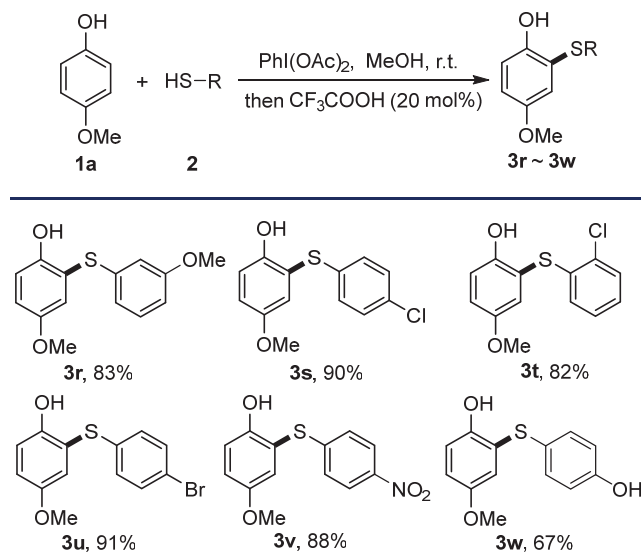
^a Reaction conditions: **1a** (0.5 mmol), PhI(OAc)₂ (0.55 mmol) in MeCN/H₂O (3.0 mL) at r.t. for 15 min, then **2** (0.5 mmol) and CF₃COOH (0.1 mmol) were added and reacted for another 0.5 h; ^b Isolated yield.

81%的产率得到产物 **3n~3p**. 我们也尝试拓展4-甲氧基苯酚的底物范围, 令人遗憾的是, 以2-氯-4-甲氧基苯酚为底物并没有得到预期的目标化合物, 而是以65%的收率分离到了氧化为对苯二醌的产物 **3q**.

另外, 将该反应的溶剂替换为甲醇后, 苯酚底物中的甲氧基官能团得以保留, 生成了4-甲氧基-2-(硫芳基)苯酚衍生物(表3). 接下来, 本文对合成4-甲氧基-2-(硫芳基)苯酚的底物普适性进行了考察, 当硫酚的苯环上连有给电子的甲氧基、吸电子的卤素(氯、溴)以及硝基时, 反应均能平稳进行, 以82%~91%的良好产率得到产物 **3r~3v**. 连接有敏感的羟基官能团时, 也能够以67%的收率得到产物 **3w**.

在拓展底物的过程中意外发现, 使用2-氨基苯硫酚作为底物时, 没有得到预期的2-((2-氨基苯基)硫代)-4-甲氧基苯酚, 而是生成了环化产物3-甲氧基-10*H*-吩噻嗪(**5a**). 鉴于吩噻嗪类衍生物在医药和新材料等领域具有广泛的应用前景^[19], 我们期望将其拓展为具有实用价值的新方法. 在对条件进行简单优化后发现, 将添加剂替换为 ZnCl_2 并升高温度至 $60\text{ }^\circ\text{C}$ 时反应效果最佳, 目标产物 **5a** 的收率达到了87%. 在此基础上, 本研究进一步对合成10*H*-吩噻嗪的底物的适用性进行了考察(表4). 当苯酚对位为甲基、异丙基、苯基、苄基以及乙酸甲酯基时, 反应均能顺利进行, 以76%~91%的产率得到产物 **5b~5f**. 对于2-氨基苯硫酚拓展的底物, 芳环上连有甲基、甲氧基或卤素(氯、溴、氟)时同样获得了满

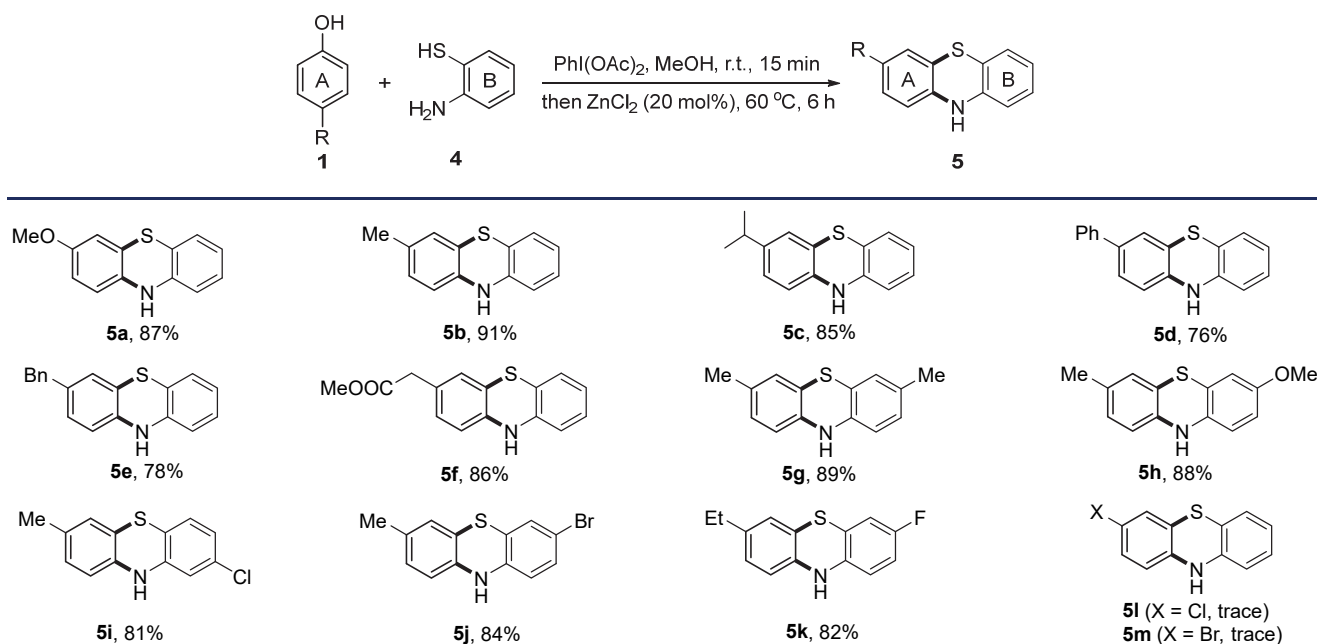
表3 合成4-甲氧基-2-(硫芳基)苯酚的底物范围^{a,b}
Table 3 Substrates scope for the synthesis of 4-methoxy-2-(aryl/alkylthio)phenols



^a Reaction conditions: **1a** (0.5 mmol), $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (0.55 mmol) in MeCN/ H_2O (3.0 mL) at r.t. for 15 min, then **2** (0.5 mmol) and CF_3COOH (0.1 mmol) was added and reacted for another 0.5 h; ^b Isolated yield.

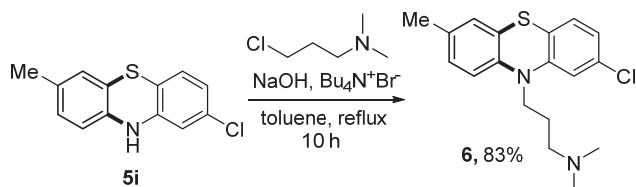
意的结果, 以81%~89%的产率得到了对应的目标化合物 **5g~5k**. 然而遗憾的是, 当苯酚对位有卤素(氯、溴)取代基时, 反应难以兼容, 未分离得到相应的目标产物. 总的来说, 该方法能够为10*H*-吩噻嗪的合成提供一条简洁有效的新途径.

表4 合成10*H*-吩噻嗪的底物范围^{a,b}
Table 4 Substrates scope for the synthesis of 10*H*-phenothiazines



^a Reaction conditions: **1** (0.5 mmol), $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (0.55 mmol) in MeOH (3.0 mL) at r.t. for 15 min, then **4** (0.5 mmol) and ZnCl_2 (0.1 mmol) were added and reacted at $60\text{ }^\circ\text{C}$ for another 6 h; ^b Isolated yield.

为了拓宽该方法的合成应用价值, 将 2-氯-7-甲基-10*H*-吩噻嗪(**5i**)和 *N,N*-二甲基-3-氯丙胺在 NaOH 的碱性条件下, 于甲苯溶剂中加热回流 10 h, 能够发生 *N*-烷基化反应, 并以 83% 的收率合成了药物分子氯丙嗪类似物 **6** (Scheme 2).



图式 2 *N*-烷基化反应合成化合物 **6**

Scheme 2 *N*-alkylation for the synthesis of compound **6**

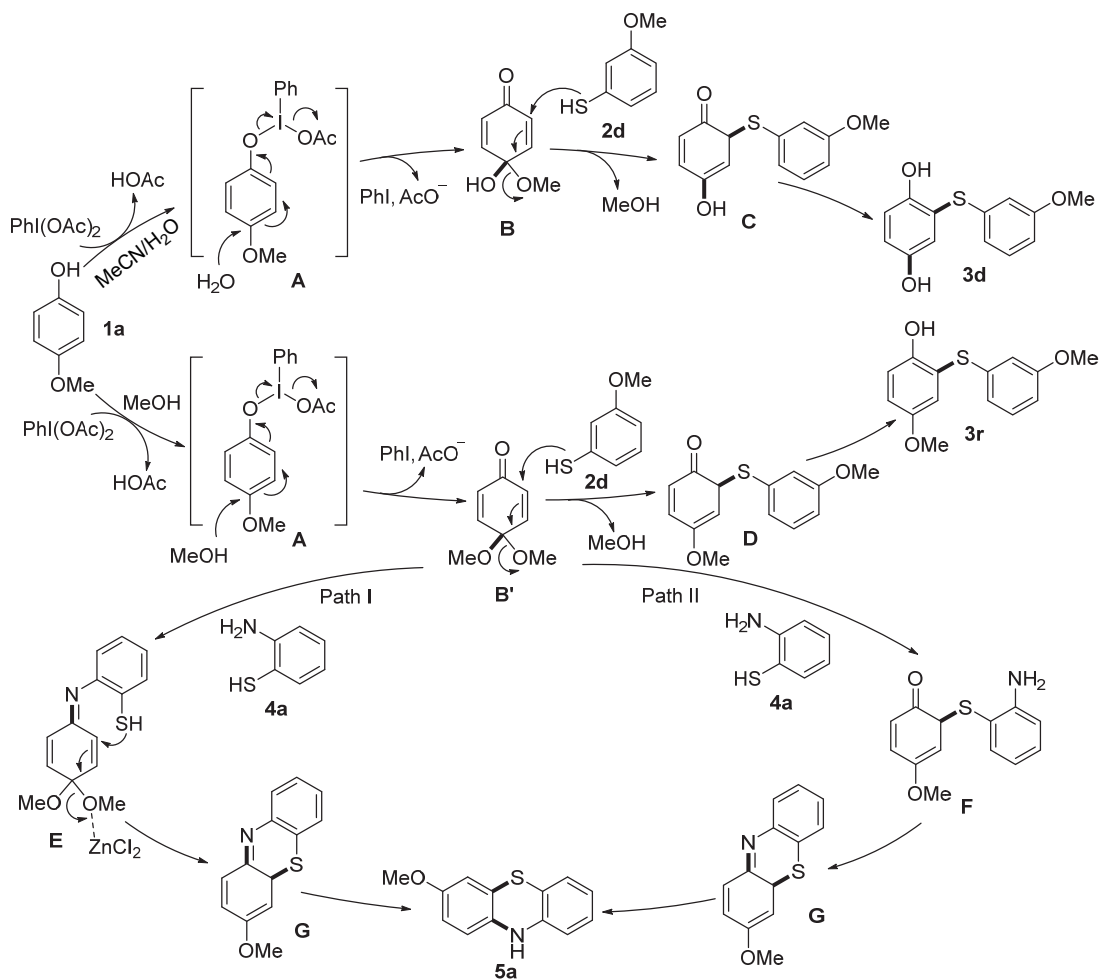
1.3 反应机理的探讨

根据相关文献的报道^[15,20], 以目标产物 **3d**, **3r** 和 **5a** 为例, 该反应可能的机理如 Scheme 3 所示. 首先, 4-甲氧基苯酚(**1a**)进攻醋酸碘苯并脱除一分子醋酸生成中间体 **A**, 当反应在 MeCN/H₂O 混合溶剂中进行时, H₂O 与

中间体 **A** 发生亲核加成, 同时消除一分子碘苯和醋酸根负离子生成对苯醌缩酮中间体 **B**. 在三氟乙酸的活化下, 3-甲氧基苯硫酚(**2d**)随后与中间体 **B** 发生烯丙位取代反应, 脱除甲氧基后生成中间体 **C**, 经异构化即得到最终目标产物 **3d**. 当反应在 MeOH 溶剂中进行时, 4-甲氧基苯酚(**1a**)会被醋酸碘苯氧化生成对苯醌单缩酮 **B'**, 后者与 **2d** 发生上述类似反应过程得到目标产物 **3r**. 而以 2-氨基苯硫酚(**4a**)为底物时, 发生环化反应生成 10*H*-吩噻嗪存在如下两种可能的路径: 一种方式是 **4a** 与 **B'** 首先通过缩合反应生成中间体 **E**, 接着发生分子内的烯丙位取代反应生成中间体 **G**, 互变异构即可得到目标产物 **5a**; 另一种可能是 **4a** 与 **B'** 先发生分子间的烯丙位取代反应生成中间体 **F**, 接着发生分子内缩合反应转化为中间体 **G**, 互变异构后也能够得到最终产物 **5a**.

2 结论

本文报道了醋酸碘苯促进苯酚邻位 C(sp²)-H 与硫酚 S-H 之间通过氧化脱氢直接构建 C-S 键的反应, 顺



图式 3 可能的反应机理

Scheme 3 Proposed reaction mechanism

利合成了一系列 2-硫芳(烷)基苯酚衍生物。值得注意的是,以 2-氨基苯硫酚为底物时,反应进一步发生缩合环化生成 10*H*-吩噻嗪类化合物。未见文献报道的新化合物均通过了核磁共振氢谱、核磁共振碳谱、红外和高分辨质谱的表征,其中化合物 **3i** 的结构还通过了 X-ray 单晶衍射的证实。该方法原料简单易得、条件温和、操作简便,且具有良好的原子经济性,为实现酚类化合物的邻位直接硫芳(烷)基化提供了一种行之有效的新途径。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

熔点采用泰克 X-4 型数字显示显微熔点仪测定,温度未经校正;¹H NMR 和 ¹³C NMR 均采用 Bruker Avance-III 300 型核磁共振仪测定(CDCl₃ 或 DMSO-*d*₆ 为溶剂, TMS 为内标);IR 采用 Nicolet 5700 型红外分光光度仪测定(KBr 压片);HRMS 采用 Thermo Scientific LTQ Orbitrap XL 型高分辨质谱仪测定;X 射线单晶衍射是通过 Bruker SMART APEX CCD 测定。其他试剂均为分析纯或化学纯,购自于国产化学试剂公司,使用前未经纯化。柱层析硅胶为 200~300 目。

3.2 实验方法

3.2.1 目标化合物 **3** 的合成

向 15 mL 的耐压管中依次加入 4-甲氧基苯酚(**1a**, 0.5 mmol), 体积比为 1:1 的 MeCN/H₂O (3 mL) 或 MeOH (3 mL), 以及 PhI(OAc)₂ (0.55 mmol), 室温反应 15 min 后,再加入硫酚(**2**, 0.5 mmol)和三氟乙酸(0.1 mmol),继续室温反应 0.5 h。薄层色谱(TLC)检测反应完全后,将反应液转至 250 mL 的分液漏斗中,用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取,合并有机相后用无水硫酸钠干燥,之后进行减压蒸馏除去溶剂,粗产品经硅胶柱层析 [*V*(石油醚):*V*(乙酸乙酯)=50:1~5:1] 分离后得到目标产物 **3**。

2-(4-甲基硫代)-1,4-苯二酚(**3a**): 黄色固体, 107 mg, 产率 92%. m.p. 60~62 °C (lit.^[11a] 63.5~64.0 °C); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.04~7.01 (m, 4H), 6.95 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 6.89 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 6.82~6.77 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 2.26 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 150.8, 149.2, 136.5, 131.6, 130.0, 127.9, 121.9, 119.1, 117.8, 116.0, 20.9; IR (KBr) ν: 2921, 1606, 1489, 1384, 1206, 1083, 1015, 904, 805, 777, 713 cm⁻¹。

2-(3-甲基硫代)-1,4-苯二酚(**3b**): 白色固体, 106 mg, 产率 91%. m.p. 100~102 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.12 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.24 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.09~7.01 (m, 3H), 6.72 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.55 (d,

J=8.4 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 2.27 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 150.2, 148.5, 138.6, 134.7, 130.6, 129.1, 127.5, 127.3, 120.4, 118.0, 116.2, 115.6, 20.8; IR (KBr) ν: 3332, 3007, 2919, 1592, 1494, 1312, 1191, 1135, 1034, 908, 776, 685 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₃H₁₃O₂S [M+H]⁺ 233.0631, found 233.0630。

2-((4-(叔丁基)苯基)硫代)-1,4-苯二酚(**3c**)^[11b]: 黄色固体, 121 mg, 产率 88%. m.p. 125~127 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.26~7.23 (m, 2H), 7.05 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.98 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 6.89 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.83~6.78 (m, 1H), 6.23 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 5.79~5.78 (m, 1H), 1.25 (s, 9H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 150.8, 149.7, 149.2, 131.7, 127.3, 126.3, 122.1, 119.2, 117.5, 116.0, 34.4, 31.2; IR (KBr) ν: 2962, 2903, 2867, 1607, 1488, 1363, 1267, 1204, 1117, 1011, 905, 822, 777, 737 cm⁻¹。

2-((3-甲氧基苯基)硫代)-1,4-苯二酚(**3d**)^[11c]: 白色固体, 104 mg, 产率 84%. m.p. 117~119 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.16 (t, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.00~6.98 (m, 1H), 6.95 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 6.89~6.84 (m, 1H), 6.72~6.67 (m, 2H), 6.64 (t, *J*=2.1 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 3.73 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 160.2, 151.4, 149.2, 136.8, 130.1, 122.3, 119.7, 119.4, 116.5, 116.2, 112.8, 111.8, 55.3; IR (KBr) ν: 3343, 2967, 2812, 1608, 1589, 1490, 1462, 1449, 1135, 1228, 1029, 991, 859 cm⁻¹。

2-((4-甲氧基苯基)硫代)-1,4-苯二酚(**3e**)^[11c]: 黄色固体, 110 mg, 产率 89%. m.p. 114~116 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.10 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.35 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.00 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 6.64 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 6.43~6.38 (m, 1H), 6.12 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 159.4, 150.3, 146.5, 135.1, 124.3, 123.0, 115.6, 115.2, 114.7, 113.5, 55.2; IR (KBr) ν: 3311, 3008, 2978, 2941, 2837, 1611, 1589, 1506, 1364, 1211, 1015, 833, 645 cm⁻¹。

2-((4-氯苯基)硫代)-1,4-苯二酚(**3f**): 白色固体, 114 mg, 产率 90%. m.p. 119~121 °C (lit.^[11a] 119.5~120.0 °C); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.25 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.42~7.36 (m, 2H), 7.22~7.16 (m, 2H), 6.75 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 6.64~6.59 (m, 1H), 6.53~6.51 (m, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 150.3, 149.2, 134.8, 131.0, 130.8, 129.1, 118.9, 118.8, 116.6, 116.5; IR (KBr) ν: 3392, 3080, 3058, 1859, 1608, 1747, 1446, 1337, 1232, 1116, 1010, 817 cm⁻¹。

2-((2-溴苯基)硫代)-1,4-苯二酚(**3g**): 白色固体, 122

mg, 产率 82%. m.p. 129~131 °C (lit.^[11a] 126.5~127.0 °C); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.33 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.62 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.26 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.09 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.87~6.66 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 150.4, 150.3, 137.7, 132.7, 128.2, 128.1, 127.0, 121.1, 120.6, 117.9, 116.9, 116.4; IR (KBr) ν: 3376, 3058, 1580, 1485, 1449, 1330, 1211, 1166, 1017, 902, 743 cm⁻¹.

2-((3-溴苯基)硫代)-1,4-苯二酚(**3h**): 白色固体, 128 mg, 产率 86%. m.p. 105~107 °C (lit.^[11a] 109~110 °C); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.30 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.38 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.29~7.23 (m, 2H), 7.19~7.16 (m, 1H), 6.82 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 6.73~6.67 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 150.3, 149.8, 139.3, 131.0, 129.9, 128.6, 127.1, 122.2, 120.0, 117.5, 117.3, 116.8; IR (KBr) ν: 3314, 1858, 1741, 1601, 1494, 1314, 1192, 1081, 989, 814, 778 cm⁻¹.

2-((4-溴苯基)硫代)-1,4-苯二酚(**3i**): 黄色固体, 126 mg, 产率 85%. m.p. 110~112 °C (lit.^[11a] 115.5~116.0 °C); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.24 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.53~7.48 (m, 2H), 7.12 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 6.77 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.66~6.61 (m, 1H), 6.56 (d, *J*=2.7 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 150.3, 149.2, 135.5, 132.0, 130.9, 119.2, 119.0, 118.5, 116.7, 116.5; IR (KBr) ν: 3383, 3055, 2926, 2496, 2047, 1859, 1608, 1491, 1473, 1337, 1231, 1084, 1005, 830 cm⁻¹.

2-((4-硝基苯基)硫代)-1,4-苯二酚(**3j**): 黄色固体, 111 mg, 产率 84%. m.p. 183~185 °C (lit.^[11f] 186~187 °C); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.40 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.12 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.21 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 6.91~6.80 (m, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 151.0, 150.4, 148.0, 144.5, 125.9, 124.0, 121.6, 119.1, 117.2, 114.1; IR (KBr) ν: 3094, 1611, 1510, 1494, 1448, 1344, 1240, 1084, 957, 859, 777, 682 cm⁻¹.

2-(苯并[d]噻唑基-2-硫代)-1,4-苯二酚(**3k**): 白色固体, 107 mg, 产率 78%. m.p. 215~217 °C (lit.^[11c] 224~226 °C); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.67 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 7.91 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.82 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.44 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.31 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.94~6.86 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 170.0, 153.6, 151.2, 150.3, 134.9, 126.2, 124.1, 122.0, 121.5, 121.1, 120.2, 117.5, 114.0; IR (KBr) ν: 3255, 2924, 1608, 1425, 1383, 1309, 1211, 1131, 1023, 1003, 859, 752, 721 cm⁻¹.

2-(吡啶基-2-硫代)-1,4-苯二酚(**3l**): 黄色固体, 75

mg, 产率 68%. m.p. 88~90 °C (lit.^[11a] 91.5~92.0 °C); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.27 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.38~8.35 (m, 1H), 7.63~7.57 (m, 1H), 7.12~7.06 (m, 1H), 6.85~6.73 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 160.3, 150.9, 150.1, 149.1, 136.9, 121.9, 120.2, 119.7, 118.4, 117.0, 115.3; IR (KBr) ν: 2924, 1628, 1452, 1419, 1356, 1219, 1129, 1085, 909, 863 cm⁻¹.

2-(嘧啶基-2-硫代)-1,4-苯二酚(**3m**): 黄色固体, 84 mg, 产率 76%. m.p. 195~197 °C (lit.^[11c] 202~204 °C); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.12 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.56 (d, *J*=4.8 Hz, 2H), 7.18 (t, *J*=4.8 Hz, 1H), 6.84 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 6.79~6.69 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 171.3, 157.7, 151.1, 149.8, 122.5, 118.2, 117.4, 116.6, 114.5; IR (KBr) ν: 2923, 1578, 1487, 1403, 1385, 1311, 1196, 1082, 885, 830 cm⁻¹.

2-(苄基硫代)-1,4-苯二酚(**3n**): 黄色固体, 92 mg, 产率 79%. m.p. 127~129 °C (lit.^[11d] 132~133 °C); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.28~7.22 (m, 3H), 7.12~7.08 (m, 2H), 6.83~6.79 (m, 1H), 6.77~6.72 (m, 2H), 6.13 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 3.85 (s, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 151.1, 148.7, 137.5, 128.8, 128.5, 127.4, 121.9, 118.6, 118.5, 115.3, 41.2; IR (KBr) ν: 3058, 3030, 2923, 1624, 1597, 1445, 1336, 1208, 1026, 988, 865 cm⁻¹.

2-((呋喃基-2-甲基)硫代)-1,4-苯二酚(**3o**): 黄色固体, 83 mg, 产率 75%. m.p. 107~109 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.06 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.56~7.54 (m, 1H), 6.65~6.61 (m, 2H), 6.48~6.43 (m, 1H), 6.36~6.33 (m, 1H), 6.20 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 151.1, 150.0, 147.9, 142.3, 121.4, 116.2, 115.6, 113.9, 110.6, 107.7, 28.0; IR (KBr) ν: 2926, 1603, 1487, 1445, 1330, 1206, 1150, 1011, 935, 868, 777, 739, 705, 597, 523 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₁H₁₁O₃S [M+H]⁺ 223.0423, found 223.0427.

2-(叔丁基硫代)-1,4-苯二酚(**3p**): 黄色固体, 80 mg, 产率 81%. m.p. 93~95 °C (lit.^[11d] 97~98 °C); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 6.95~6.93 (m, 1H), 6.90 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 6.85~6.80 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 1.31 (s, 9H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 152.2, 148.3, 123.8, 119.1, 117.1, 114.9, 48.2, 30.8; IR (KBr) ν: 2962, 1606, 1487, 1365, 1210, 1159, 904, 873 cm⁻¹.

2-氯-6-((4-甲氧基苯基)硫代)-2,5-环己二烯-1,4-二酮(**3q**): 黄色固体, 94 mg, 产率 67%. m.p. 122~124 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.52~7.46 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.18~7.12 (m, 2H), 5.73 (s, 1H), 3.84 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 181.8, 176.0,

161.2, 154.9, 143.8, 136.9, 133.4, 124.3, 116.2, 116.1, 55.4; IR (KBr) ν : 3297, 2963, 1910, 1655, 1562, 1479, 1319, 1212, 1174, 1018, 885, 809 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClO}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 281.0034, found 281.0031.

4-甲氧基-2-((3-甲氧基苯基)硫代)苯酚(**3r**): 白色固体, 109 mg, 产率 83%. m.p. 100~102 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.18 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.95~6.89 (m, 2H), 6.80~6.75 (m, 1H), 6.72 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.65~6.60 (m, 1H), 6.53 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.71 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 159.8, 151.0, 149.8, 134.7, 130.0, 125.2, 124.3, 117.7, 117.0, 114.4, 113.4, 112.1, 56.5, 55.2; IR (KBr) ν : 2938, 2834, 1589, 1489, 1427, 1313, 1246, 1181, 1060, 1040, 904, 859 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 263.0736, found 263.0736.

2-((4-氯苯基)硫代)-4-甲氧基苯酚(**3s**): 黄色固体, 120 mg, 产率 90%. m.p. 109~111 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.12 (s, 1H), 7.44 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.72~6.67 (m, 1H), 6.47 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 151.5, 150.1, 133.1, 132.5, 132.0, 129.4, 122.8, 117.6, 115.1, 113.0, 56.3; IR (KBr) ν : 2938, 2835, 2317, 1747, 1602, 1491, 1277, 1216, 1093, 1012, 816 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClO}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 267.0241, found 267.0246.

2-((2-氯苯基)硫代)-4-甲氧基苯酚(**3t**): 黄色固体, 109 mg, 产率 82%. m.p. 127~129 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.25 (s, 1H), 7.56~7.49 (m, 1H), 7.30~7.23 (m, 2H), 7.04~6.96 (m, 2H), 6.85~6.80 (m, 1H), 6.63~6.61 (m, 1H), 3.72 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 151.7, 151.1, 134.2, 132.7, 130.4, 129.8, 128.0, 127.9, 120.0, 119.4, 116.4, 113.2, 56.3; IR (KBr) ν : 3388, 2939, 2835, 2015, 1575, 1491, 1432, 1276, 1215, 1142, 1023, 905 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClO}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 267.0241, found 267.0241.

2-((4-溴苯基)硫代)-4-甲氧基苯酚(**3u**): 黄色固体, 142 mg, 产率 91%. m.p. 118~120 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.13 (s, 1H), 7.56 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.74~6.68 (m, 1H), 6.50 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 151.5, 150.1, 133.8, 132.6, 132.3, 122.5, 120.3, 117.8, 115.2, 113.0, 56.3; IR (KBr) ν : 2930, 1575, 1491, 1451, 1432, 1276, 1216, 1061, 1023, 905, 800, 747 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrO}_2\text{S}$

$[\text{M}]^+$ 309.9658, found 309.9653.

2-((4-硝基苯基)硫代)-4-甲氧基苯酚(**3v**): 黄色固体, 122 mg, 产率 88%. m.p. 131~133 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.35 (s, 1H), 8.12 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.95~6.89 (m, 2H), 3.69 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 152.2, 151.6, 147.2, 144.7, 126.4, 124.0, 121.9, 118.3, 117.0, 113.7, 56.3; IR (KBr) ν : 3386, 3012, 2951, 2007, 1591, 1506, 1445, 1333, 1216, 1089, 856 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 278.0482, found 278.0484.

2-((4-羟基苯基)硫代)-4-甲氧基苯酚(**3w**): 黄色固体, 83 mg, 产率 67%. m.p. 134~136 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.12~7.06 (m, 2H), 7.01~6.99 (m, 1H), 6.96 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.91~6.87 (m, 1H), 6.75~6.71 (m, 2H), 6.17 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 3.75 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 154.9, 153.3, 150.6, 130.5, 125.7, 119.8, 118.8, 117.9, 116.4, 115.9, 55.9; IR (KBr) ν : 2935, 2834, 1599, 1492, 1438, 1256, 1212, 1170, 1052, 1032, 826, 769 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 249.0580, found 249.0579.

3.2.2 目标化合物 **5** 的合成

向 15 mL 耐压管中依次加入 4-取代苯酚(**1**, 0.5 mmol), MeOH (3 mL), 以及 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (0.55 mmol), 室温反应 15 min 后, 再加入 2-氨基苯硫酚(**2**, 0.5 mmol)和氯化锌(0.1 mmol), 在 60 $^{\circ}\text{C}$ 下继续反应 6 h. TLC 检测反应完全后, 将反应液转至 250 mL 的分液漏斗中, 用乙酸乙酯(20 mL $\times$ 3)萃取, 合并有机相后用无水硫酸钠干燥, 之后进行减压蒸馏除去溶剂, 粗产品经硅胶柱层析 [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=50:1~5:1]分离后得到目标产物 **5**.

3-甲氧基-10*H*-吩噻嗪(**5a**): 棕色固体, 100 mg, 产率 87%. m.p. 163~165 $^{\circ}\text{C}$ (lit.^[19a] 159~160 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.40 (s, 1H), 7.02~6.90 (m, 2H), 6.76~6.62 (m, 4H), 6.59 (t, $J=2.4$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 154.6, 142.8, 135.6, 127.5, 126.2, 121.3, 117.6, 115.8, 115.0, 114.2, 113.1, 111.6, 55.4; IR (KBr) ν : 3365, 1646, 1500, 1473, 1317, 1229, 1027, 852, 815, 741 cm^{-1} .

3-甲基-10*H*-吩噻嗪(**5b**): 白色固体, 97 mg, 产率 91%. m.p. 169~171 $^{\circ}\text{C}$ (lit.^[19a] 169~170 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.47 (s, 1H), 7.00~6.94 (m, 1H), 6.92~6.88 (m, 1H), 6.81~6.65 (m, 4H), 6.59 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 2.13 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 142.4, 139.6, 130.7, 128.0, 127.5, 126.5, 126.2, 121.5,

116.3, 116.2, 114.3, 20.0; IR (KBr) ν : 3326, 2921, 2851, 1605, 1475, 1309, 1264, 1140, 1033, 925, 806 cm^{-1} .

3-异丙基-10*H*-吩噻嗪(**5c**)^[19c]: 黄色固体, 103 mg, 产率 85%. m.p. 187~189 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.49 (s, 1H), 7.01~6.84 (m, 3H), 6.79~6.61 (m, 4H), 2.76~2.66 (m, 1H), 1.12 (d, $J=6.9$ Hz, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 142.4, 142.0, 139.9, 127.4, 126.2, 125.3, 124.0, 121.5, 116.3, 116.2, 114.3, 114.2, 32.5, 23.9; IR (KBr) ν : 2955, 2865, 1607, 1477, 1431, 1393, 1309, 1245, 1106, 1033, 923, 815, 741 cm^{-1} .

3-苄基-10*H*-吩噻嗪(**5d**): 黄色固体, 105 mg, 产率 76%. m.p. 219~221 °C (lit.^[19b] 216~218 °C); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.72 (s, 1H), 7.57 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.33~7.22 (m, 3H), 7.04~6.92 (m, 2H), 6.78~6.69 (m, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 141.7, 141.4, 139.1, 133.7, 128.8, 127.6, 126.8, 126.3, 125.9, 125.7, 124.1, 121.9, 117.0, 116.1, 114.7, 114.5; IR (KBr) ν : 3360, 1601, 1488, 1423, 1293, 1027, 819, 749 cm^{-1} .

3-苣基-10*H*-吩噻嗪(**5e**)^[19c]: 白色固体, 113 mg, 产率 78%. m.p. 154~156 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.52 (s, 1H), 7.27 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.20~7.14 (m, 3H), 6.97 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.91~6.83 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.75~6.59 (m, 3H), 3.75 (s, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 142.2, 141.4, 140.1, 134.8, 128.5, 128.4, 127.8, 127.5, 126.3, 126.2, 125.9, 121.6, 116.3, 116.1, 114.4, 114.3, 40.0; IR (KBr) ν : 3057, 2901, 1601, 1492, 1390, 1259, 1073, 945, 835, 748, 713 cm^{-1} .

3-乙酸甲酯基-10*H*-吩噻嗪(**5f**): 白色固体, 117 mg, 产率 86%. m.p. 140~142 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.58 (s, 1H), 6.99 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.93~6.85 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.75 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.70~6.61 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.50 (s, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 171.7, 142.0, 140.8, 128.5, 127.7, 127.5, 127.0, 126.2, 121.7, 116.3, 116.1, 114.4, 114.2, 51.6, 38.7; IR (KBr) ν : 3228, 2952, 1721, 1606, 1476, 1255, 1174, 1015, 890, 751, 654 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₁₄NO₂S [M+H]⁺ 272.0740, found 272.0729.

3,7-二甲基-10*H*-吩噻嗪(**5g**): 棕色固体, 101 mg, 产率 89%. m.p. 211~213 °C (lit.^[19a] 216~218 °C); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.31 (s, 1H), 6.77 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 6.72 (s, 2H), 6.56 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 2.12 (s, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 139.8, 130.2, 127.8, 126.4, 116.1, 114.1, 19.9; IR (KBr) ν : 2254, 2128,

1652, 1479, 1384, 1297, 1026, 1002, 826 cm^{-1} .

3-甲氧基-7-甲基-10*H*-吩噻嗪(**5h**): 棕色固体, 107 mg, 产率 88%. m.p. 192~194 °C (lit.^[19a] 190~191 °C); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.22 (s, 1H), 6.80~6.73 (m, 2H), 6.94~6.55 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 154.3, 140.2, 135.8, 130.1, 127.9, 126.4, 117.4, 115.6, 114.8, 114.0, 113.0, 111.5, 55.3, 19.9; IR (KBr) ν : 3343, 2918, 1853, 1613, 1479, 1402, 1312, 1226, 1181, 1055, 927, 812 cm^{-1} .

2-氯-7-甲基-10*H*-吩噻嗪(**5i**): 白色固体, 100 mg, 产率 81%. m.p. 223~225 °C (lit.^[19a] 225~226 °C); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.63 (s, 1H), 6.91 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.83~6.74 (m, 3H), 6.67 (s, 1H), 6.56 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 2.13 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 143.7, 138.5, 131.7, 131.3, 128.2, 127.4, 126.6, 120.9, 115.8, 115.4, 114.5, 113.5, 19.9; IR (KBr) ν : 3378, 1573, 1473, 1397, 1307, 1242, 1094, 883 cm^{-1} .

3-溴-7-甲基-10*H*-吩噻嗪(**5j**)^[19d]: 白色固体, 123 mg, 产率 84%. m.p. 168~170 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.59 (s, 1H), 7.14~7.08 (m, 2H), 6.80 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.60~6.55 (m, 2H), 2.12 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 141.7, 138.9, 131.0, 129.9, 128.2, 127.9, 126.5, 118.8, 115.6, 115.4, 114.4, 111.9, 19.9; IR (KBr) ν : 3327, 2915, 1603, 1467, 1396, 1292, 1240, 1083, 881, 810, 734 cm^{-1} .

3-乙基-7-氟-10*H*-吩噻嗪(**5k**): 棕色固体, 101 mg, 产率 82%. m.p. 93~95 °C (lit.^[19d] 87~90 °C); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.48 (s, 1H), 6.89~6.77 (m, 4H), 6.69~6.64 (m, 1H), 6.61 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 2.47~2.38 (m, 2H), 1.10 (t, $J=7.8$ Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 157.3 (d, $J_{\text{C-F}}=236.3$ Hz), 139.9, 138.9 (d, $J_{\text{C-F}}=2.3$ Hz), 137.4, 127.1, 125.4, 118.2 (d, $J_{\text{C-F}}=9.0$ Hz), 115.2, 114.8 (d, $J_{\text{C-F}}=8.3$ Hz), 114.3, 113.8 (d, $J_{\text{C-F}}=22.5$ Hz), 112.9 (d, $J_{\text{C-F}}=25.5$ Hz), 27.2, 15.7; IR (KBr) ν : 3345, 2971, 1608, 1481, 1407, 1300, 1198, 1122, 913, 866 cm^{-1} .

3.2.3 目标化合物 **6** 的合成

向 25 mL 圆底烧瓶中依次加入 2-氯-7-甲基-10*H*-吩噻嗪(**5i**, 0.5 mmol), NaOH (3.0 mmol), 四丁基溴化铵 (0.05 mmol) 以及甲苯 (5 mL), 在回流下滴加含 *N,N*-二甲基-3-氯丙胺 (1.2 mmol) 的甲苯溶液, 继续反应 10 h. TLC 检测反应完全后, 将反应液转至 250 mL 的分液漏斗中, 用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相后用无水硫酸钠干燥, 之后进行减压蒸馏除去溶剂, 粗产品经硅胶柱层析 [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=2:1] 分离后得到目标

产物 3-(2-氯-7-甲基-10H-吩噻嗪-10-基)-N,N-二甲基丙-1-胺(**6**), 棕色固体, 138 mg, 产率 83%. m.p. 178 ~ 180 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.99~6.91 (m, 3H), 6.84~6.81 (m, 2H), 6.76~6.72 (m, 1H), 3.81 (t, J =6.9 Hz, 2H), 2.36 (t, J =6.9 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.19 (s, 6H), 1.94~1.84 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 146.7, 141.8, 133.0, 132.3, 127.8, 127.7, 124.5, 123.3, 121.8, 115.5, 115.4, 56.9, 45.5, 45.3, 25.0, 20.2; IR (KBr) ν : 3470, 2940, 2760, 1620, 1500, 1470, 1250, 1040, 927, 811, 730 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClN}_2\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 333.1187, found 333.1182.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **3a**~**3w**, **5a**~**5k** 和 **6** 的 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 图谱, **3i** 的晶体结构数据. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Smith, G.; Mikkelsen, G.; Eskildsen, J.; Bundgaard, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3981.
- [2] Amorati, R.; Valgimigli, L.; Panzella, L.; Napolitano, A.; d'Ischia, M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9857.
- [3] (a) García, A. M.; Brea, J.; Morales-García, J. A.; Perez, D. I.; González, A.; Alonso-Gil, S.; Gracia-Rubio, I.; Ros-Simó, C.; Conde, S.; Cadavid, M. I.; Loza, M. I.; Perez-Castillo, A.; Valverde, O.; Martínez, A.; Gil, C. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 8590.
(b) Dumas, J.; Brittelli, D.; Chen, J.; Dixon, B.; Hatoum-Mokdad, H.; König, G.; Sibley, R.; Witowsky, J.; Wong, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2531.
- [4] (a) Guzmán-Percástegui, E.; Hernández, D. J.; Castillo, I. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 3111.
(b) Fernández-Rodríguez, M. A.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1663.
(c) Lan, M. T.; Wu, W. Y.; Huang, S. H.; Luo, K. L.; Tsai, F. Y. *RSC Adv.* **2011**, *1*, 1751.
(d) Xu, X. B.; Liu, J.; Zhang, J. J.; Wang, Y. W.; Peng, Y. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 550.
(e) Liu, Y.; Huang, B.; Cao, X.; Wu, D.; Wan, J. P. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 37733.
- [5] Liu, X.; Cao, Q.; Xu, W.; Zeng, M. T.; Dong, Z. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 5795.
- [6] Yoshida, S.; Sugimura, Y.; Hazama, Y.; Nishiyama, Y.; Yano, T.; Shimizu, S.; Hosoya, T. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 16613.
- [7] (a) Xu, R.; Wan, J. P.; Mao, H.; Pan, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15531.
(b) Wang, D.; Yu, X.; Wang, L.; Yao, W.; Xu, Z.; Wan, H. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 5211.
- [8] (a) Wang, D.; Yu, X.; Yao, W.; Hu, W.; Ge, C.; Shi, X. *Chem.-Eur. J.* **2016**, *22*, 5543.
(b) Wang, L.; Xie, Y. B.; Huang, N. Y.; Zhang, N. N.; Li, D. J.; Hu, Y. L.; Liu, M. G.; Li, D. S. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 779.
- [9] (a) Prasad, C. D.; Balkrishna, S. J.; Kumar, A.; Bhakuni, B. S.; Shrimali, K.; Biswas, S.; Kumar, S. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1434.
(b) Komeyama, K.; Aihara, K.; Kashihara, T.; Takaki, K. *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 1254.
- [10] (a) Liao, Y.; Jiang, P.; Chen, S.; Qi, H.; Deng, G. *J. Green Chem.* **2013**, *15*, 3302.
(b) Ge, W.; Zhu, X.; Wei, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3014.
(c) Lin, Y. M.; Lu, G. P.; Wang, G. X.; Yi, W. B. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 4100.
- [11] (a) Kamimura, A.; Nokubi, T.; Watanabe, R.; Ishikawa, M.; Nasu, K.; Uno, H.; Sumimoto, M. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1068.
(b) Kamimura, A.; Nokubi, T.; Nasu, K.; Takechi, Y.; Ishihara, Y.; Kato, K.; Noguchi, S.; Watanabe, M.; Shirai, M.; Sumimoto, M.; Uno, H. *Chem. Lett.* **2012**, *41*, 950.
(c) Kokorekin, V. A.; Solomatin, Y. A.; Gening, M. L.; Petrosyan, V. A. *Mendeleev Commun.* **2017**, *27*, 586.
(d) Farzaliev, V. M.; Allakhverdiev, M. A.; Shamkhalova, S. A.; Rzaeva, I. A. *Russ. J. Appl. Chem.* **2004**, *77*, 783.
(e) Carreño, M. C.; García Ruano, J. L.; Urbano, A.; Remor, C. Z.; Arroyo, Y. J. *Org. Chem.* **2000**, *65*, 453.
(f) Mbiya, W.; Chipinda, I.; Siegel, P. D.; Mhike, M.; Simoyi, R. H. *Chem. Res. Toxicol.* **2013**, *26*, 112.
- [12] Rostami, A.; Khakyzadeh, V.; Zolfigol, M. A.; Rostami, A. *Mol. Catal.* **2018**, *452*, 260.
- [13] Han, D. Y.; Liu, X. P.; Li, R. P.; Xu, D. Z. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 10166.
- [14] Liang, G.; Wang, J. H.; Lei, T.; Cheng, Y. Y.; Zhou, C.; Chen, Y. J.; Ye, C.; Chen, B.; Tung, C. H.; Wu, L. Z. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 8082.
- [15] (a) Kamitanaka, T.; Morimoto, K.; Dohi, T.; Kita, Y. *Synlett* **2019**, *30*, 1125.
(b) Chandra, G.; Patel, S. *ChemistrySelect* **2020**, *5*, 12885.
(c) Taneja, N.; Peddinti, R. K. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 3958.
- [16] (a) Kamitanaka, T.; Morimoto, K.; Tsuboshima, K.; Koseki, D.; Takamuro, H.; Dohi, T.; Kita, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 15535.
(b) Gao, H.; Xu, Q. L.; Keene, C.; Yousufuddin, M.; Ess, D. H.; Kirti, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 566.
(c) Sharma, S.; Parumala, S. K. R.; Peddinti, R. K. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 9367.
- [17] Yin, Z.; Zhang, J.; Wu, J.; Green, R.; Li, S.; Zheng, S. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 2854.
- [18] (a) Shen, R.; Zhang, M.; Xiao, J.; Dong, C.; Han, L. B. *Green Chem.* **2018**, *20*, 5111.
(b) Zhang, M.; Jia, X.; Zhu, H.; Fang, X.; Ji, C.; Zhao, S.; Han, L. B.; Shen, R. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 2972.
- [19] (a) Huang, M.; Huang, D.; Zhu, X.; Wan, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 4835.
(b) Lin, Y. M.; Lu, G. P.; Wang, R. K.; Yi, W. B. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6424.
(c) Zhang, L.; Wang, H.; Yang, B.; Fan, R. *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 1055.
(d) Gautam, N.; Yadav, A.; Khandelwal, N.; Gautam, D. C. *J. Chem. Sci.* **2014**, *126*, 197.
(e) Greiner, I.; Sypaseuth, F. D.; Grun, A.; Karsai, E.; Keglevich, G. *Lett. Org. Chem.* **2009**, *6*, 529.
- [20] (a) Tan, L.; Liu, W.; Huang, M.; Yu, M. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 817 (in Chinese).
(谭丽泉, 刘卫兵, 黄敏, 余梅, 有机化学, **2014**, *34*, 817.)
(b) Zhao, G. H.; Li, B. Q.; Wang, S. S.; Liu, M.; Chen, Y.; Wang, B. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 9367.
(c) Jacob, A.; Roy, T.; Kaicharla, T.; Bijju, A. T. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11269.
(d) Liu, L.; Tan, C.; Fan, R.; Wang, Z.; Du, H.; Xu, K.; Tan, J. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 252.
(e) Zhang, H.; Wang, H.; Jiang, Y.; Cao, F.; Gao, W.; Zhu, L.; Yang, Y.; Wang, X.; Wang, Y.; Chen, J.; Feng, Y.; Deng, X.; Lu, Y.; Hu, X.; Li, X.; Zhang, J.; Shi, T.; Wang, Z. *Chem.-Eur. J.* **2020**, *26*, 17289.
(f) Yan, Y.; Cui, C.; Li, Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, *38*, 2501 (in Chinese).
(闫溢哲, 崔畅, 李政, 有机化学, **2018**, *38*, 2501.)

(Cheng, F.)