

水促进下杂芳基硫醚的绿色合成

马献涛* 闫晓雨 朱影影 牛双林 王喻璇 袁超

(信阳师范学院化学化工学院 信阳市绿色催化和合成重点实验室 信阳 464000)

摘要 杂芳基硫醚是一类重要的生物活性分子, 展示出良好的抗菌、抗炎和抗癌活性. 发展了一种无碱条件下水相中杂芳基硫醚的绿色合成新方法. 以卤代烃和杂芳基硫酚为原料, 在室温条件下反应 0.5 h, 即可以高达 97% 的收率得到预期的杂芳基硫醚产物, 该方法具有操作简单、条件温和、副产物少、绿色高效、底物范围宽泛等优点, 并且可以实现克级制备, 展示出良好的实用价值. 机理研究表明巯基吡啶和硫代吡啶酮的互变异构以及水的氢键和疏水作用对反应的发生起到了至关重要的作用.

关键词 杂芳基硫醚; 水相; 无碱; 温和条件

Water-Promoted Green Synthesis of Heteroaryl Thioether

Ma, Xiantao* Yan, Xiaoyu Zhu, Yingying Niu, Shuanglin
Wang, Yuxuan Yuan, Chao

(^a Green Catalysis & Synthesis Key Laboratory of Xinyang City, College of Chemistry and Chemical Engineering, Xinyang Normal University, Xinyang 464000)

Abstract Heteroaryl thioethers are a class of important bioactive molecules, which exhibit good antibacterial, anti-inflammatory and anticancer activities. In this paper, a new, base-free and green synthesis of heteroaryl thioether in water media is developed. The reaction using alkyl halides and heteroaryl thiols as the starting materials can proceed well at room temperature for 0.5 h, affording the target thioether products in high yields. Compared with the available literature reports, this new method has the advantages of simple operation, mild conditions, less by-product, greenness and high efficiency, broad range of substrates, and *etc.* Moreover, the reaction can easily be scaled up in gram scale, also showing the good practical value of this new method. Mechanism studies suggested that both the tautomerism of mercaptopyridine to thiopyridone and the hydrogen bond and hydrophobic interaction of water played crucial roles in the reaction.

Keywords heteroaryl thioether; water media; base-free; mild conditions

杂芳基硫醚是一种重要的杂原子化合物, 广泛存在于天然产物、药物活性分子中, 表现出良好的抗菌、抗炎和抗癌活性^[1-4]. 因此, 近年来杂芳基硫醚的合成受到了化学家们的广泛关注. 目前, 已发展了亲核取代反应^[5]、过渡金属催化的偶联反应^[6-7]、硫转移反应^[8]等诸多合成杂芳基硫醚的方法, 其中, 卤代烃和硫醇(酚)的亲核取代反应因具有所采用的试剂廉价易得、实验操作简单、反应结果稳定高效等诸多优点被广泛应用于实验室制备及工业化生产, 但是亲核取代反应一般需化学计量的碱且需在乙腈、四氢呋喃等高毒、易燃的有机溶剂

中才能顺利发生^[9-11] (Scheme 1A). 因此, 发展更加简单高效的亲核取代反应新方法将具有重要的应用价值.

随着绿色有机合成的发展, 开发无催化、无添加剂, 使用绿色溶剂的合成新方法成为研究的热点^[12-15]. 与有机溶剂相比, 水具有成本低廉、无毒无害且不易燃等特性, 同时研究表明利用水的氢键作用、疏水效应等可以加速反应, 改变反应进程, 起到巧妙的作用, 因此, 开展水相合成研究具有重要的理论与实用价值^[16-17].

本课题组长期致力于水相有机合成及硫醚的绿色合成研究^[18-23], 意外地发现卤代烃和杂芳基硫酚在水相

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

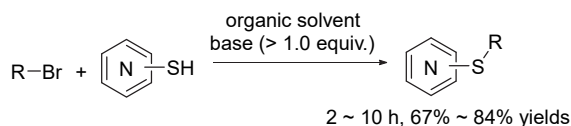
Received November 2, 2022; revised January 2, 2023; published online January 11, 2023.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 22101243), the Nanhu Scholars Program for Young Scholars of Xinyang Normal University, the Training Program of Innovation and Entrepreneurship Plan for College Students in Henan Province (No. 202210477010) and the Research and Innovation Projects for College Students of Xinyang Normal University (No. 2022-DXS-089).

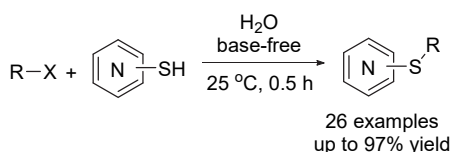
国家自然科学基金(No. 22101243)、信阳师范学院南湖学者青年计划、河南省大学生创新创业计划训练计划(No. 202210477010)和信阳师范学院大学生科研基金(No. 2022-DXS-089)资助项目.

中、不添加碱的条件下, 室温下反应 0.5 h, 即可以以高达 97% 的收率得到杂芳基硫醚产物(Scheme 1B). 与文献中碱促进下的亲核取代方法相比, 避免了化学计量碱和有机溶剂的使用, 反应更加清洁高效^[24-25], 并且该反应可以很方便地实现克级制备, 具有较高的应用价值.

(A) Common base-promoted synthesis of heteroaryl thioether



(B) This work: water-promoted base-free synthesis of heteroaryl thioether



图式 1 通过卤代烃和杂芳基硫酚合成杂芳基硫醚的的报道
Scheme 1 Reports on the synthesis of heteroaryl thioether from alkyl halide and heteroaryl thiol

1 结果与讨论

以苄溴(**1a**)与 2-巯基吡啶(**2a**)作为模板反应对反应条件进行了优化. 如表 1 所示, 当以水作为溶剂时, 在室温下反应 0.5 h, 可以 93% 分离收率得到预期产物 **3aa**(表 1, Entry 1). 当采用极性较小的有机溶剂, 如甲苯、氯仿、乙酸乙酯、四氢呋喃等, 反应不能发生, 当采用极性较大的有机溶剂, 如乙醇、乙腈、*N,N*-二甲基甲酰胺、二甲基亚砜等, 可以以较高的收率得到预期产物 **3aa**, 表明溶剂的极性在反应中起到了至关重要的作用(Entries 2~9). 鉴于水具有成本低廉、无毒无害且不易燃等特性, 仍采用水作为反应溶剂. 对照实验表明, 向反应体系中加入化学计量的碱, 也不能有效地提高反应的收率, 表明碱并不是该反应的必须因素(Entry 10). 与文献报道的碱促进下杂芳基硫醚合成的方法相比, 该方法无需使用有机溶剂、无需化学计量的碱, 副产物更少, 反应也更加高效(Entry 11)^[9-11]. 最后, 对卤代烃的离去基团进行考察, 发现使用苄氯代替苄溴时, 只能以 39% 的收率得到预期产物 **3aa**, 这与亲核取代反应的规律相符(Entry 12).

将以上优化的反应条件(表 1, Entry 1)用于各种卤代烃与 2-巯基吡啶(**2a**)的直接取代反应, 结果如表 2 所示. 当苯环上带有 NO₂、CN、F、I 等多种类型的取代基时, 均可以顺利地与 2-巯基吡啶发生反应, 以较高收率得到预期产物 **3aa**~**3ae**(表 2, Entries 1~5). 同样地, 脂肪链卤代烃, 如碘甲烷、正溴丁烷、正溴己烷、正溴辛烷、

表 1 水促进下合成 2-吡啶苄基硫醚的条件筛选^a

Table 1 Condition screening for the water-promoted synthesis of 2-(benzylthio)pyridine

Entry	Solvent	Yield ^b /%
1	H ₂ O	93
2	EtOH	81
3	Toluene	0
4	CHCl ₃	0
5	EtOAc	0
6	MeCN	81
7	THF	0
8	DMF	90
9	DMSO	89
10 ^c	H ₂ O	92~95
11 ^d	MeCN, THF, etc.	67~84
12 ^e	H ₂ O	39

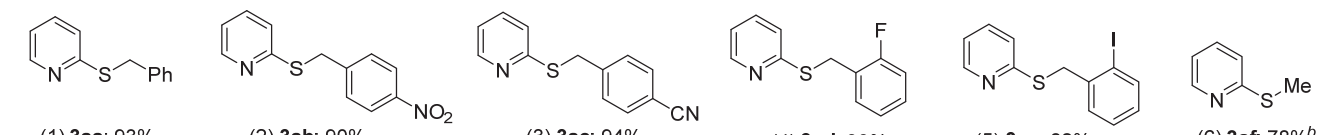
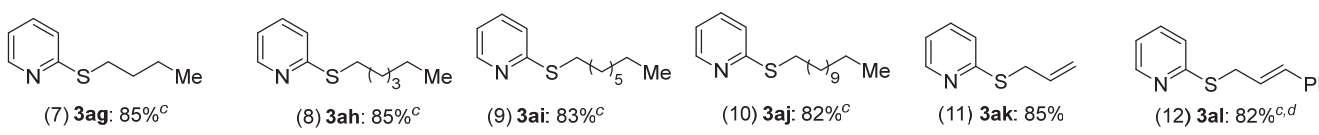
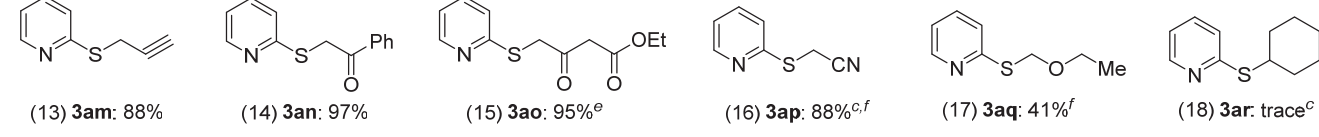
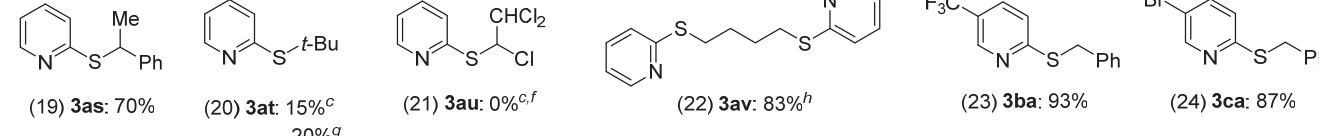
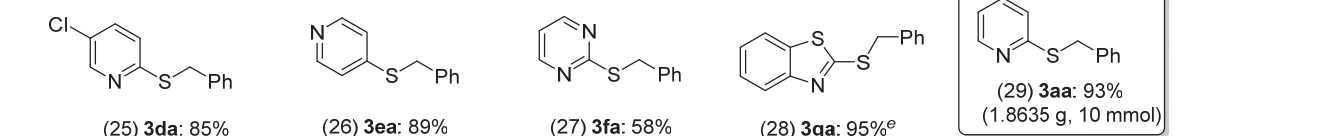
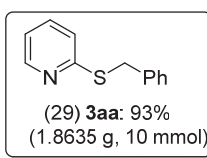
^a Unless otherwise noted, a mixture of benzyl bromide **1a** (0.53 mmol), 2-pyridinethiol **2a** (0.50 mmol) and a solvent (0.5 mL) was stirred in a 10 mL tube at 25 °C for 0.5 h. Then the mixture was monitored by GC-MS/TLC.

^b Isolated yield based on **2a**. ^c 1.0 equiv. of base (such as K₂CO₃, NaOH, NEt₃) was added. ^d Available reports for base-promoted synthesis of 2-(benzylthio)pyridine in organic solvents, see: Refs. [8~10] for details. ^e Benzyl halide was used instead of benzyl bromide (**1a**).

正溴十二烷, 均可以顺利地与 2-巯基吡啶发生反应, 以较高收率得到预期产物 **3af**~**3aj** (Entries 6~10). 该方法也可以兼容烯基、炔基、羰基、酯基、氰基、醚等各种对酸、碱敏感的官能团, 以较高收率得到预期产物 **3ak**~**3aq** (Entries 11~17). 但是, 对于二级卤代烃, 如溴代环己烷, 很难与 2-巯基吡啶发生反应, 只能以较低收率得到目标产物 **3ar**; 相反地, 对于 2-溴乙基苯, 则可以以 70% 收率得到预期产物 **3as** (Entries 18~19). 同样地, 对于位阻较大的三级卤代烃, 即便加入 20 mol% NaI 也只能以 20% 收率得到目标产物 **3at** (Entry 20). 这些现象表明根据卤代烃结构的不同, 反应有可能经历 S_N1 和 S_N2 两种机理. 因此, 能够形成较为稳定碳正离子的 2-溴乙基苯和叔丁基溴, 均可以得到产物(Entries 19~20), 一级卤代烃也可以顺利得到产物(Entries 1~17), 而溴代环己烷由于位阻较大又难以在反应过程中形成稳定的碳正离子中间体, 因此较难发生反应(Entry 18). 当采用偕卤代烃, 如 1,1,2,2-四氯乙烷时, 即使在加热条件下也没有反应发生(Entry 21); 当采用二卤代烃, 如 1,4-二溴丁烷时, 把 2-巯基吡啶的量加倍, 可以以 83% 收率得到预期产物 **3av** (Entry 22). 最后, 对杂芳基硫酚底物进行了初步地探索, 发现当吡啶环上带有 CF₃、Br、Cl 等, 反应均可以顺利地发生, 以较高收率

表 2 水促进下杂芳基硫醚合成的底物拓展^a

Table 2 Substrate extension for the water-promoted synthesis of heteroaryl thioethers

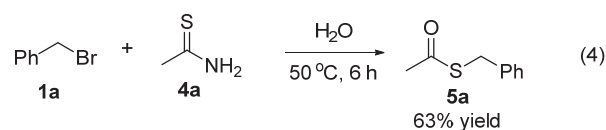
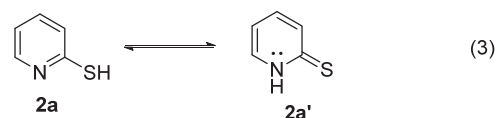
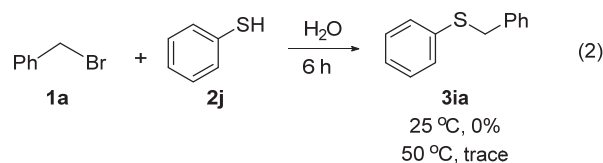
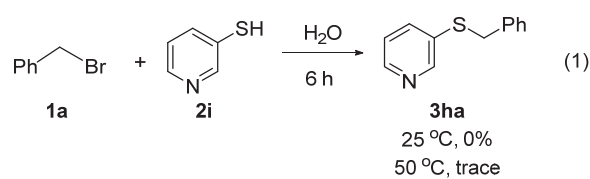
$\text{R}^1\text{-X} + \text{R}^2\text{-}\begin{array}{c} \text{N} \\ \text{SH} \end{array} \xrightarrow[25\text{ }^\circ\text{C, 0.5 h}]{\text{H}_2\text{O}} \text{R}^2\text{-}\begin{array}{c} \text{N} \\ \text{S-R}^1 \end{array}$		
1	2	3
		
(1) 3aa : 93%	(2) 3ab : 90%	(3) 3ac : 94%
(4) 3ad : 93%	(5) 3ae : 82%	(6) 3af : 78% ^b
		
(7) 3ag : 85% ^c	(8) 3ah : 85% ^c	(9) 3ai : 83% ^c
(10) 3aj : 82% ^c	(11) 3ak : 85%	(12) 3al : 82% ^{c,d}
		
(13) 3am : 88%	(14) 3an : 97%	(15) 3ao : 95% ^e
(16) 3ap : 88% ^{c,f}	(17) 3aq : 41% ^f	(18) 3ar : trace ^c
		
(19) 3as : 70%	(20) 3at : 15% ^c 20% ^g	(21) 3au : 0% ^{c,f}
(22) 3av : 83% ^h	(23) 3ba : 93%	(24) 3ca : 87%
		
(25) 3da : 85%	(26) 3ea : 89%	(27) 3fa : 58%
(28) 3ga : 95% ^e	 (29) 3aa: 93% (1.8635 g, 10 mmol)	

^a Unless otherwise noted, X=Br, see Table 1 Entry 1 for details, isolated by column chromatography. ^b X=I. ^c 50 °C, 6 h. ^d The ratio of linear isomer and branched isomer is 93/7. ^e 6 h. ^f X=Cl. ^g 20 mol% NaI was added. ^h 2.0 equiv. of **2a** was used.

得到目标产物 **3ba**~**3da** (Entries 23~25). 对 4-巯基吡啶, 也能以较高产率得到目标产物 **3ea** (Entry 26). 进一步研究表明, 该方法可以拓展到 2-巯基嘧啶、2-巯基苯并噻唑等其他类型的杂芳环化合物, 以中等到优秀的收率得到预期产物 **3fa**~**3ga**, 这表明新方法具有较好的底物适用范围(Entries 27~28). 最后, 放大实验表明新方法可以很方便地实现产物 **3aa** 的克级制备, 这进一步表明了新方法具有较好的实用价值(Entry 29).

但是, 将新方法拓展到 3-巯基吡啶(**2i**)和苯硫酚(**2j**)时, 不管是在标准反应条件下还是升温到 50 °C, 几乎都不能观察到预期产物 **3ha**~**3ia** 的生成, 这表明底物结构对反应有着重大的影响(Eqs. 1~2). 根据文献报道, 2-巯基吡啶(**2a**)可以互变异构为硫代吡啶酮 **2a'**, 二者达到一个平衡(Eq. 3)^[26-28]. 因此, 本文认为巯基吡啶 **2** 在极性溶剂中可以互变异构形成更具亲核性的硫代吡啶酮亲核试剂 **2'**, 进而可以在无外加碱的作用下得到预期产物(表 1, Entries 1, 11). 3-巯基吡啶(**2i**)和苯硫酚(**2j**)不能互变异构形成具有更强亲核性的硫代吡啶酮类型的亲核试剂 **2'**, 因此不能正常参与反应. 为了进一步验证

该反应的可能机理, 硫代乙酰胺 **4a** 参与反应, 也可以以中等的收率得到预期产物 **5a** (Eq. 4).



根据上述实验研究,推测可能的反应机理如 Scheme 2 所示. 巯基吡啶(**2**)在水溶剂中可以互变异构为亲核性更强的硫代吡啶酮(**2'**). 由于水的强大氢键作用以及疏水作用^[16-17],进一步拉近卤代烃(**1**)与硫代吡啶酮(**2'**)的空间距离,进而能够在温和的条件下高效地发生反应得到产物**3**. 同时,对反应液的 pH 做了初步的测试,发现 pH 约为 2,说明水在反应中起到了溶解副产物 HX,进而促进反应右移的作用. 具体的反应机理仍有待进一步的探究.

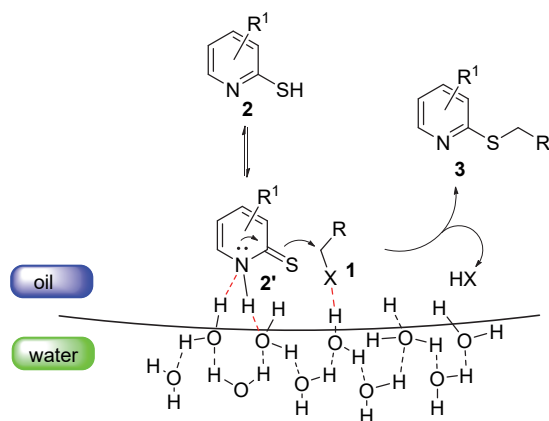


图 2 可能的反应机理

Scheme 2 Possible reaction mechanism

2 结论

本文发展了一种无碱条件下水相体系中杂芳基硫醚的合成新方法. 该方法可以兼容硝基、氰基、氟、碘、烯基、炔基、羰基、酯基、醚键等各种取代的卤代烃,并且可以拓展到 4-巯基吡啶、2-巯基嘧啶、2-巯基苯并噻唑、硫代乙酰胺等其他类型的杂芳环化合物或类似物,展示出良好的底物适用范围. 新方法具有反应条件简单、绿色高效等优点,具有较好的实用价值.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

JNM-ECZ600R/S3 型核磁共振仪(¹H NMR, 日本电子株式会社); Agilent GC-MS-5890A/5975C Plus spectrometer(EI)型气质联用仪(GC-MS)(美国安捷伦生命科技有限公司); Waters LC-TOF-MS Xevo G2-XS QToF spectrometer (ESI)型高效液相色谱-高分辨质谱联用仪(美国沃特世科技有限公司). 苄溴、2-巯基吡啶、硫代乙酰胺等试剂购于安耐吉萨恩化学技术(上海)有限公司; 环己烷、乙腈、四氢呋喃、二氯甲烷和氯仿等有机溶剂购于国药试剂有限公司; 所用试剂均为分析纯, 未经处理直接使用.

3.2 实验方法

以苄溴与 2-巯基吡啶反应合成 2-苄基吡啶硫醚 **3aa** 为例, 详细实验步骤为: 依次向 10 mL 反应管内加入苄溴(63.0 μ L, 0.53 mmol), 2-巯基吡啶(55.6 mg, 0.50 mmol) 和 H₂O (0.5 mL), 置于 25 $^{\circ}$ C 下搅拌 0.5 h. 薄层色谱(TLC)/GC-MS 显示反应完全, 将反应混合液用柱层析 [*V*(乙酸乙酯): *V*(石油醚)=0:100~1:5 作为洗脱剂] 洗脱, 旋干溶剂, 得到产物 **3aa**.

2-吡啶苄基硫醚(**3aa**)^[23]: 无色液体. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 8.46 (d, *J*=4.2 Hz, 1H), 7.49~7.43 (m, 1H), 7.41 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.30 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.26~7.21 (m, 1H), 7.16 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J*=7.8, 6.6 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 158.9, 149.5, 138.0, 136.1, 129.1, 128.6, 127.2, 122.2, 119.7, 34.6.

2-吡啶-(4-硝基)苯甲基硫醚(**3ab**)^[23]: 无色液体. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 8.43 (d, *J*=4.2 Hz, 1H), 8.19~8.00 (m, 2H), 7.56 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.54~7.42 (m, 1H), 7.15 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.05~6.98 (m, 1H), 4.50 (s, 2H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 157.2, 149.5, 147.0, 146.7, 136.3, 129.9, 123.7, 122.5, 120.1, 33.4.

2-吡啶-(4-氰基)苯甲基硫醚(**3ac**): 无色液体. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 8.42 (d, *J*=4.2 Hz, 1H), 7.54 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.50 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.48~7.45 (m, 1H), 7.14 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J*=7.8, 4.8 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 157.4, 149.5, 144.5, 136.3, 132.3, 129.8, 122.4, 120.1, 118.9, 110.9, 33.7; HRMS (ESI) calcd for C₁₃H₁₁N₂S (M+H)⁺ 227.0643, found 227.0650.

2-吡啶-(2-氟)苯甲基硫醚(**3ad**): 无色液体. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 8.46 (d, *J*=4.2 Hz, 1H), 7.46 (td, *J*=7.8, 1.8 Hz, 2H), 7.22~7.18 (m, 1H), 7.15 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.06~7.01 (m, 2H), 7.00~6.95 (m, 1H), 4.48 (s, 2H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 161.1 (d, *J*=247.0 Hz), 158.4 (s), 149.4 (s), 136.1 (s), 131.2 (d, *J*=3.9 Hz), 128.9 (d, *J*=8.1 Hz), 125.4 (d, *J*=14.6 Hz), 124.1 (d, *J*=3.7 Hz), 122.29 (s), 119.8 (s), 115.4 (d, *J*=21.6 Hz), 27.4 (d, *J*=2.7 Hz); HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₁FN₂S (M+H)⁺ 220.0596, found 220.0583.

2-吡啶-(2-碘)苯甲基硫醚(**3ae**): 无色液体. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 8.47 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 7.83 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J*=7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.46 (td, *J*=7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.26~7.22 (m, 1H), 7.15 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J*=7.8, 4.8 Hz, 1H), 6.91 (td, *J*=7.8, 1.2 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ :

158.2, 149.4, 140.9, 139.6, 136.2, 130.5, 128.9, 128.4, 122.4, 119.8, 100.9, 39.5; HRMS (ESI) calcd for $C_{12}H_{11}I-NS (M+H)^+$ 327.9657, found 327.9678.

2-吡啶甲基硫醚(**3af**)^[29]: 无色液体. 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.42 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.47 (td, $J=7.8$, 1.8 Hz, 1H), 7.16 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.00~6.93 (m, 1H), 2.55 (s, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ : 149.5, 135.9, 121.6, 119.2, 13.3.

2-吡啶正丁基硫醚(**3ag**)^[22]: 无色液体. 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.40 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 7.45 (td, $J=7.8$, 1.8 Hz, 1H), 7.15 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J=6.6$, 4.8 Hz, 1H), 3.20~3.11 (m, 2H), 1.72~1.66 (m, 2H), 1.50~1.42 (m, 2H), 0.93 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ : 159.7, 149.5, 135.9, 122.2, 119.2, 31.5, 29.9, 22.2, 13.8.

2-吡啶正己基硫醚(**3ah**)^[22]: 无色液体. 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.40 (ddd, $J=4.8$, 1.8, 0.6 Hz, 1H), 7.55~7.32 (m, 1H), 7.15 (dt, $J=7.8$, 0.6 Hz, 1H), 6.94 (ddd, $J=7.2$, 4.8, 0.6 Hz, 1H), 3.17~3.12 (m, 2H), 1.72~1.64 (m, 2H), 1.47~1.40 (m, 2H), 1.32~1.27 (m, 4H), 0.89~0.83 (m, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ : 159.7, 149.4, 135.9, 122.2, 119.2, 31.5, 30.3, 29.4, 28.7, 22.6, 14.1.

2-吡啶正辛基硫醚(**3ai**)^[22]: 无色液体. 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.39 (dd, $J=4.8$, 1.8 Hz, 1H), 7.43 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 3.17~3.11 (m, 2H), 1.72~1.65 (m, 2H), 1.45~1.39 (m, 2H), 1.32~1.20 (m, 8H), 0.85 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ : 159.7, 149.4, 135.9, 122.2, 119.2, 31.9, 30.2, 29.5, 29.3, 29.1, 22.7, 14.2.

2-吡啶正十二烷基硫醚(**3aj**)^[30]: 无色液体. 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.41 (dd, $J=4.8$, 1.8 Hz, 1H), 7.45 (td, $J=7.8$, 1.8 Hz, 1H), 7.15 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.02~6.90 (m, 1H), 3.25~2.96 (m, 2H), 1.69 (dt, $J=15.0$, 7.2 Hz, 2H), 1.43 (dt, $J=15.0$, 7.2 Hz, 2H), 1.29~1.20 (m, 16H), 0.87 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ : 159.7, 149.4, 135.9, 122.3, 119.2, 32.0, 30.3, 29.74, 29.72, 29.69, 29.61, 29.44, 29.39, 29.30, 29.1, 22.8, 14.2.

2-吡啶烯丙基硫醚(**3ak**)^[9]: 无色液体. 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.42 (ddd, $J=4.8$, 1.8, 0.6 Hz, 1H), 7.55~7.37 (m, 1H), 7.17 (dt, $J=7.8$, 0.6 Hz, 1H), 6.97 (ddd, $J=7.2$, 4.8, 0.6 Hz, 1H), 5.96 (ddt, $J=16.8$, 10.2, 6.6 Hz, 1H), 5.28 (ddd, $J=16.8$, 2.4, 1.2 Hz, 1H), 5.10 (ddd, $J=10.2$, 2.4, 1.2 Hz, 1H), 3.95~3.71 (m, 2H); ^{13}C NMR

(151 MHz, $CDCl_3$) δ : 158.7, 149.5, 136.0, 133.9, 122.4, 119.6, 117.6, 33.1.

2-吡啶肉桂基硫醚(**3al**)^[24]: 无色液体. 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.49~8.39 (m, 1H), 7.52~8.42 (m, 1H), 7.34 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.28 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.24~7.19 (m, 2H), 7.00~6.96 (m, 1H), 6.61 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 6.36~6.30 (m, 1H), 4.06~3.91 (m, 2H); ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ : 158.6, 149.6, 137.0, 136.1, 132.8, 128.6, 127.6, 126.4, 125.4, 122.5, 119.6, 32.8.

2-吡啶炔丙基硫醚(**3am**)^[31]: 无色液体. 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.64~8.34 (m, 1H), 7.54~7.48 (m, 1H), 7.24~7.16 (m, 1H), 7.02~7.00 (m, 1H), 3.95 (t, $J=2.4$ Hz, 2H), 2.32~2.06 (m, 1H); ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ : 157.2, 149.7, 136.2, 122.2, 120.0, 80.2, 70.5, 18.3.

1-苯基-(2-吡啶硫代)乙基酮(**3an**)^[32]: 无色液体. 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.31 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.59~7.54 (m, 1H), 7.48~7.42 (m, 3H), 7.25~7.16 (m, 1H), 7.02~6.88 (m, 1H), 4.68 (s, 2H); ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ : 194.6, 157.0, 149.3, 136.21, 136.18, 133.4, 128.7, 128.6, 122.3, 119.9, 37.2.

1-(2-吡啶硫代)乙酰乙酸乙酯(**3ao**): 无色液体. 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.34 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J=7.2$, 4.8 Hz, 1H), 4.18 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 1.26 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ : 198.7, 167.4, 156.5, 149.4, 136.3, 122.0, 120.1, 61.5, 47.8, 39.5, 14.2; HRMS (ESI) calcd for $C_{11}H_{14}NO_3S (M+H)^+$ 240.0694, found 240.0698.

2-(2-吡啶硫代)乙腈(**3ap**)^[33]: 无色液体. 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.55~8.42 (m, 1H), 7.61~7.47 (m, 1H), 7.21 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.10~7.04 (m, 1H), 4.00 (s, 2H); ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ : 154.2, 149.8, 136.7, 122.3, 120.8, 117.3, 15.3.

2-吡啶(乙氧基甲基)硫醚(**3aq**): 无色液体. 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.45 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.51 (td, $J=7.8$, 1.8 Hz, 1H), 7.30 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J=7.8$, 4.8 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.63 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.19 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ : 158.2, 149.6, 136.5, 122.9, 120.3, 71.9, 64.7, 14.9; HRMS (ESI) calcd for $C_8H_{12}NOS (M+H)^+$ 170.0640, found 170.0658.

2-吡啶(2-苯甲基)硫醚(**3as**)^[23]: 无色液体. 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.45 (t, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.44 (ddd, $J=12.4$, 7.3, 4.6 Hz, 3H), 7.31 (dd, $J=14.4$, 7.3 Hz, 2H),

7.25~7.20 (m, 1H), 7.16~7.04 (m, 1H), 7.02~6.89 (m, 1H), 5.11 (dq, $J=14.2$, 7.0 Hz, 1H), 1.75 (dd, $J=10.1$, 7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 159.0, 149.6, 143.4, 136.1, 128.6, 127.5, 127.2, 122.9, 119.8, 43.7, 22.7.

2-吡啶叔丁基硫醚(**3at**)^[22]: 无色液体. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.53~8.48 (m, 1H), 7.53~7.48 (m, 1H), 7.33 (dd, $J=7.8$, 0.8 Hz, 1H), 7.10~7.05 (m, 1H), 1.49 (s, 9H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 158.5, 149.6, 136.1, 127.7, 121.0, 47.7, 31.2.

1,4-(2-吡啶基)丁二硫醚(**3au**)^[34]: 无色液体. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.40 (ddd, $J=4.9$, 1.9, 0.9 Hz, 2H), 7.48~7.42 (m, 2H), 7.14 (dd, $J=8.9$, 0.7 Hz, 2H), 6.95 (ddd, $J=7.2$, 4.9, 1.0 Hz, 2H), 3.24~3.14 (m, 4H), 1.92~1.82 (m, 4H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 159.3, 149.5, 135.9, 122.3, 119.4, 29.6, 28.7.

2-(5-三氟甲基吡啶)苄基硫醚(**3ba**)^[22]: 无色液体. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.79~8.66 (m, 1H), 7.65 (dd, $J=8.4$, 2.4 Hz, 1H), 7.44~7.39 (m, 2H), 7.34~7.29 (m, 2H), 7.28~7.20 (m, 2H), 4.48 (s, 2H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 163.9, 146.3 (d, $J=4.0$ Hz), 137.4, 132.7 (d, $J=2.7$ Hz), 129.1, 128.7, 127.4, 123.9 (d, $J=271.7$ Hz), 122.5 (q, $J=33.1$ Hz), 121.5, 34.4.

2-(5-溴吡啶)苄基硫醚(**3ca**)^[21]: 无色液体. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.54~8.48 (m, 1H), 7.59~7.52 (m, 1H), 7.39 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.29 (s, 3H), 7.06~7.02 (m, 1H), 4.40 (s, 2H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 157.6, 150.3, 138.6, 137.7, 129.1, 128.6, 127.3, 123.3, 116.3, 34.7.

2-(5-氯吡啶)苄基硫醚(**3da**)^[21]: 无色液体. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.41 (s, 1H), 7.45~7.40 (m, 1H), 7.39 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.30 (dd, $J=7.2$, 6.6 Hz, 2H), 7.26~7.21 (m, 1H), 7.09 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.40 (s, 2H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 157.1, 148.1, 137.8, 135.9, 129.1, 128.6, 128.1, 127.3, 122.8, 34.8.

4-吡啶苄基硫醚(**3ea**)^[21]: 无色液体. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.36 (dd, $J=4.6$, 1.6 Hz, 2H), 7.44~7.36 (m, 2H), 7.35~7.30 (m, 2H), 7.29~7.26 (m, 1H), 7.11 (dd, $J=4.8$, 1.8 Hz, 2H), 4.20 (s, 2H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 149.4, 149.1, 135.6, 128.9, 128.8, 127.8, 120.9, 35.8.

2-噻啶苄基硫醚(**3fa**)^[21]: 无色液体. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.51 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.311~7.286 (m, 2H), 7.27~7.19 (m, 1H), 6.96 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 4.41 (s, 2H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 172.3, 157.3, 137.5, 129.2, 128.6, 127.3, 116.7,

35.4.

2-苯并噻啶苄基硫醚(**3ga**)^[21]: 无色液体. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.89 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.47~7.40 (m, 3H), 7.35~7.26 (m, 4H), 4.60 (s, 2H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 166.5, 153.2, 136.3, 135.4, 129.2, 128.8, 127.9, 126.2, 124.4, 121.7, 121.11, 37.8.

硫代乙酸苄酯(**5a**)^[35]: 无色液体. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.31~7.27 (m, 4H), 7.25~7.22 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 2.34 (s, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 195.3, 137.7, 128.9, 128.7, 127.4, 33.5, 30.4.

辅助材料(Supporting Information) 产物 **3aa**~**3ga**, **5a** 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] Wang, N.; Saidharedy, P.; Jiang, X. *Nat. Prod. Rep.* **2020**, *37*, 246.
- [2] Llauger, L.; He, H.; Kim, J.; Aguirre, J.; Rosen, N.; Peters, U.; Davies, P.; Chiosis, G. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2892.
- [3] Fotaine, F.; Hequet, A.; Voisin-Chiret, A.-S.; Bouillon, A.; Lesnard, A.; Cresteil, T.; Jolival, C.; Rault, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *95*, 185.
- [4] Lu, Y.-H.; Zhang, Z.-T.; Wu, H.-Y.; Zhou, M.-H.; Song, H.-Y.; Ji, H.-T.; Jiang, J.; Chen, J.-Y.; He, W.-M. *Chin. Chem. Lett.* **2023**, *34*, 108036.
- [5] Lee, C.-F.; Basha, R. S.; Badsara, S. S. *Top. Curr. Chem.* **2018**, *376*, 25.
- [6] Sun, F.; Liu, X.; Chen, X.; Qian, C.; Ge, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 2211 (in Chinese).
(孙丰莉, 刘学民, 陈新志, 钱超, 葛新, 有机化学, **2017**, *37*, 2211.)
- [7] Xiao, C.; Xu, X.; Ru, L. *Chin. J. Synth. Chem.* **2019**, *27*, 316 (in Chinese).
(肖彩琴, 许新兵, 茹立军, 合成化学, **2019**, *27*, 316.)
- [8] Liu, H.; Jiang, X. *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 2546.
- [9] Biddle, M. M.; Reich, H. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4031.
- [10] Ye, X. Y.; Moeljadi, A. M. P.; Chin, K. F.; Hirao, H.; Zong, L.; Tan, C. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 7101.
- [11] Huang, J.-J.; Hu, G.; An, S.-Y.; Chen, D.-D.; Li, M.-L.; Li, P.-F. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 9758.
- [12] Wu, Z.-L.; Chen, J.-Y.; Tian, X.-Z.; Ouyang, W.-T.; Zhang, Z.-T.; He, W.-M. *Chin. Chem. Lett.* **2022**, *33*, 1501.
- [13] Gui, Q.-W.; Wang, B.-B.; Zhu, S.; Li, F.-L.; Zhu, M.-X.; Yi, M.; Yu, J.-L.; Wu, Z.-L.; He, W.-M. *Green Chem.* **2021**, *23*, 4430.
- [14] Wu, Y.; Chen, J.-Y.; Ning, J.; Jiang, X.; Deng, J.; Deng, Y.; Xu, R.; He, W.-M. *Green Chem.* **2021**, *23*, 3950.
- [15] Chen, J.-Y.; Wu, H.-Y.; Gui, Q.-W.; Yan, S.-S.; He, W.-M. *Chin. J. Catal.* **2021**, *42*, 1445.
- [16] Zhou, Z.; Duan, J.; Mu, X.; Xiao, S. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, *38*, 585 (in Chinese).
(周昱, 段建凤, 穆小静, 肖尚友, 有机化学, **2018**, *38*, 585.)
- [17] Kitanosono, T.; Masuda, K.; Xu, P.; Kobayashi, S. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 679.
- [18] Ma, X.; Yu, L.; Su, C.; Yang, Y.; Li, H.; Xu, Q. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1649.
- [19] Ma, X.; Yu, J.; Han, C.; Zhou, Q.; Ren, M.; Li, L.; Tang, L. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 1023.
- [20] Yu, J.; Chang, X.; Ma, R.; Zhou, Q.; Wei, M.; Cao, X.; Ma, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 7238.

- [21] Ma, X.; Yu, J.; Yan, R.; Yan, M.; Xu, Q. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 11294.
- [22] Wang, Q.; Zhu, B.-R.; Yang, G.; Ma, X.-T.; Xu, Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 1193 (in Chinese). (王琦, 朱柏燃, 杨光, 马献涛, 徐清, 有机化学, **2021**, *41*, 1193.)
- [23] Ma, X.; Zhu, Y.; Yu, J.; Yan, C.; Xie, X.; Huang, L.; Wang, Q.; Chang, X.; Xu, Q. *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 3204.
- [24] Jiang J.; Xiao F.; He, W.-M.; Wang, L. *Chin. Chem. Lett.* **2021**, *32*, 1637.
- [25] Chen, J.-Y.; Li, H.-X.; Mu, S.-Y.; Song, H.-Y.; Wu, Z.-L.; Yang, T.-B.; Jiang, J.; He, W.-M. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20*, 8501.
- [26] Feng, B.; Li, Y.; Li, H.; Zhang, X.; Xie, H.; Cao, H.; Yu, L.; Xu, Q. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 6769.
- [27] Zhou, Q.; Zheng, L.; Ma, B.; Huang, L. Liu, A.; Cao, X.; Yu, J.; Ma, X. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 5097.
- [28] Chung, N. M.; Tieckelmann, H. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 2517.
- [29] Zhang, B.; Fan, Z.; Guo, Z.; Xi, C. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 8661.
- [30] Kanemura, S.; Kondoh, A.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Synthesis* **2008**, 2659.
- [31] Mohr, F.; Mendia, A.; Laguna, M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, *19*, 3115.
- [32] Siddaraju, Y.; Prabhu, K. R. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6090.
- [33] Nath, D.; Skilbeck, M. C.; Coldham, I.; Fleming, F. F. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 62.
- [34] Bu, X.-H.; Xie, Y.-B.; Li, J.-R.; Zhang, R.-H. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 7422.
- [35] Wang, D.; Gao, Y.; Tong, Y.; Xiong, M.; Liang, X.; Zhu, H.; Pan, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 4991.

(Cheng, F.)