

含双杂原子苯并[d]五元杂环硫醚类化合物的合成研究进展

贾小英^{a,b} 普佳霞^{a,b} 韩丽荣^{a,b} 李清寒^{*,a,b}^(a) 西南民族大学化学与环境学院 成都 610041)^(b) 西南民族大学 国家民委化学基础重点实验室 成都 610041)

摘要 具有双杂原子的苯并[d]噻唑/噁唑/咪唑等苯并[d]五元杂环硫醚结构广泛存在于许多药物分子和天然产物分子中,其衍生物具有抗菌、抗病毒及抗肿瘤等广泛的生物活性,同时也是有机合成的重要中间体及药物合成的结构单元。因此,苯并[d]噻唑/噁唑/咪唑硫醚化合物在医药、材料等领域具有极大的应用价值。其合成方法的研究也成为当前的研究热点之一。综述了近年来具有双杂原子的苯并[d]五元杂环硫醚类化合物的合成方法及其生物活性研究进展,并对其部分反应机理做了相应的阐述。

关键词 苯并[d]噻唑硫醚; 苯并[d]噁唑硫醚; 苯并[d]咪唑硫醚; C—S 键形成; 研究进展

Research Progress in the Synthesis of Benzo[d]pentamembered Heterocyclic Thioethers Containing Two Heteroatoms

Jia, Xiaoying^{a,b} Pu, Jiaxia^{a,b} Han, Lirong^{a,b} Li, Qinghan^{*,a,b}^(a) College of Chemistry and Environment, Southwest Minzu University, Chengdu 610041)^(b) Key Laboratory of General Chemistry of the National Ethnic Affairs Commission, Southwest Minzu University, Chengdu 610041)

Abstract The thioether structure of benzo[d]penta-membered heterocycles with double heteroatoms, such as benzo[d]thiazole/oxazole/imidazole, widely exists in many drug molecules and natural product molecules. Its derivatives have extensive biological activities such as antibacterial, antiviral and anti-tumor, and are also important intermediates in organic synthesis and structural units in drug synthesis. Therefore, benzo[d]thiazole/oxazole/imidazole sulfide compounds have great application value in medicine, materials and other fields. The research of its synthesis method has also become one of the current research hotspots. The synthesis methods and biological activity research progress of benzo[d]five membered heterocyclic sulfide compounds with double heteroatoms in recent years are reviewed, and some of their reaction mechanisms are described.

Keywords benzo[d]thiazole sulfide; benzo[d]oxazole sulfide; benzo[d]imidazole sulfide; C—S bond formation; research progress

具有双杂原子的苯并[d]噻唑/噁唑/咪唑等苯并[d]五元杂环硫醚化合物是一种重要的有机化合物和药物合成中间体,可用于医药、农业、染料工业和材料等领域^[1-4]。许多研究表明,具有苯并[d]噻唑/噁唑/咪唑硫醚结构的化合物具有抗癌、抗病毒、抗结核、抗蠕虫、抗糖尿病、抗真菌和抗细菌等潜在的应用前景^[5-8]。例如,2-巯基苯并[d]噻唑(A)衍生物是一种有效的抗癌药物^[9],乌非唑硫醚(C)衍生物是一种用于合成治疗胃食管反流疾病药物的重要药物中间体^[10],2-巯基苯并[d]噻唑衍

生物(B)和2-巯基苯并[d]噻唑衍生物(D)可以用作有效的热休克蛋白-90抑制剂^[11]和组织蛋白酶-D抑制剂^[12]。这些苯并[d]五元杂环硫醚衍生物还可以作为抗菌剂,特别是对稻瘟菌和黄单孢菌具有一定的抑制作用^[13](图1)。基于含杂环芳香硫醚类化合物的重要用途和使用价值,近年来其合成方法的研发引起了科学家的极大关注,并且许多高效的合成方法被报道^[14-17]。本文将综述近年来具有双杂原子的苯并[d]五元杂环硫醚类化合物的合成方法及其生物活性研究进展,并讨论代表性的例

* Corresponding author. E-mail: lqhchem@163.com

Received June 2, 2023; revised July 28, 2023; published online August 30, 2023.

Project supported by the Central University Foundation Student Program of Southwest Minzu University (No. 2022NYXXS081) and the Key Laboratory of General Chemistry of the National Ethnic Affairs Commission Support Program (No. ZYN2023106).

西南民族大学中央高校学生项目(No. 2022NYXXS081)及国家民委基础化学重点实验室平台建设(No. ZYN2023106)资助项目。

子及其反应机制。

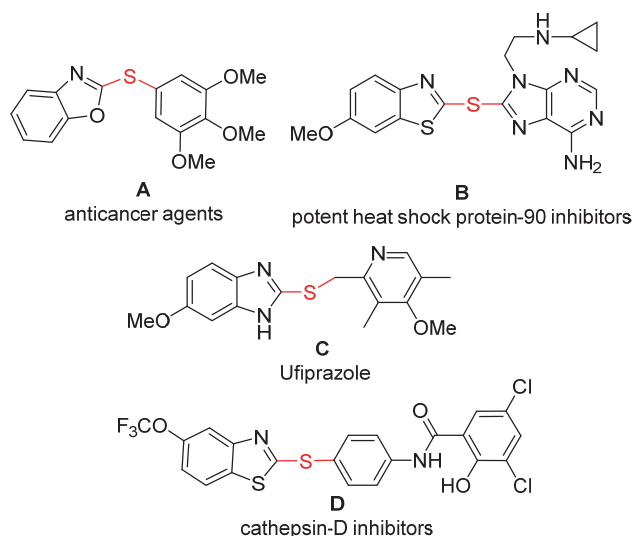


图1 具有生物活性的苯并[d]五元杂环硫醚化合物

Figure 1 Benzo[d]five-membered heterocyclic sulfide compounds with biological activity

1 通过偶联反应制备苯并[d]五元杂环硫醚化合物

1.1 金属催化剂存在下苯并[d]五元杂环硫醚化合物的合成

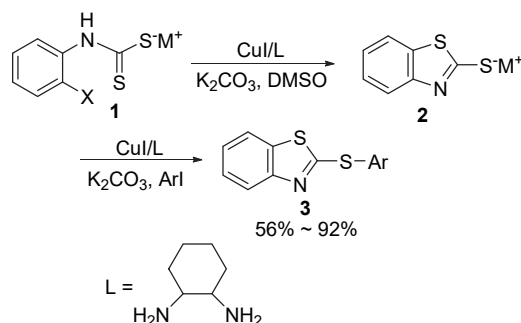
1.1.1 铜催化的苯并[d]五元杂环硫醚的合成

虽然金属钯催化剂在 C—S 键的形成中取得了较好的研究成果,但其高昂的价格及对膦配体的依赖,限制了它的广泛使用。而近年来铜催化剂由于价格便宜且毒性小,在许多偶联反应中得到了广泛的使用,并取得了优秀的研究成果^[18]。

1.1.1.1 铜-配体催化体系

2009 年, Patel 课题组^[19]开发了一类通过两步合成法合成苯并[d]噻唑硫醚化合物的方法。作者使用廉价易得的 CuI 为催化剂, 1,2-环己二胺为配体, K_2CO_3 为碱, 二甲基亚砜(DMSO)为溶剂, 在 90 °C 下搅拌反应 4~8 h, 二硫代氨基甲酸盐 **1** 转化为苯并[d]噻唑硫盐中间体 **2**。紧接着中间体 **2** 与芳基碘化物进行取代反应生成苯并[d]噻唑硫醚化合物 **3**, 其收率为 56%~92% (Scheme 1)。该方法具有催化剂用量小(5 mol%)、反应温度较低及反应时间短(4~8 h)等优点,具有一定的工业应用价值。

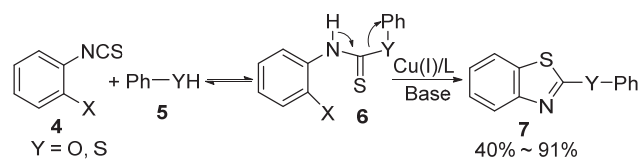
同时,该课题组^[20]以 5 mol% 的 CuI 为催化剂, 10 mol% 的 1,10-菲罗琳为配体,以 K_2CO_3 (2 equiv)为碱,干燥的 1,4-二氧六环为溶剂, 2-卤芳基异硫氰酸盐 **4** 在 90 °C 搅拌反应 12 h, 以 40%~91% 的收率得到含不同取代基的苯并[d]噻唑(硫)醚化合物(Scheme 2)。作者认



图式 1 铜催化碘苯与硫化物反应制备苯并[d]噻唑硫醚化合物

Scheme 1 Preparation of benzo[d]thiazole sulfide by the reaction of iodobenzene and sulfide catalyzed by copper

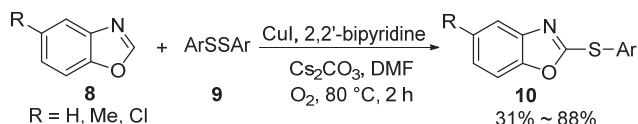
为反应中首先 2-卤芳基异硫氰酸盐 **4** 与含 O 或 S 的亲核试剂 **5** 作用原位生成硫代氨基甲酸盐 **6**, 然后 **6** 在碘化亚铜催化下进行分子内亲核取代环化形成目标产物苯并[d]噻唑(硫)醚化合物 **7**。在该反应体系中,亲核试剂 **5** 分子中存在吸电子取代基(硝基和羰基)时,反应速度更快,目标物产率更高。虽然该反应的目标产物收率高,但是对于苯并[d]噻唑硫醚的制备普适性不好。



图式 2 铜催化硫化物与亲核试剂反应制备苯并[d]噻唑硫醚化合物

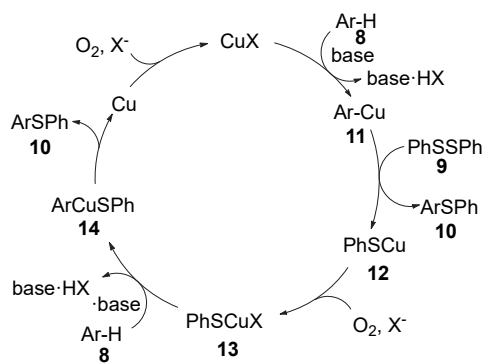
Scheme 2 Preparation of benzo[d]thiazole thioethers by the reaction of sulfide with nucleophilic reagent catalyzed by copper

2009 年, Fukuzawa 课题组^[21]发展了铜催化二芳基二硫醚化合物与苯并[d]噻唑类化合物的交叉偶联反应合成苯并[d]噻唑硫醚化合物的合成策略(Scheme 3)。以碘化亚铜(CuI)为催化剂, 2,2'-联吡啶(2,2'-bipy)为配体, CS_2CO_3 为碱,在氧气条件下于 80 °C 搅拌反应 2 h, 苯并[d]噻唑类化合物 **8** 与二芳基二硫醚 **9** 反应以 31%~88% 的收率得到苯并[d]噻唑硫醚化合物 **10**。在该反应体系中具有供电子取代基(甲氧基)的二芳基二硫醚化合物参与反应得到苯并[d]噻唑硫醚化合物的产率较好,而具有缺电子基团(硝基和吡啶基)的二芳基二硫醚化合物几乎不能得到所需的目标产物。作者提出了如 Scheme 4 所示的反应机理,首先苯并[d]噻唑(Ar-H)在 C-2 位置进行脱质子化,然后与碘化亚铜进行转金属化得到配合物 **11**, **11** 与二苯基二硫醚 **9** 反应生成硫醚 **10** 和中间体 PhSCu (**12**), 随后 **12** 被氧气氧化成 **13**, **13** 与 Ar-H 在碱作用下反应生成中间体 **14**, 中间体 **14** 经还原消除产生苯并[d]噻唑硫醚化合物 **10** 和 Cu(0), 最后 Cu(0)在 O_2 和 X^- 作用下生成 CuX 进入下一个催化循环。



图式 3 铜催化苯并[d]噁唑化合物与二苯二硫醚反应制备苯并[d]噁唑硫醚化合物

Scheme 3 Preparation of benzo[d]oxazole sulfide compounds by the reaction of benzo[d]oxazole compounds with diphenyl disulfide catalyzed by copper

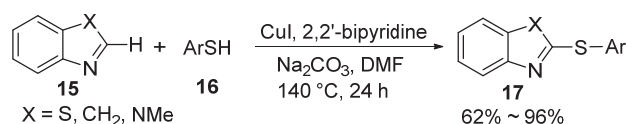


图式 4 铜催化苯并[d]噁唑化合物与二苯基二硫醚的可能反应机理

Scheme 4 Possible mechanism of the reaction of benzo[d]oxazole with diphenyl disulfide catalyzed by copper

为了使得该反应体系具有更广泛的适用范围, 2011 年 Ranjit 等^[22]对该反应进行了改进和完善, 用碳酸钠代替碳酸铯作碱, 于 140 °C 在氧气环境反应 24 h, 成功地实现了苯并[d]噁唑与硫醇或硫酚类化合物反应制备苯并[d]噁唑硫醚化合物 **17** (Scheme 5). 该方法无需预先活化底物, 同时该合成策略还可以用于具有苯并[d]咪唑、咪唑和吡啶结构的硫醚化合物的合成。

2012 年, 许华建课题组^[23]使用 5 mol% CuSO₄ 作为催化剂, 5 mol% 1,10-phen-H₂O 作为配体, 质量分数为 40% 的 ⁿBu₄NOH 水溶液作为碱, 乙醇和氧气分别作为



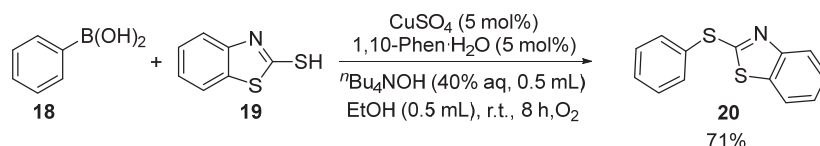
图式 5 铜催化苯并[d]噻唑与硫酚反应制备苯并[d]噻唑硫醚化合物

Scheme 5 Preparation of benzo[d]thiazole thioether by the reaction of benzo[d]thiazole and thiophenol catalyzed by copper

溶剂和氧化剂, 2-巯基苯并[d]噻唑与苯基硼酸于室温搅拌反应 8 h, 以 71% 的收率得到 2-苯硫基苯并[d]噻唑化合物 (Scheme 6). 遗憾的是仅此一例反应被报道。

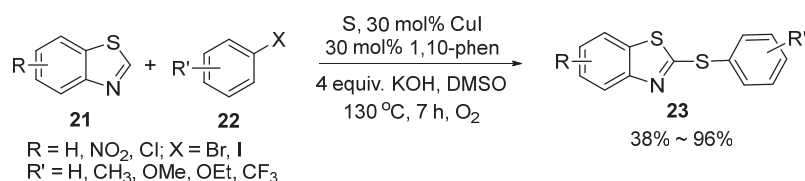
2013 年, 袁宇课题组^[24]报道了铜催化苯并[d]噻唑与碘苯和硫单质的直接硫化反应制备苯并[d]噻唑硫醚化合物。在氧气氛围下, 以碘化亚铜 (30 mmol%) 为催化剂, 1,10-菲罗啉 (30 mmol%) 为配体, *N,N*-二甲基甲酰胺 (DMF) 为溶剂, 4 equiv. KOH 作碱, 130 °C 搅拌反应 7 h, 以 38%~96% 的收率得到苯并[d]噻唑硫醚化合物 **23** (Scheme 7). 该方法的不足之处是需要加入大量的催化剂、配体和碱。作者提出了如 Scheme 8 所示的反应机理, 首先, 在 KOH 作用下, 硫单质和碘苯 **22** 反应转化为二苯基二硫醚, 同时苯并[d]噻唑 (Ar-H, **21**) 在 C-2 位置进行脱质子化, 然后与碘化亚铜进行转金属化得到中间体 Ar-Cu (**24**), 中间体 **24** 与二苯基二硫醚反应, 生成硫醚 **23** 和中间体 PhSCu (**25**), 随后 **25** 被氧气氧化成中间体 PhSCuX (**26**), 中间体 **26** 再与苯并[d]噻唑 **21** 反应生成中间体 ArCuSPh (**27**). 最后中间体 **27** 经过还原消除产生苯并[d]噻唑硫醚化合物 **23** 和 Cu(0), 最后 Cu(0) 与 I⁻ 在 O₂ 作用下被氧化成 CuI 进入下一催化循环。

2014 年, 万结平等^[25]发展了基于铜催化杂芳基硫醇与(杂)芳基卤化物的交叉偶联反应来构建 C—S 键的方法, 并以此合成苯并[d]五元杂环硫醚化合物。该方法以 Cu(OAc)₂ 为催化剂, 烯胺酮(enaminone)作为配体,



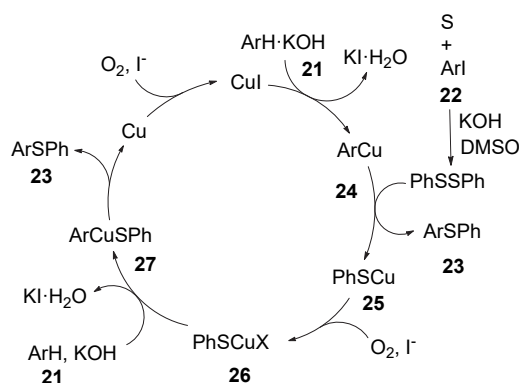
图式 6 铜催化硼酸与 2-巯基苯并[d]噻唑制备苯并[d]噻唑硫醚

Scheme 6 Copper catalyzed synthesis of benzo[d]thiazole sulfide from boric acid and 2-mercaptobenzothiazole



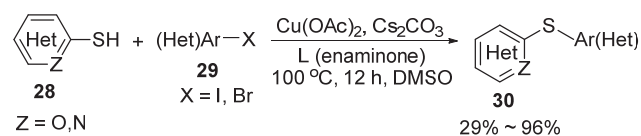
图式 7 铜催化苯并[d]噻唑与硫及卤苯反应制备苯并[d]噻唑硫醚化合物

Scheme 7 Synthesis of benzo[d]thiazole thioethers from benzo[d]thiazole, sulfur and aryl halides catalyzed by copper



图式 8 铜催化苯并[d]噻唑与硫及卤苯反应的可能反应机理
Scheme 8 Possible reaction mechanism of copper catalyzed reaction of benzo[d]thiazole with sulfur and halobenzenes

Cs_2CO_3 作为碱, DMSO 作为溶剂, 在 $100\text{ }^\circ\text{C}$ 下反应 12 h, 以 29%~96% 的分离收率得到苯并[d]五元杂环硫醚化合物 **30** (Scheme 9). 虽然该方法为合成苯并[d]五元杂环硫醚化合物提供了一种新的合成思路, 但存在底物普适性差和目标物产率较低的缺点, 限制了其在实际合成中的应用.



图式 9 铜催化杂芳基硫醇与(杂)芳基卤化物反应制备苯并[d]五元杂环硫醚化合物

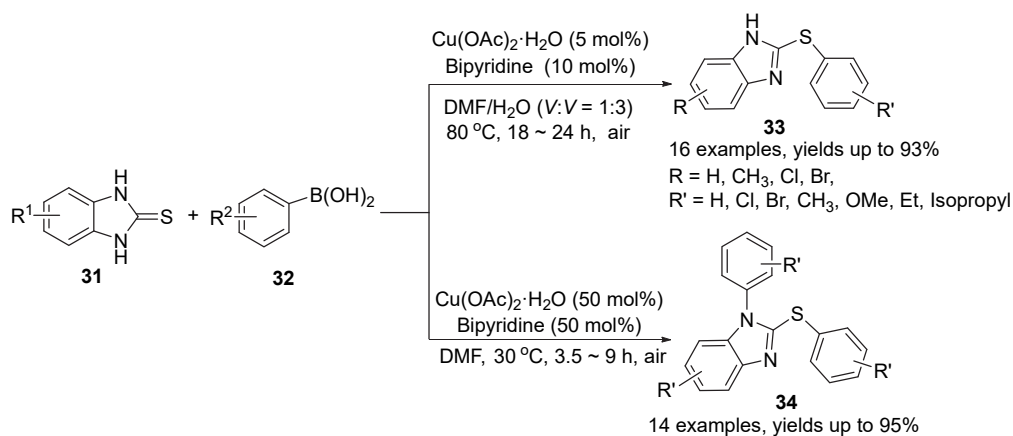
Scheme 9 Preparation of benzo[d]five-membered heterocyclic sulfides from heteroaryl mercaptans and (hetero)aryl halides catalyzed by copper

2019 年, 董志兵课题组^[26]发展了 2-巯基苯并[d]咪唑类化合物与芳基硼酸经 Chan-Lam 反应选择性合成 *S*-芳基苯并[d]咪唑衍生物的方法 (Scheme 10). 使用 5

mol% $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ /10 mol% 联吡啶为催化剂, DMF/ H_2O ($V:V=1:3$) 为溶剂, 于 $80\text{ }^\circ\text{C}$ 搅拌反应 18~24 h, 以高达 93% 的收率得到单取代目标产物 *S*-芳基苯并[d]咪唑衍生物 **33**; 当催化剂的用量增大为 50 mol% 时, 于 $30\text{ }^\circ\text{C}$ 在 DMF 溶剂中搅拌反应 3.5~9 h, 以高达 95% 的收率获得 *N*-芳基苯并[d]咪唑硫醚化合物 **34**. 该反应具有目标产率高和选择性好等优点, 且可以通过改变催化剂的用量、反应温度和反应溶剂来控制底物的选择性, 但是底物普适性不好. 作者提出了如 Scheme 11 所示的可能机理: 首先, 在氧气条件下金属 Cu(I) 被氧化成 Cu(II), 然后芳基硼酸 **32** 与 Cu(II) 反应形成中间体 Cu(II) 络合物 **36**, 中间体 **36** 被 Cu(I) 氧化形成 Cu(III) 络合物 **37**, **37** 与 2-巯基苯并[d]咪唑 (苯并[d]咪唑-2-硫酮的互变异构形式) 发生配位, 然后进行还原消除得到单取代产物 **33** 和催化剂 Cu(I), 最后 Cu(I) 被氧气氧化生成 Cu(II). 对于双 *S/N*-芳基化, 首先进行 *S*-芳基化得到单 *S*-芳基化产物 **33**, **33** 进一步与 Cu(III) 络合物 **37** 进行反应, 经还原消除得到双 *S/N*-芳基化产物 **34** 和 Cu(I).

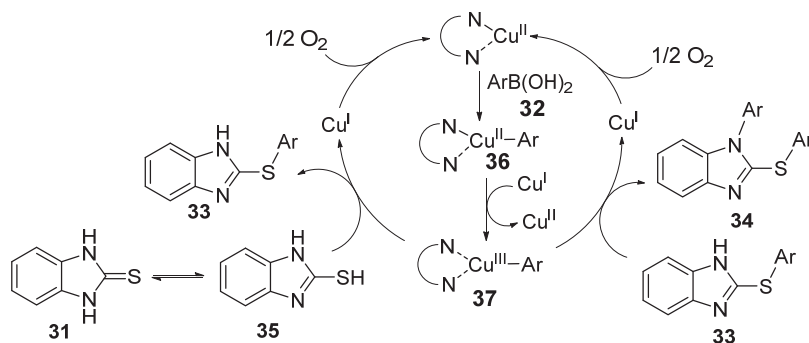
1.1.1.2 无配体存在下的铜催化体系

2002 年, Liebeskin 课题组^[27]发展了铜催化有机硼酸与 *N*-硫代杂芳基丁二酰亚胺的交叉偶联反应, 并以此来制备(杂)芳基硫醚化合物 (Scheme 12). 该方法以 3-甲基水杨酸铜 (CuMeSal) 为催化剂, 在四氢呋喃 (THF) 中于 $45\sim50\text{ }^\circ\text{C}$ 搅拌反应 2.5~12 h, 以 56%~57% 的产率得到 2-芳基苯并[d]咪唑硫醚化合物 **40**. 该反应体系对于其它 *N*-硫代杂芳基丁二酰亚胺及芳基硼酸也适用, 并以 51%~83% 的产率得到相应的(杂)芳基硫醚化合物. 该方法具有反应温度低及不需要添加碱的优点, 但反应时间较长, 底物普适较差. 作者提出了如 Scheme 13 所示的可能机理, 首先活化的 CuMeSal (**41**) 与 *N*-硫代杂芳基丁二酰亚胺 (**38**) 发生氧化加成得到 Cu(III) 络合物 **42**,



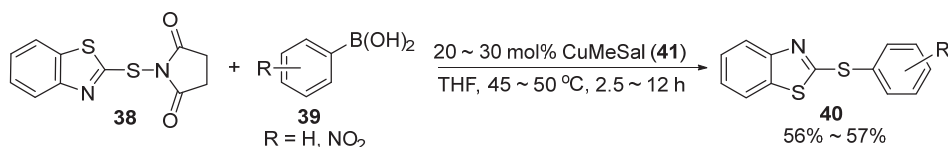
图式 10 铜催化硼酸与 2-巯基苯并[d]咪唑反应制备苯并[d]咪唑硫醚化合物

Scheme 10 Preparation of benzo[d]imidazole sulfide from boric acid and 2-mercaptobenzo[d]imidazole catalyzed by copper

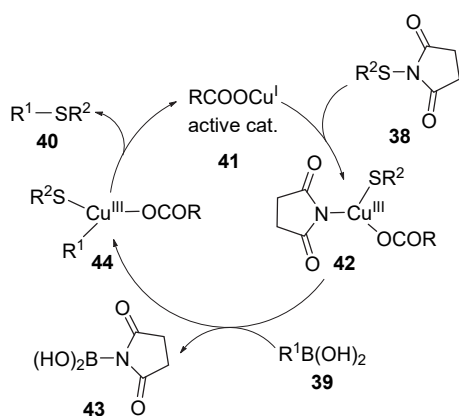


图式 11 铜催化硼酸与 2-巯基苯并[d]咪唑反应的可能反应机理

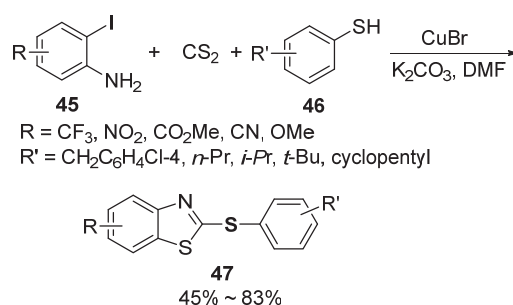
Scheme 11 Possible reaction mechanism of the reaction of boric acid and 2-mercaptobenzo[d]imidazole catalyzed by copper

图式 12 铜催化硼酸与 *N*-硫杂芳基丁二酰亚胺反应制备苯并[d]五元杂环硫醚化合物Scheme 12 Copper-catalyzed reaction of boric acid with *N*-thiaaryl succinimide to prepare benzo[d]pentacyclic sulfides

然后络合物 **42** 与有机硼酸 **39** 发生金属交换得到 Cu(III) 络合物 **44**, 最后络合物 **44** 经还原消除得到(杂)芳基硫醚化合物 **40** 和活化的 CuMeSal (**41**), 进入下一个催化循环.

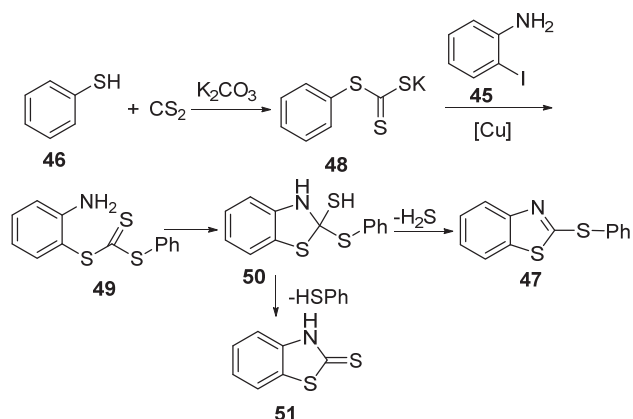
图式 13 铜催化硼酸与 *N*-硫杂芳基丁二酰亚胺的可能反应机理循环图Scheme 13 Possible reaction mechanism of the reaction of boric acid with *N*-thiaaryl succinimide catalyzed by copper

2011 年, 马大为课题组^[28]报道了通过多米诺缩合反应制备苯并[d]噻唑硫醚化合物的策略. 该反应以 CuBr 为催化剂, DMF 为溶剂, K₂CO₃ 为碱, 邻碘苯胺与二硫化碳及硫酚反应得到苯并[d]噻唑硫醚化合物 **47** (Scheme 14). 脂肪族硫醇和芳香族硫酚在该反应体系中均可兼容, 目标产物硫醚最高产率可达 85%. 该方法具有操作简单和原子经济性高的优点. 作者提出了如 Scheme 15 所示的可能反应机理: 二硫化碳与硫酚经缩



图式 14 铜催化 2-碘苯胺、二硫化碳与硫酚制备苯并[d]噻唑硫醚化合物

Scheme 14 Preparation of benzo[d]thiazole sulfides from 2-iodoaniline, carbon disulfide and thiophenol catalyzed by copper

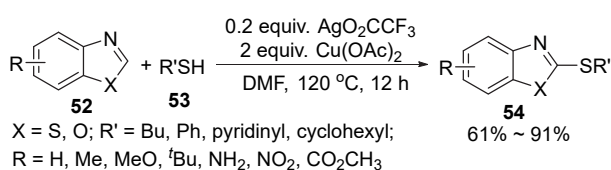


图式 15 铜催化 2-碘苯胺、二硫化碳与硫酚反应的可能反应机理

Scheme 15 Possible mechanism of the reaction of 2-iodoaniline, carbon disulfide and thiophenol catalyzed by copper

合反应原位生成硫代碳酸盐 **48**, 硫代碳酸盐 **48** 再与 2-碘苯胺 **45** 进行亲核取代反应, 然后再进行分子内环化反应形成中间体 **50**, 中间体 **50** 在催化剂 CuBr 的协助下消除 H₂S 得到苯并[d]噻唑硫醚化合物 **47**, 也可以脱出 PhSH 生成副产物 **51**.

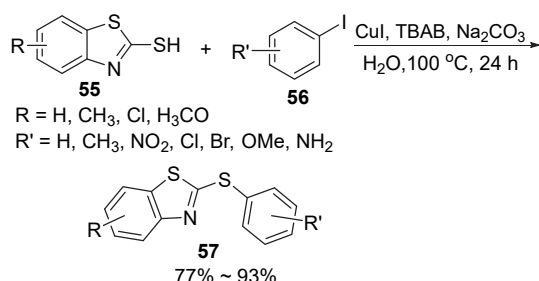
2012 年, 高艳锋课题组^[29]报道了在无碱条件下, 路易斯酸(Ag^I, Ni^{II} 或 Fe^{II})催化的 Cu^{II} 介导的杂芳烃和硫醇之间的硫化反应. 在 0.2 equiv. AgO₂CCF₃ 及 2 equiv. Cu(OAc)₂ 的作用下, 苯并[d]噻唑/噻唑与硫醇在 DMF 中于 120 °C 反应 12 h, 以 61%~91% 的收率得到苯并[d]噻唑/噻唑硫醚化合物 **54** (Scheme 16). 如果使用 AgF₂ 与 Cu(OAc)₂ 催化体系, DMSO 为溶剂, 则可以得到 2-甲硫基苯并[d]咪唑化合物, 其收率可达 81%.



图式 16 铜催化苯并[d]噻唑/噻唑与硫醇反应制备苯并[d]噻唑/噻唑硫醚化合物

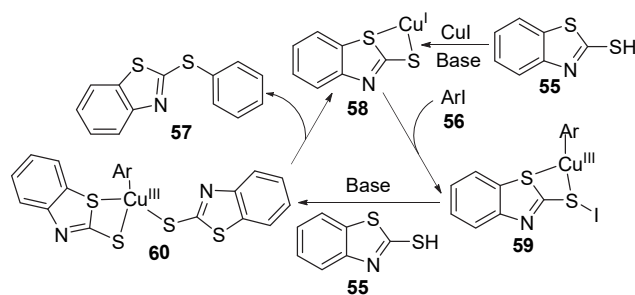
Scheme 16 Preparation of benzo[d]thiazole thioethers by the reaction of benzo[d]thiazole/oxazole with mercaptan catalyzed by copper

2013 年, 韩世清课题组^[30]报道了铜催化 2-巯基苯并[d]噻唑衍生物与芳基碘化物的交叉偶联反应合成苯并[d]噻唑硫醚化合物的方法(Scheme 17). 该方法以碘化亚铜(CuI)为催化剂, 四丁基溴化铵(TBAB)为相转移催化剂, Na₂CO₃ 为碱, 水为溶剂, 在 100 °C 反应 24 h, 以 77%~93% 的收率得到苯并[d]噻唑硫醚化合物 **57**. 该方法无需加任何配体, 可广泛应用于生物制药、农药和化工等领域, 该方法的缺点是反应温度较高(100 °C), 反应时间长(24 h). 作者提出了如 Scheme 18 所示的可能机理: 2-巯基苯并[d]噻唑 **55** 在碱作用下与碘化亚铜(CuI)形成 Cu(I)络合物 **58**. 然后络合物 **58** 与芳基碘化物 **56** 进行氧化加成得到络合物中间体 **59** [Cu(III)(Ar)I], 然



图式 17 铜催化 2-巯基苯并[d]噻唑与碘苯反应制备苯并[d]噻唑硫醚化合物

Scheme 17 Copper-catalyzed reaction of 2-mercaptobenzo[d]thiazole with iodobenzene to prepare benzo[d]thiazole sulfide

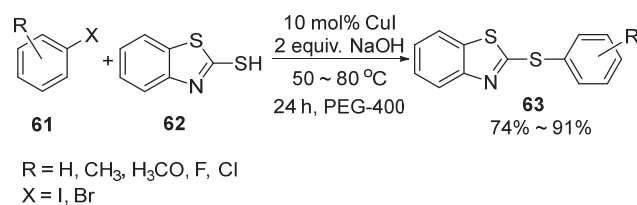


图式 18 铜催化 2-巯基苯并[d]噻唑与碘苯反应的可能机理循环图

Scheme 18 Possible mechanism of the reaction of 2-mercaptobenzo[d]thiazole with iodobenzene catalyzed by copper

后中间体 **59** 与 2-巯基苯并[d]噻唑配位生成中间体 **60**, 最后中间体 **60** 发生消除反应, 得到苯并[d]五元杂环硫醚化合物 **57**, 再生络合物 **58** 进入下一个催化循环.

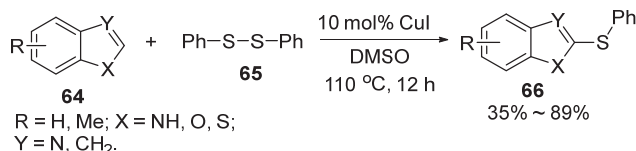
2014 年, 陈俊明课题组^[31]报道了铜催化 2-巯基苯并[d]噻唑与卤苯的化学选择性 S-芳基化反应, 并合成了苯并[d]噻唑硫醚化合物. 作者以 10 mol% CuI 为催化剂, PEG-400 为溶剂, 2 equiv. NaOH 作碱, 于 50~80 °C 搅拌反应 24 h, 以 74%~91% 的产率得到苯并[d]噻唑硫醚化合物 **63** (Scheme 19). 该反应体系绿色环保, 反应条件温和, 对多种官能团耐受性均较好, 具有很好的工业应用前景.



图式 19 铜催化 2-巯基苯并[d]噻唑与芳基卤化物反应制备苯并[d]噻唑硫醚化合物

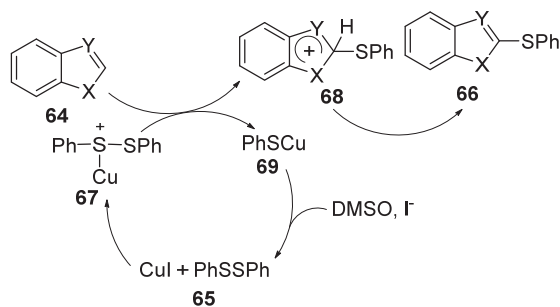
Scheme 19 Copper-catalyzed reaction of 2-mercaptobenzo[d]thiazole with aryl halide to prepare benzo[d]thiazole sulfide

2015 年, 张变香及其同事^[32]应用碘化亚铜催化二苯基二硫醚与苯并[d]五元杂环化合物反应制备了相应的苯并[d]五元杂环硫醚化合物. 以 10 mol% CuI 为催化剂, DMSO 为溶剂, 于 110 °C 搅拌反应 12 h, 以 35%~89% 的收率得到苯并[d]五元杂环硫醚化合物 **66**. 其中吡啶类和苯并[d]噻吩类反应效果较好, 目标产物产率可达 60%~89% (Scheme 20). 该反应体系无需强碱和配体, 操作简单, 后处理简便. 其反应机理如 Scheme 21 所示: 首先, 二苯基二硫醚 **65** 在碘化亚铜的作用下生成一分子的苯硫酚正离子 **67**, 然后 **67** 进攻苯并[d]五元杂环化合物 **64** 生成中间体 **68**, 随后得到硫醚化合物 **66**; 同时得到中间体 **69**, **69** 在 DMSO 的作用下形成二苯基二硫醚 **65** 和碘化亚铜, 完成催化循环过程.



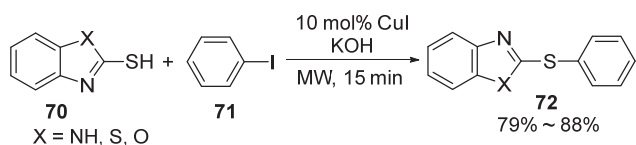
图式 20 铜催化苯并[d]五元杂环化合物与二苯基二硫醚反应制备苯并[d]五元杂环硫醚化合物

Scheme 20 Copper-catalyzed reaction of benzo[d]five-membered heterocyclic compounds with diphenyl disulfide to prepare benzo[d]five-membered heterocyclic sulfides



图式 21 苯并[d]五元杂环化合物与二苯基二硫醚的反应机理
Scheme 21 Mechanism of the reaction of benzo[d]five-membered heterocyclic compounds with diphenyl disulfides

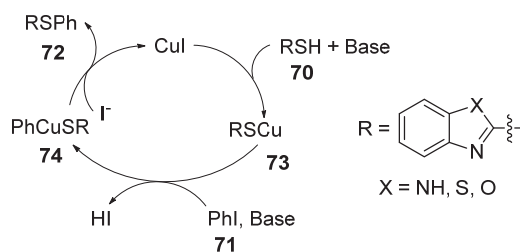
2016 年, 张变香等^[33]应用微波辅助 CuI 催化 2-巯基苯并[d]咪唑/噻唑类化合物与芳基碘化物的交叉偶联反应制备苯并[d]五元杂环硫醚化合物。以 10 mol% CuI 作催化剂, KOH 作碱, DMF 作溶剂, 微波辐射 15 min (30 W), 以 79%~88% 的收率得到一系列的苯并[d]五元杂环硫醚化合物 **72** (Scheme 22)。该方法与传统加热合成苯并[d]五元杂环硫醚化合物的方法相比, 具有反应效率高、选择性好和产率优秀等优点, 但底物普适性差, 官能团耐受性范围有限。作者提出来了如 Scheme 23 所示的可能机理, 首先 2-巯基苯并[d]咪唑/噻唑类化合物与碘化亚铜在碱的作用下结合生成中间体 **73**, 然后在碱性条件下碘苯 **71** 与中间体 **73** 结合生成中间体 **74**, 然后中间体 **74** 经还原消除, 生成目标产物 **72**。



图式 22 微波作用下铜催化 2-巯基苯并[d]噻唑与碘苯反应制备苯并[d]五元杂环硫醚化合物

Scheme 22 Preparation of benzo[d]pentacyclic thioethers from 2-mercaptobenzo[d]thiazole and iodobenzene catalyzed by copper under microwave irradiation

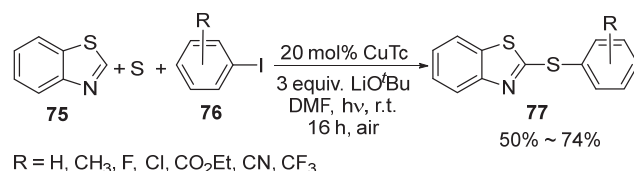
2017 年, Ackermann 课题组^[34]报道了通过光诱导 CuTc 催化苯并[d]噻唑与卤苯和硫单质三组分反应制备苯并[d]噻唑硫醚化合物的方法。作者使用 CuTc (20 mol%) 为催化剂, DMF 为溶剂, 3 equiv. 的叔丁醇锂(LiO-



图式 23 微波作用下铜催化 2-巯基苯并[d]噻唑与碘苯反应的可能机理

Scheme 23 Possible mechanism of the reaction of 2-mercapto-benzo[d]thiazole and iodobenzene catalyzed by copper under microwave irradiation

t-Bu) 为碱, 在空气中于室温和光照下搅拌反应 16 h, 以 50%~74% 的收率得到苯并[d]噻唑硫醚化合物 **77** (Scheme 24)。该方法相较于袁宇课题组报道的合成策略, 具有催化剂用量少、不需要添加任何配体及反应条件温和等优点。其反应机理和袁宇课题组^[24]所提出的反应机理一致。

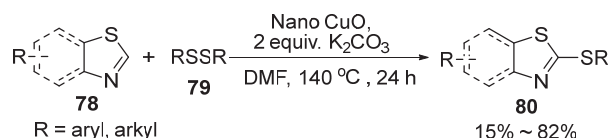


图式 24 可见光促进铜催化苯并[d]噻唑与硫及卤苯反应制备苯并[d]噻唑硫醚化合物

Scheme 24 Preparation of benzo[d]thiazole sulfide by the reaction of benzo[d]thiazole with sulfur and halobenzene catalyzed by copper under visible light

1.1.1.3 纳米铜催化剂催化

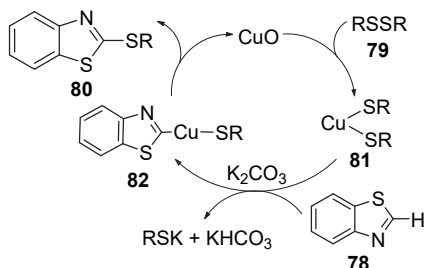
2013 年, Zeni 课题组^[35]报道了纳米氧化铜催化二硫化物与苯并[d]噻唑的交叉偶联反应制备苯并[d]噻唑硫醚化合物的策略。在 DMF 溶剂中加入纳米 CuO 和 2 equiv. K₂CO₃, 于 140 °C 搅拌反应 24 h, 以 15%~82% 的收率得到苯并[d]噻唑硫醚化合物 **80** (Scheme 25)。该反应的缺点是反应温度较高及反应时间较长。作者提出了如 Scheme 26 所示的可能反应机理: 首先, 氧化铜与二硫化物 **79** 反应得到中间体 **81**, 同时苯并[d]噻唑 **78** 在碱



图式 25 纳米铜催化二硫化物与苯并[d]噻唑反应制备苯并[d]五元硫醚化合物

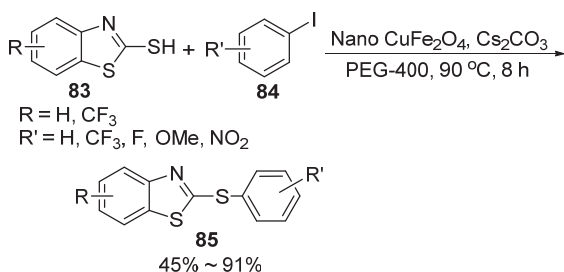
Scheme 25 Preparation of benzo[d]pentathioether compounds by the reaction of disulfide with benzo[d]thiazole catalyzed by copper nanoparticles

作用下进行脱质子(这也许是需要加热的关键步骤),脱去质子的苯并[d]噻唑迅速与中间体 **81** 进行配位体交换得到中间体 **82**. 最后, 中间体 **82** 经还原消除得到苯并[d]噻唑硫醚化合物 **80**, 并释放纳米 CuO, 进入下一个催化循环.



图式 26 纳米铜催化二硫化物与苯并[d]噻唑反应的可能机理
Scheme 26 Possible reaction mechanism of the reaction of disulfide with benzo[d]thiazole catalyzed by copper nanoparticles

2014 年, Nageswar 课题组^[36]利用可回收的纳米 CuFe_2O_4 催化 2-巯基苯并[d]噻唑与芳基碘化物的交叉偶联反应, 制备了苯并[d]噻唑硫醚化合物. 以纳米 CuFe_2O_4 为催化剂, Cs_2CO_3 为碱, PEG-400 为溶剂, 于 $90\text{ }^\circ\text{C}$ 搅拌反应 8 h, 苯并[d]噻唑硫醚化合物 **85** 的收率为 45%~91% (Scheme 27). 该反应体系具有简单、高效、目标产物收率高及底物普适性较好等优点. 同时催化剂可回收并重复使用 4 次, 其催化活性并没有明显的降低.



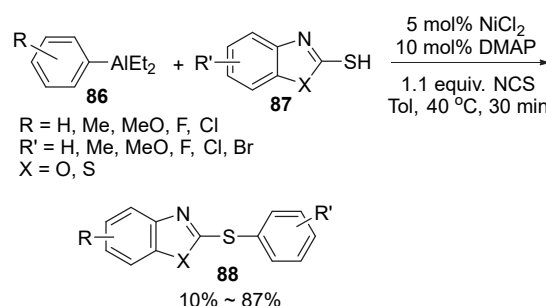
图式 27 纳米 CuFe_2O_4 催化 2-巯基苯并[d]噻唑与芳基碘反应制备苯并[d]噻唑硫醚化合物
Scheme 27 Synthesis of benzo[d]thiazole thioethers from 2-mercaptobenzo[d]thiazole and aryl iodide catalyzed by $\text{Cu-Fe}_2\text{O}_4$ nanoparticles

Scheme 27 Synthesis of benzo[d]thiazole thioethers from 2-mercaptobenzo[d]thiazole and aryl iodide catalyzed by $\text{Cu-Fe}_2\text{O}_4$ nanoparticles

1.1.2 镍催化体系

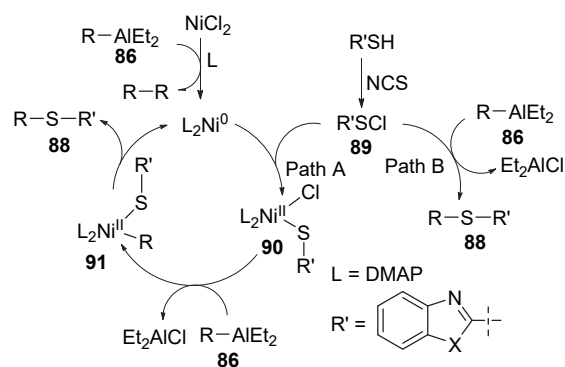
2022 年, 李清寒课题组^[37]报道了镍催化 2-巯基苯并[d]五元杂环化合物与(杂)芳基铝试剂的交叉偶联反应制备苯并[d]五元杂环硫醚的方法. 在氩气保护下, 以甲苯为溶剂, 5 mol% $\text{NiCl}_2/10\text{ mol}\%$ 4-二甲氨基吡啶(DMAP)为催化剂, N -氯代丁二酰亚胺(NCS) (1.1 equiv.) 为卤化试剂, (杂)芳基铝试剂与 2-巯基苯并[d]五元杂环在 $40\text{ }^\circ\text{C}$ 反应 30 min, 以 10%~87% 的分离收率得到多种结构的苯并[d]五元杂环硫醚化合物 **88** (Scheme 28).

无论是在有机铝试剂还是在 2-巯基苯并[d]五元杂环的芳环上带有供电子基团或吸电子基团时, 偶联反应均能顺利地进行, 并得到相应的苯并[d]五元杂环硫醚化合物. 该方法的优点是反应条件温和及时间短, 并且还可以进行克级反应. 作者提出了如 Scheme 29 所示的可能反应机理: 首先 2-巯基苯并[d]噻唑/噁唑与 NCS 反应得到硫氯化物中间体 **89**, 然后 **89** 经过两个途径来得到目标产物 **88**. 在途径 A 中, **89** 和 $\text{Ni}(0)$ 络合物[由 NiCl_2 和 $\text{RAI}(\text{Et})_2$ (**86**)试剂反应得到]形成镍(II)络合物中间体 **90**, 然后 $\text{RAI}(\text{Et})_2$ (**86**)与 $\text{Ni}(\text{II})$ 络合物中间体 **90** 发生金属交换得到中间体 $\text{R}'\text{S}(\text{Ni}(\text{II}))$ (**91**). 最后, 中间体 $\text{R}'\text{S}(\text{Ni}(\text{II}))$ (**91**)还原消除得到目标产物 2-芳基硫苯并[d]噻唑/噁唑 **88**, 再次生成活性 $\text{Ni}(0)$ 络合物, 进入下一次催化循环. 在途径 B 中, $\text{RAI}(\text{Et})_2$ (**86**)与硫氯化物 **89** 发生亲核取代反应得到 2-芳基硫苯并[d]噻唑/噁唑 **88** 和 Et_2AlCl .



图式 28 镍催化 2-巯基苯并[d]噻唑/噁唑与芳基铝反应制备苯并[d]噻唑/噁唑硫醚化合物
Scheme 28 Preparation of benzo[d]thiazole/oxazole thioethers by the reaction of 2-mercaptobenzo[d]thiazole/oxazole with aryl aluminums catalyzed by nickel

Scheme 28 Preparation of benzo[d]thiazole/oxazole thioethers by the reaction of 2-mercaptobenzo[d]thiazole/oxazole with aryl aluminums catalyzed by nickel



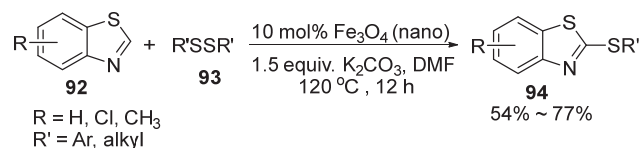
图式 29 镍催化 2-巯基苯并[d]噻唑/噁唑与芳基铝反应的可能机理
Scheme 29 Possible mechanism of the reaction of 2-mercaptobenzo[d]thiazole/oxazole with aryl aluminums catalyzed by nickel

Scheme 29 Possible mechanism of the reaction of 2-mercaptobenzo[d]thiazole/oxazole with aryl aluminums catalyzed by nickel

1.1.3 纳米铁催化剂催化

2018 年, Braga 课题组^[38]用纳米 Fe_3O_4 替代 Zeni 课题组的纳米 CuO 催化剂催化苯并[d]噻唑与二硫化物

进行交叉偶联反应制备苯并[d]噻唑硫醚化合物. 作者以 10 mol% 的纳米 Fe_3O_4 为催化剂, DMF 为溶剂, 1.5 equiv. K_2CO_3 为碱, 以空气为氧化剂, 于 120 °C 搅拌反应 12 h, 以 54%~77% 的收率得到苯并[d]噻唑硫醚化合物 **94** (Scheme 30). 该反应体系的优点是纳米 Fe_3O_4 可以重复利用和底物上的官能团耐受性较好, 但是反应温度较高, 时间较长. 该反应可能的机理和 Zeni 课题组^[33]提出的机理一样, 只不过中心金属变成了铁.



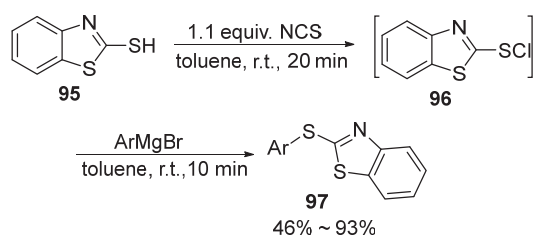
图式 30 纳米 Fe_3O_4 催化二硫化物与苯并[d]噻唑反应制备苯并[d]噻唑硫醚化合物

Scheme 30 Preparation of benzo[d]thiazole sulfide by the reaction of disulfide with benzo[d]thiazole catalyzed by nano- Fe_3O_4

1.2 非金属催化剂体系

1.2.1 卤代酰亚胺催化体系

2012 年, Lee 课题组^[39]开发了一种高效、操作方便的“一锅分步”合成(杂)芳基硫醚化合物的方法. 在 NCS 存在下, 2-巯基苯并[d]噻唑与苯基格氏试剂进行交叉偶联反应以 66% 的收率合成了 2-苯巯基苯并[d]噻唑化合物 **97** (Scheme 31). 利用该反应体系, 其它硫酚类化合物与格氏试剂也可顺利地进行交叉偶联反应得到相应的(杂)芳基硫醚化合物, 其收率为 46%~93%. 该方法的具体反应过程为: 首先 NCS 与(杂)芳基硫酚作用形成中间体硫氯化物 **96**, 然后硫氯化物 **96** 与格氏试剂反应得到杂芳基硫醚化合物 **97**. 其优点是操作简单, 反应温度低, 反应时间短, 目标产物收率好.

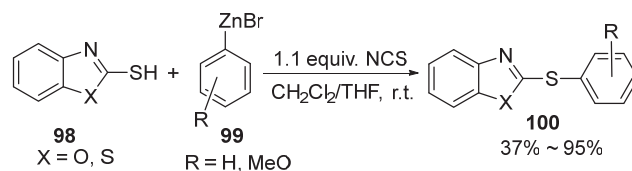


图式 31 NCS 作用下硫酚与 *N*-硫酰丁二酰亚胺及格氏试剂反应制备杂芳基硫醚化合物

Scheme 31 Preparation of heteroaryl sulfide compounds from thiophenol, *N*-thiosuccinimide and Grignard reagent under the action of NCS

在李课题组^[39]研究的基础上, Jarvo 课题组^[40]发展了有机锌试剂与 2-巯基苯并[d]噻唑/噻唑经“一锅分步”高效合成苯并[d]噻唑/噻唑硫醚化合物的策略 (Scheme 32). 该反应体系对于其它杂芳基硫醇也适用, 能以

37%~95% 的收率得到相应的硫醚化合物 **100**. 该反应过程与李课题组^[39]开发的反应过程一致. 该方法具有高效、操作简单、无需添加金属催化剂等优点. 作者对所合成的硫醚化合物进行了体外的抗肿瘤活性测试, 结果表明苯并[d]噻唑硫醚化合物对 MCF-7 乳腺癌细胞具有很好的抑制作用, 其 EC_{50} 可达到 4.5 μM .

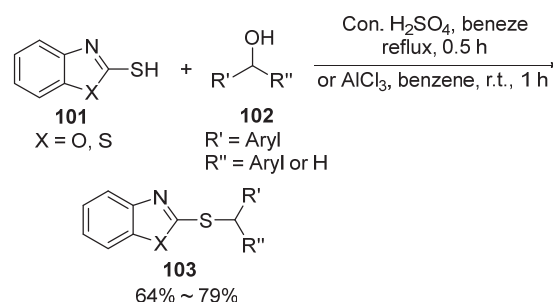


图式 32 NCS 作用下有机锌试剂与巯基苯并[d]噻唑/噻唑反应制备苯并[d]噻唑/噻唑硫醚化合物

Scheme 32 Preparation of benzo[d]thiazole/oxazole thioether by organic zinc reagent and thiobenzo[d]thiazole/oxazole under the action of NCS

1.2.2 酸催化体系

2012 年, Bandyopadhyay 课题组^[41]报道了以浓硫酸为催化剂催化了 2-巯基苯并[d]噻唑/噻唑与芳香醇的偶联反应, 制备了苯并[d]噻唑/噻唑硫醚类化合物. 所有反应可在浓硫酸作用下于苯溶液中回流反应 0.5 h 完成, 并以 64%~79% 的收率获得目标物 **103** (Scheme 33). 该反应也可在路易斯酸 AlCl_3 催化下, 在苯溶液中室温反应 0.5 h 完成. 同时该方法对于芳基硫酚类化合物也适用. 体外活性测试表明, 该类化合物具有较好的抗癌作用.



图式 33 浓硫酸或 AlCl_3 作用下芳香醇与巯基苯并[d]噻唑/噻唑反应制备苯并[d]噻唑/噻唑硫醚化合物

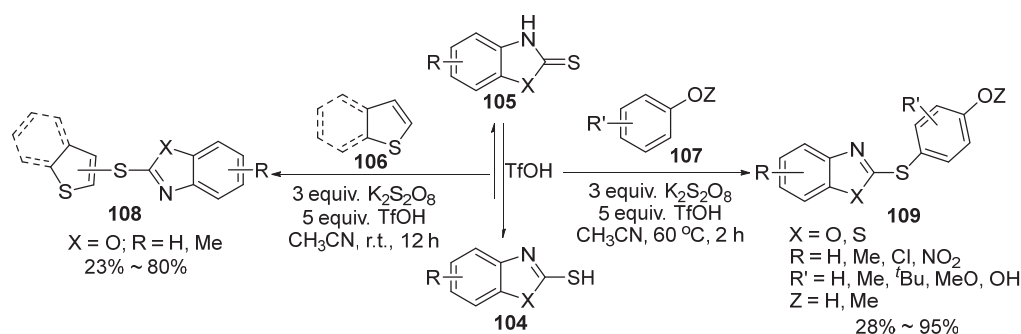
Scheme 33 Preparation of benzo[d]thiazole/oxazole sulfide from aromatic alcohol and mercaptobenzo[d]thiazole/oxazole under the treatment of concentrated sulfuric acid or AlCl_3

2014 年, Varun 等^[42]报道了在无过渡金属下, 2-巯基苯并[d]五元杂环与芳基化合物经氧化交叉脱氢偶联反应合成苯并[d]五元杂环硫醚化合物的策略. 该方法使用 TfOH 为催化剂, 以高达 95% 的收率得到苯并[d]五元杂环硫醚化合物 **108** 或 **109** (Scheme 34). 其中苯环上的给电子基(如 OMe)可使反应高选择性地在其对位发生.

作者提出了如 Scheme 35 所示的反应机理, 苯唑与 $K_2S_2O_8$ 反应生成的苯唑-2-硫自由基 **110** 可经过 path a 形成氮质子化的二硫化物 **111**, 也可经过 path b 形成过硫酸盐加合物 **112**, 这些中间体进一步与富电子芳香化合物反应得到产物. 不过, 在最佳反应条件下, 硫酚与茴香醚的类似反应没有生成预期的硫化产物.

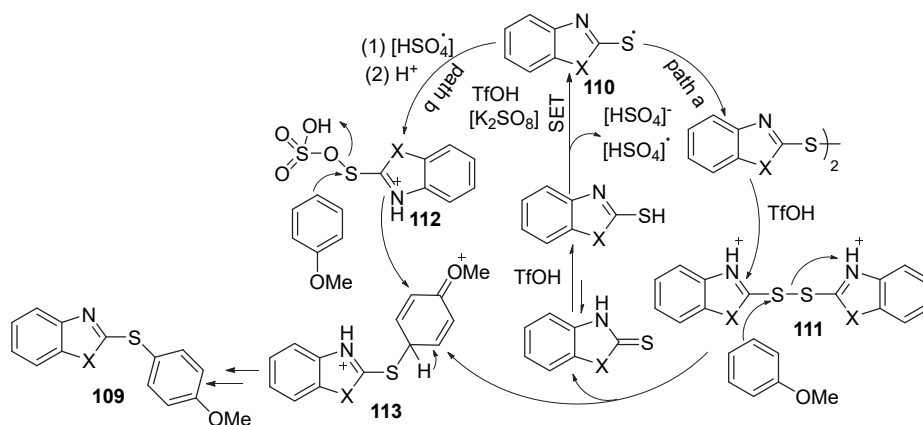
2018 年, 李平凡及其同事^[43]报道了基于五羧基环戊二烯基(PCCP)的手性 Brønsted 酸催化内消旋环氧乙烷与 2-巯基苯并[d]噻唑的对映选择性去对称化反应. 在 5~10 mol% 的手性 Brønsted 酸催化剂及 5~10 mol%

的异丙基苯基胺的作用下, 以三氯甲烷为溶剂, 于 15~30 °C 反应过夜, 以 19%~99% 的收率和高达 90.5:9.5 的 *er* 值得到开环化合物苯并[d]噻唑硫醚 **116** (Scheme 36). 该反应体系对于具有给电子或电中性取代基的 2-巯基苯并[d]噻唑亲核试剂通常能给出较好的结果. 对于带有强吸电子基团如 NO_2 、 CN 的 2-巯基苯并[d]噻唑亲核试剂, 其相应的目标产物收率 and 对应选择性均较低. 该催化体系对于具有 5~7 元并环的环氧乙烷化合物均可适用, 能以中等至优秀的收率得到目标物. 同时, 该反应体系可进行克级反应, 具有一定的应用价值.



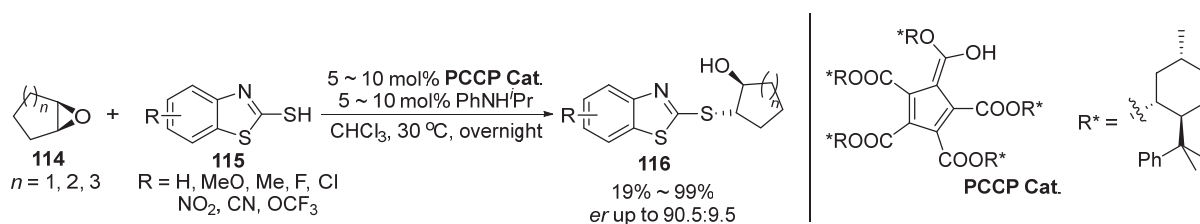
图式 34 2-巯基苯并[d]五元杂环与芳基化合物的氧化交叉脱氢偶联反应

Scheme 34 Oxidative cross dehydrogenation coupling reaction of 2-mercaptobenzo[d]five-membered heterocycles with aryl compounds



图式 35 2-巯基苯并[d]五元杂环与芳基化合物的交叉偶联反应的可能机理循环图

Scheme 35 Possible mechanism of coupling reaction of 2-mercaptobenzo[d]five-membered heterocycles with aryl compounds



图式 36 2-巯基苯并[d]噻唑与内消旋环氧乙烷化合物的开环反应

Scheme 36 Ring opening reaction of 2-mercaptobenzo[d]thiazole with racemic ethylene oxide compound

2019 年, 夏春谷课题组^[44]报道了酸性离子液体催化 2-巯基苯并[d]噻唑/噁唑与芳香醇的偶联反应. 在 10 mol% 酸性离子液体 [BsCtP][OTf] 催化剂的作用下, 以 1,2-二氯乙烷为溶剂, 于室温反应 2~24 h, 以 81%~97% 的收率得到目标物苯并[d]噻唑/噁唑硫醚 **119** (Scheme 37). 该反应体系底物普适性好, 无论是芳环上带有吸电子基或供电子基的芳香醇还是苯并[d]噻唑/噁唑, 均能很好地进行反应. 此外, 实验结果表明仲醇的活性通常优于伯醇. 同时, 该反应体系可进行克级反应, 且催化剂酸性离子液体可重复使用六次. 作者提出了如 Scheme 38 所示的反应机理: 最初, 离子液体的质子和醇 **118** 的羟基之间存在一定的相互作用, 有利于中间体 **120** 的形成, 同时 CF_3SO_3^- 稳定阳离子 **120** 和 **121**. 然后底物 **117** 通过亲核攻击与 **121** 反应, 生成所需产物 **119**. 另一方面, **121** 也可以与 **118** 反应生成中间体 **122** 和 **123**, **123** 进一步与原料 **117** 反应生成产物 **119**.

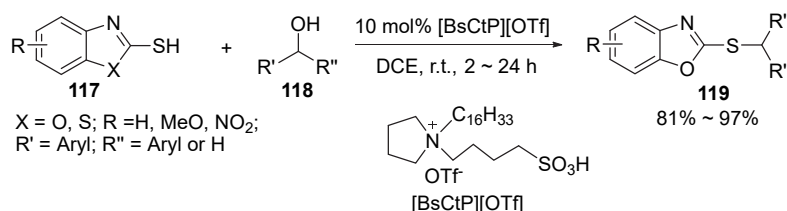
2022 年, Nguyen 课题组^[45]用三氟乙酸(TFA)/DMSO 组合成功促进了 2-巯基苯并[d]噻唑与吲哚衍生物的交叉脱氢偶联. 在 2.6 equiv. TFA 及 2.8 equiv. DMSO 作用下, 于 60 °C 反应 16 h, 以良好至优异的产率得到 2-(3-吲哚硫基)苯并[d]噻唑衍生物 **126** (Scheme 39). 该反应

体系对于其它杂芳硫醇也适用.

1.2.3 碱催化体系

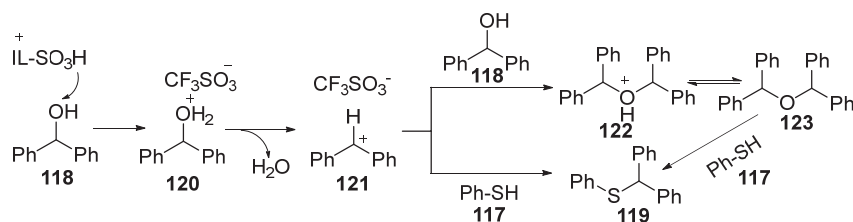
2002 年, Klimešova 课题组^[46]以邻苯二胺、二硫化碳及卤代烃为原料, 以 19%~97% 的收率合成了一系列苯并[d]咪唑硫醚类化合物 (Scheme 40). 体外抗菌活性评价结果表明, 该类化合物对结核分枝杆菌和非结核分枝杆菌具有较好的抑制作用, 其相应的最低抑菌浓度 (MIC) 值可达 4 $\mu\text{mol/L}$. 其中 3,5-二硝基衍生物的抑菌活性超过了标准异烟肼对 *M. kansasii* 和 *M. avium* 的抑制作用, 但是化合物对白色念珠菌、热带念珠菌、克柔念珠菌、光滑念珠菌、贝氏毛孢子菌、须癣毛癣菌和烟曲霉的抑制作用较低.

2007 年, 张成仁等^[47]根据生物活性基团拼接原理, 设计合成了既含有噻唑、苯并噻唑及 1,3,4-噻二唑环又含有吡啶环以及噻二唑环对称结构的硫醚类杂环化合物 (Scheme 41). 作者采用 MTN [3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基四羟甲基溴化物] 法对所得的目标化合物进行了体外抗肿瘤活性评价, 测定结果表明, 在 10^{-5} mol/L 的浓度下, 有 10 个化合物对 Hela 肿瘤细胞具有一定的抑制活性.



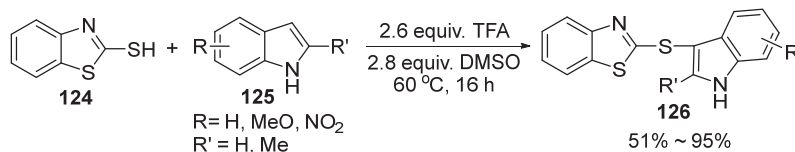
图式 37 酸性离子液体[BsCtP][OTf]催化 2-巯基苯并[d]噻唑/噁唑与芳香醇的偶联反应

Scheme 37 Coupling reaction of 2-mercaptobenzo[d]thiazole/oxazole with aromatic alcohol catalyzed by acidic ionic liquid [BsCtP][OTf]



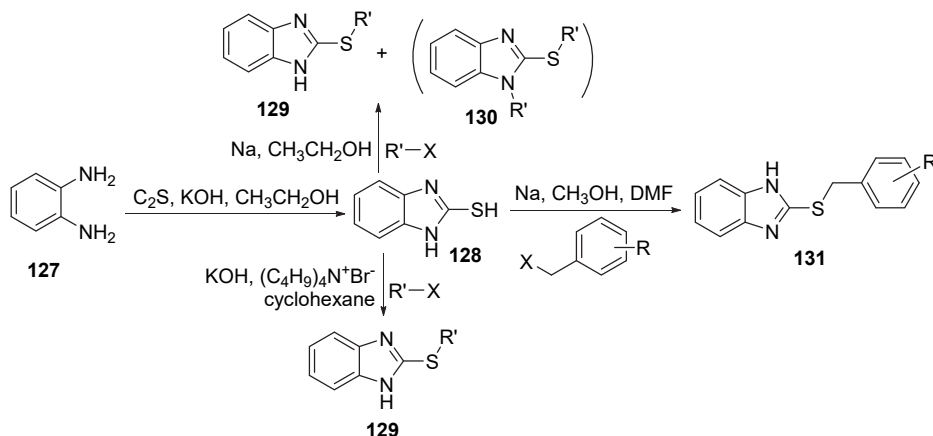
图式 38 醇硫基化的可能机理

Scheme 38 Proposed mechanism for the thiolation of alcohols



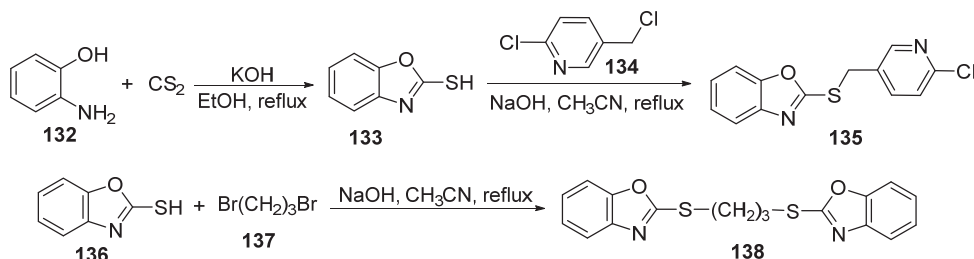
图式 39 TFA 催化 2-巯基苯并[d]噻唑与吲哚衍生物的交叉脱氢偶联反应

Scheme 39 TFA-catalyzed cross dehydrogenation coupling of 2-mercaptobenzo[d]thiazole with indole derivatives



图式 40 2-烷基硫苯并[d]咪唑类化合物的合成

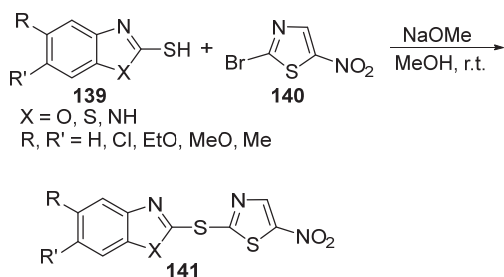
Scheme 40 Synthesis of 2-alkylthiobenzo[d]imidazole compounds



图式 41 2-巯基苯并[d]噁唑与卤代烃反应合成苯并[d]噁唑硫醚化合物

Scheme 41 Synthesis of benzo[d]oxazolethioether by the reaction of 2-mercaptobenzo[d]oxazole with haloalkane

2009 年, Pellecchia 课题组^[48]利用 NaOMe 为催化剂实现了 2-巯基苯并[d]噁唑与 2-溴-5 硝基噻唑的反应, 成功制得了苯并[d]噁唑硫醚衍生物 **141** (Scheme 42). 同时该反应体系对 2-巯基苯并[d]噁唑/咪唑也适用. 体外生物活性测试表明, 所得的苯并[d]噁唑/咪唑/噻唑硫醚对应激激活的蛋白激酶(JNK)具有较好的抑制作用. 同时, 作者通过构效关系(SAR)研究发现了该类 JNK 抑制剂对 p38 具有选择性的抑制作用.



图式 42 NaOMe 催化 2-巯基苯并[d]噁唑/噻唑/咪唑与 2-溴-5 硝基噻唑的交叉偶联

Scheme 42 Cross-coupling of 2-mercaptobenzo[d]thiazole/oxazole/imidazole with 2-bromo-5-nitrothiazole catalyzed by NaOMe

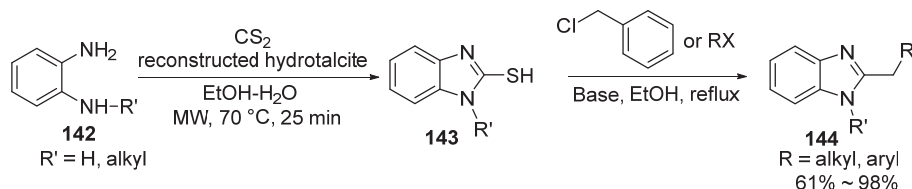
2013 年, Negron-Silva 及其同事^[49]开发了微波辅助经重构水滑石促进邻苯二胺、CS₂ 和(溴甲基)苯合成苯

并[d]咪唑硫醚的方法(Scheme 43). 在 1.2 equiv.重构水滑石的存在下, 以乙醇-水为溶剂, 微波照射 4 h, 以优异的产率得到了苯并[d]咪唑硫醚化合物. 该方法虽然实现了三组分一锅法合成苯并[d]咪唑硫醚化合物, 但是对于合成其他苯并[d]咪唑硫醚化合物并不适用. 为了拓展底物的普适性, 高伟课题组^[50]以 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)为催化剂成功地催化了邻苯二胺/邻氨基苯酚与二硫化碳及苄溴的三组分反应制备苯并[d]咪唑/噻唑硫醚化合物(Scheme 44). 在 2 equiv. DBU 催化剂的作用下, 以四氢呋喃为溶剂, 于室温反应 6 h, 即可得到苯并[d]噻唑/噻唑硫醚衍生物 **166**. 该反应体系具有广泛的底物普适性, 无论是苄溴的苯环上带有供电子基还是吸电子基, 均能很好地反应. 该反应体系对于苯环上具有供电子基或吸电子基的苯并[d]噻唑/噻唑也兼容. 特别是该反应体系对 3-溴丙烯衍生物、溴乙酸乙酯及溴代环己烷也能很好地兼容, 并得到相应的苯并[d]噻唑/噻唑硫醚衍生物. 该反应体系可进行克级反应, 无需金属催化剂和氧化剂, 具有绿色环保及反应高效的优点. 基于实验结果和之前的相关报道^[51], 作者提出了如 Scheme 45 所示的反应机理. 首先, **145** 与 CS₂ 反应生成中间体 **148**, 中间体 **148** 进一步转化为中间体 **149**, 并释放 H₂S 气体. 同时 CS₂ 与 DBU 反应提供化合

物 **150** 和 **151**, 然后中间体 **151** 攻击中间体 **149** 得到化合物 **152** 和中间体 **153**. 在这种情况下, 中间体 **153** 可以被化合物苄溴捕获, 得到化合物 **154**. 最后, 由化合物 **152** 与苄溴在 DBU 存在下反应获得所需产物 **147**.

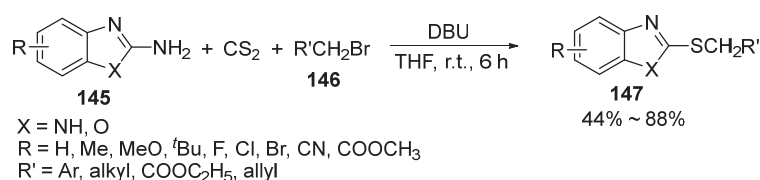
2015 年, Santiago 课题组^[52]为了寻找新型的抗真菌的农业化学品, 在碱存在下, 采用“一锅合成法”, 分别采用光催化和微波辅助两种方法合成了一系列苯并[d]噻唑硫醚

噻唑硫醚化合物. 在最佳条件下, 目标化合物 **157** 的收率达到 70%~98% (Scheme 46). 与传统的合成苯并[d]五元杂环硫醚化合物的方法相比, 该方法为合成具有生物活性的苯并[d]五元杂环硫醚化合物提供了一种新的思路. 作者对所合成的苯并[d]五元杂环硫醚化合物 **157** 进行了抗真菌实验, 结果发现合成的苯并[d]噻唑硫醚化合物对灰霉真菌生长有明显抑制作用, 并且大多数苯



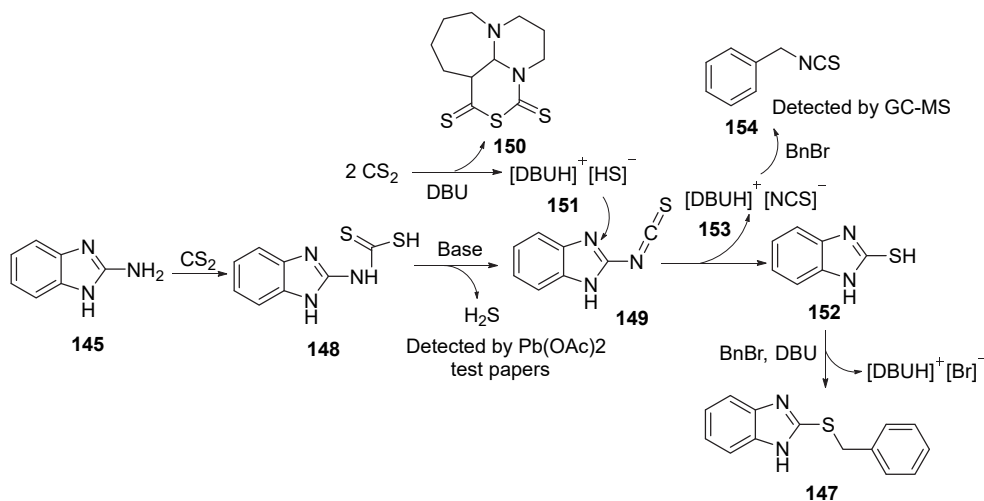
图式 43 微波辅助合成苯并[d]咪唑硫醚

Scheme 43 Microwave assisted synthesis of benzo[d]imidazole sulfide



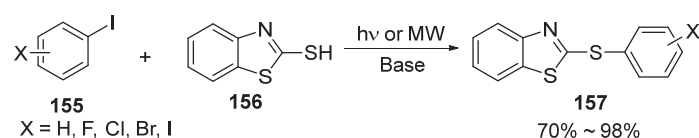
图式 44 DBU 促进 2-氨基苯并[d]噻唑/噁唑与二硫化碳及溴代烃一锅合成苯并[d]噻唑/噁唑硫醚化合物

Scheme 44 DBU promotes one pot synthesis of 2-aminobenzo[d]thiazole/oxazole with carbon disulfide and brominated hydrocarbons to benzo[d]thiazole/oxazole sulfide



图式 45 DBU 促进 2-氨基苯并[d]噻唑与二硫化碳及溴代烃一锅合成苯并[d]噻唑硫醚的可能反应机理

Scheme 45 Possible reaction mechanism of DBU promoting the one pot synthesis of 2-aminobenzimidazole with carbon disulfide and brominated hydrocarbons to benzimidazole sulfide



图式 46 可见光促进碱催化 2-巯基苯并[d]噻唑与碘苯反应制备苯并[d]噻唑硫醚化合物

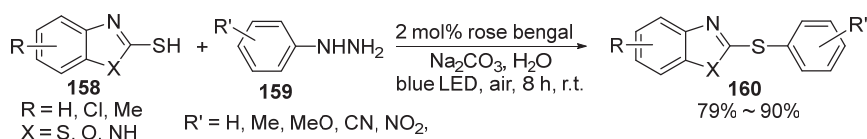
Scheme 46 Preparation of benzo[d]thiazole thioether from 2-mercaptobenzo[d]thiazole and iodobenzene catalyzed by base under visible light

并[d]五元杂环硫醚化合物具有良好的抗真菌活性. 其中三种含苯并[d]噻唑结构的硫醚具有优于商业杀菌剂的抑制效果, 2-(苯基苯硫)苯并[d]噻唑、2-(2-氯苯基)苯并[d]噻唑和2-(3-氯苯基)苯并[d]噻唑的半抑制浓度值分别为 0.75、0.69 和 0.65 $\mu\text{g/mL}$.

2018年, Hajra 课题组^[53]报道了无金属条件下, 可见光促进杂芳基硫醇和芳基肼之间的氧化偶联反应, 并合成了苯并[d]噻唑/噁唑/咪唑硫醚化合物. 以 2 mol% Rose Bengal 为催化剂, 2 equiv. Na_2CO_3 为碱, 水为溶剂, 在空气中于室温和光照下搅拌反应 8 h, 以 79%~90% 的收率得到苯并[d]噻唑/噁唑/咪唑硫醚化合物 **160** (Scheme 47). 该方法也适用于苯基硫醇衍生物. 作者提出了如 Scheme 48 所示的反应机理: 首先, 在蓝色 LED 光照射下, 玫瑰红(RB)由基态转换为激发态 RB^* . RB^* 与硫醇 **158** 通过单电子转移(SET)生成硫醇自由基阳离子 **161** 和 $\text{RB}^\bullet$. 随后, $\text{RB}^\bullet$ 通过 O_2 还原为 RB, 并产生 $\text{O}_2^\bullet$. $\text{O}_2^\bullet$ 从自由基阳离子 **161** 中夺取一个质子, 生成硫自由基 **162**. 接下来, 自由基 **162** 发生自偶联反应, 生成二芳基二硫醚 **163**. 另一方面, 芳基肼 **164** 被 RB^* 氧化, 得到自由基阳离子 **165**. 脱质子化后, 自由基阳离子

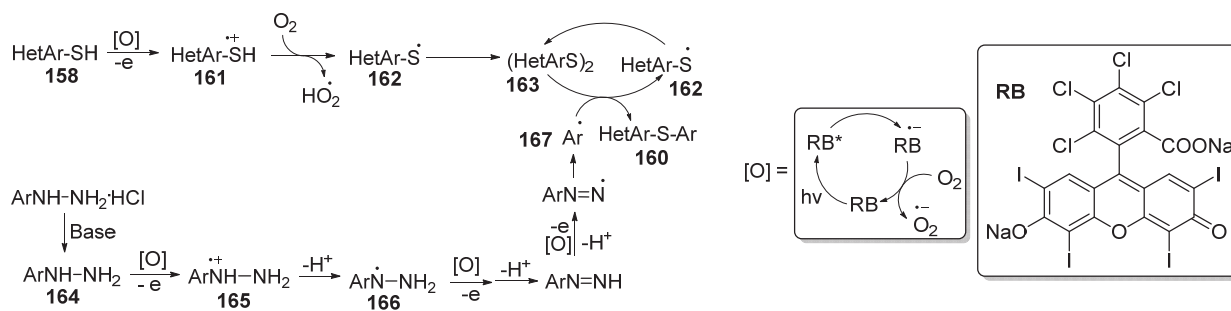
子 **165** 转化为自由基中间体 **166**. 通过氮的消除, **166** 生成芳基自由基 **167**. 最后, 芳基自由基 **167** 与二芳基二硫醚 **163** 偶联, 得到所需的偶联产物 **160**, 并产生硫自由基 **162**, 完成催化循环.

董志兵课题组^[54]也在三组分一锅合成苯并[d]噻唑硫醚化合物的合成方面做出了出色的工作. 作者以 2 equiv. K_2CO_3 为催化剂, 成功地催化了 2-氨基苯硫酚/邻苯二胺与 *N,N*-四甲基二硫双硫羰胺化合物 (TMTD) 及苄基或烯丙基卤化物的串联环化反应, 以良好至优异的产率得到苯并[d]噻唑/噁唑/咪唑硫醚化合物 **171** (Scheme 49). 该方法无需过渡金属, 以水为溶剂, 操作简单, 反应条件温和, 底物范围广, 可用于一些具有潜在生物活性化合物的合成. 基于实验结果和之前的相关报道^[55], 作者提出了如 Scheme 50 所示的反应机理: 首先 *N,N*-四甲基二硫双硫羰胺化合物(TMTD, **169**)与苯胺 **168** 反应生成中间体硫脲 **172**, **172** 的 XH (X=O, S, NH)基团发生分子内环化形成中间体 **173**. **173** 进行分子内消除脱去二甲胺, 形成巯基-苯并杂环化合物 **175**. 随后苄基/烯丙基溴化物 **170** 与化合物 **175** 进行 $\text{S}_\text{N}2$ 取代反应得到最终的硫醚化合物 **171**.



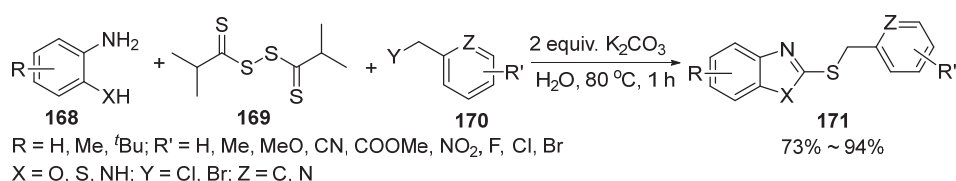
图式 47 可见光促进玫瑰红催化苯并[d]噻唑/噁唑/咪唑与芳基肼反应制备苯并[d]噻唑/噁唑/咪唑硫醚化合物

Scheme 47 Preparation of benzo[d]thiazole/oxazole/imidazole thioether by the reaction of benzo[d]thiazole/oxazole/imidazole and aryl hydrazine catalyzed by rose Bengal under visible light



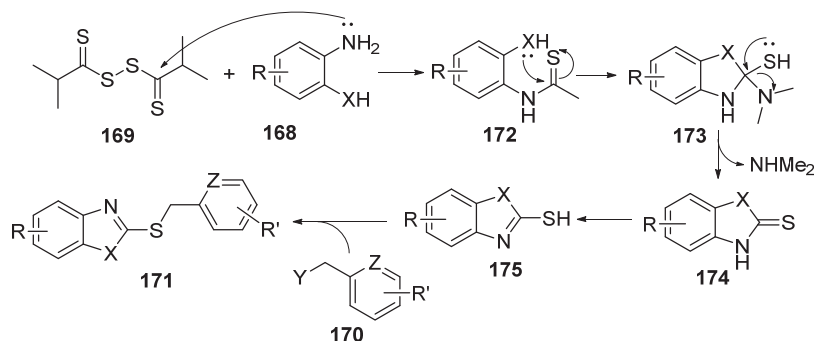
图式 48 可见光促进玫瑰红催化苯并噻与芳基肼反应的可能机理循环图

Scheme 48 Possible mechanism of the reaction of benzo[d]thiazole and aryl hydrazine catalyzed by rose Bengal under visible light



图式 49 无过渡金属条件下一锅法合成苯并噻硫醚

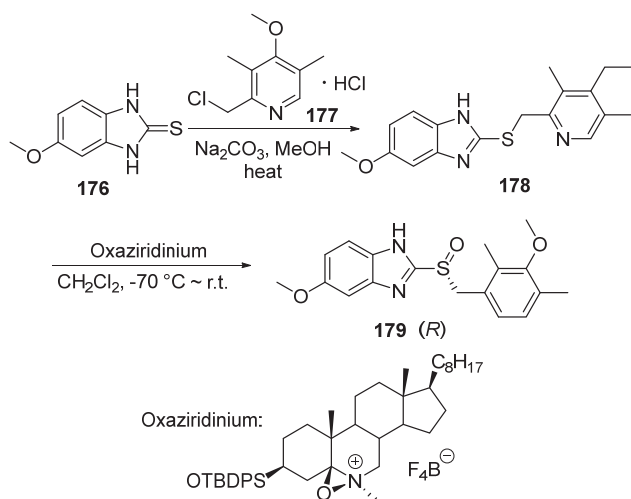
Scheme 49 One-pot synthesis of thiobenzoazoles using transition-metal-free conditions



图式 50 无过渡金属条件下一锅法合成苯并噻硫醚的可能反应机理

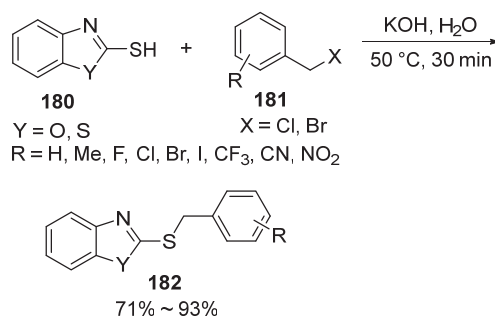
Scheme 50 Plausible mechanism of one-pot synthesis of thiobenzoazoles under transition-metal-free conditions

埃索美拉唑作为一种强质子泵抑制剂, 可用于治疗消化不良、消化性溃疡疾病、胃食管反流病和 Zollinger-Ellison 综合征^[56]. 2016 年, Guan 课题组^[57]报道了埃索美拉唑的一种新的合成方法(Scheme 51). 作者用碳酸钠为催化剂, 成功地催化了 2-巯基苯并[d]咪唑与 2-氯甲基吡啶衍生物的亲核取代反应, 制备了埃索美拉唑的中间体苯并[d]咪唑硫醚化合物.

图式 51 不对称氧化制备 *R*-对映异构体的埃索美拉唑Scheme 51 Preparation of esomeprazole of *R*-enantiomer by asymmetric oxidation

2017 年, Santiago 课题组^[58]以 2-巯基苯并[d]噻唑/噻唑和苄基卤为原料, KOH 为碱, 水为溶剂, 在 50 °C 反应 30 min 制备了 2-苄硫基苯并[d]噻唑/噻唑类化合物(Scheme 52). 该方法具有简便、绿色及目标物产率好的优点. 体外抗菌活性测试结果表明, 所制备的大部分化合物比抗真菌剂克菌丹具有更好的抑菌效果.

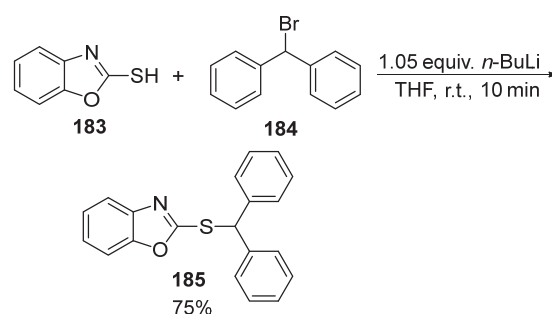
2020 年, Kim 课题组^[59]报道了在 *n*-BuLi 存在下, 由 2-巯基苯并[d]噻唑和二苯基溴甲烷反应制备苯并[d]噻唑硫醚的方法. 在 1.05 equiv. *n*-BuLi 作用下, 在 THF 溶液中于室温反应 10 min, 以 75% 的收率合成抗疟药物 2-(二苯基硫基)苯并[d]噻唑(185) (Scheme 53). 作者认



图式 52 2-苄硫基取代苯并[d]噻唑/噻唑类化合物的合成

Scheme 52 Synthesis of 2-benzylthio substituted benzo[d]-thiazole/oxazole compounds

为反应最初由苯并[d]噻唑-2-硫醇(183)在 *n*-BuLi 的作用下脱质子化生成不稳定的硫代锂中间体, 该中间体进一步与二苯基溴甲烷进行亲核取代, 脱出 LiBr 生成所需产物. 该反应可以在全氟烷氧基烷烃(PFA)毛细管微反应器中连续进行, 并且可使合成时间从常规反应的 10 min 迅速减少到毫秒(580 ms).

图式 53 *n*-BuLi 催化 2-巯基苯并[d]噻唑与二苯基溴甲烷的交叉偶联Scheme 53 Cross-coupling of 2-mercaptobenzimidazole with diphenyl bromomethane catalyzed by *n*-BuLi

2021 年, Machado 课题组^[60]以 2-巯基苯并[d]咪唑及苄溴为原料, 在 K₂CO₃ 为碱, DMF 为溶剂的条件下成功合成了一系列新的 2-(苄硫基)-1*H*-苯并[d]咪唑类化合物 188 (Scheme 54). 该方法所得的化合物具有一定的抗结

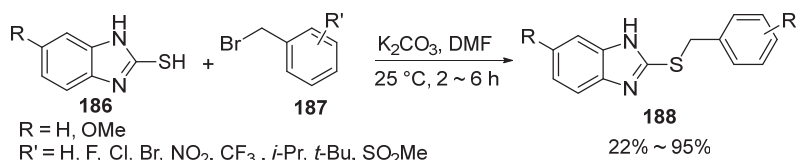
核活性, 对于野生型 Mtb 菌株及 Mtb 菌株均具有一定的抑制作用, 并且对哺乳动物细胞没有明显的细胞毒性。

2022 年, Koutentis 课题组^[61]以三乙胺为催化剂成功地催化了 2-巯基苯并[d]噻唑与 3,5-二氯-4*H*-1,2,6-噻二嗪-4-酮的取代反应, 以 71% 的收率制备了 3-(苯并[d]噻唑-2-基硫基)-5-氯-4*H*-1,2,6-噻二嗪-4-酮化合物 (Scheme 55)。

1.2.4 季铵盐催化体系

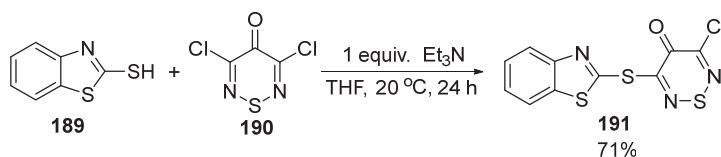
2019 年, 王栋课题组^[62]报道了一种在季铵盐下经“一锅两步法”合成吡啶-2-甲基硫醚的方法 (Scheme 56)。作者通过三氟乙酸酐 (TFAA) 介导吡啶 *N*-氧化物的 [3,3]- δ 重排反应得到三氟乙酸酯, 然后再以 TBAB 为催化剂, 催化三氟乙酸酯与 2-巯基苯并[d]噻唑/咪唑化合物的偶联反应, 得到苯并[d]噻唑/咪唑硫醚类化合物 **194**。该方法能够用硫醇对 2-甲基吡啶中的未活化的甲

基 C(sp³)-H 键进行硫醇化。该反应体系具有区域选择性高、步骤经济性和原子经济性、反应条件温和、操作简单及底物范围广等特点。此外, 该方法已被成功地应用于合成奥美拉唑硫化物 (Scheme 57) 和雷贝拉唑硫化物 (Scheme 58)。该方法比已报道的雷贝拉唑硫化物的合成方法更高效、更绿色。作者基于实验结果得出了以下 3 种可能的反应途径 (Scheme 59)。途径 a 主要适用于高度富电子的 2-甲基吡啶 *N*-氧化物, 直接通过 S_N2 反应六元环过渡态与芳基硫醇反应 (Path a)。相比之下, 途径 b 或途径 c 主要适用于其它类型的 2-甲基吡啶 *N*-氧化物, 其反应性比富电子 *N*-氧化物差, 并且需要 TBAB 的催化。在途径 b 中, TBAB 与 **205** 通过 S_N2 反应得到溴化物中间体 **206**。然后, **206** 的溴原子通过 S_N2 反应被硫醇取代得到 **194** 和溴化物, 溴化物进行下一个催化循环。然而, 由于在反应混合物中未检测到 **206**, 因



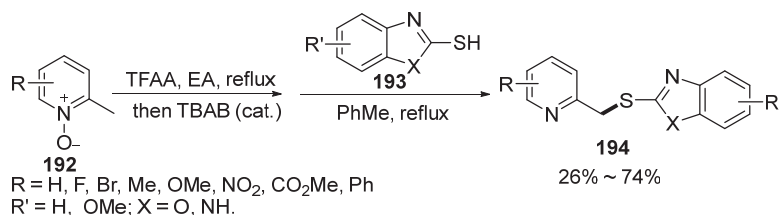
图式 54 2-(苄硫基)-1*H*-苯并[d]咪唑类化合物的合成

Scheme 54 Synthesis of 2-(benzylthio)-1*H*-benzo[d]imidazole compounds



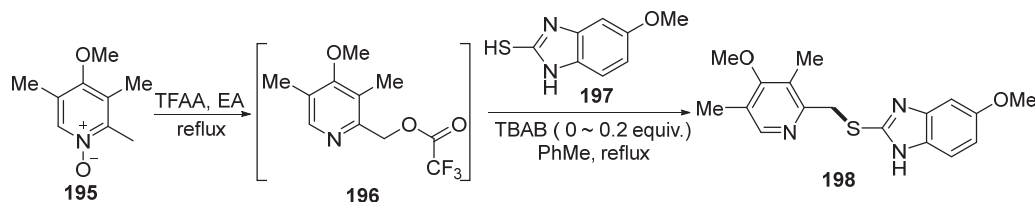
图式 55 3-(苯并[d]噻唑-2-基硫基)-5-氯-4*H*-1,2,6-噻二嗪-4-酮的合成

Scheme 55 Synthesis of 3-(benzo[d]thiazol-2-ylthio)-5-chloro-4*H*-1,2,6-thiadiazin-4-one



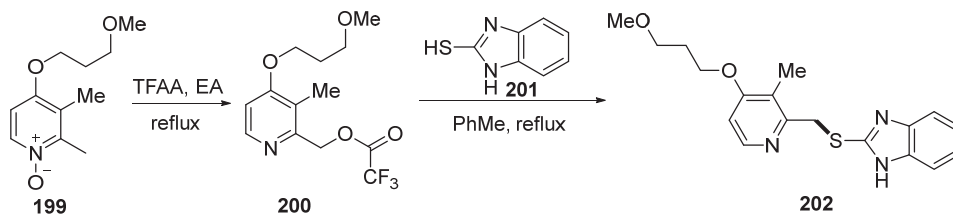
图式 56 无金属无碱条件下的一锅两步法合成吡啶-2-甲基硫醚

Scheme 56 One pot two-step synthesis of pyridine-2-methylthioether under metal and alkali free conditions

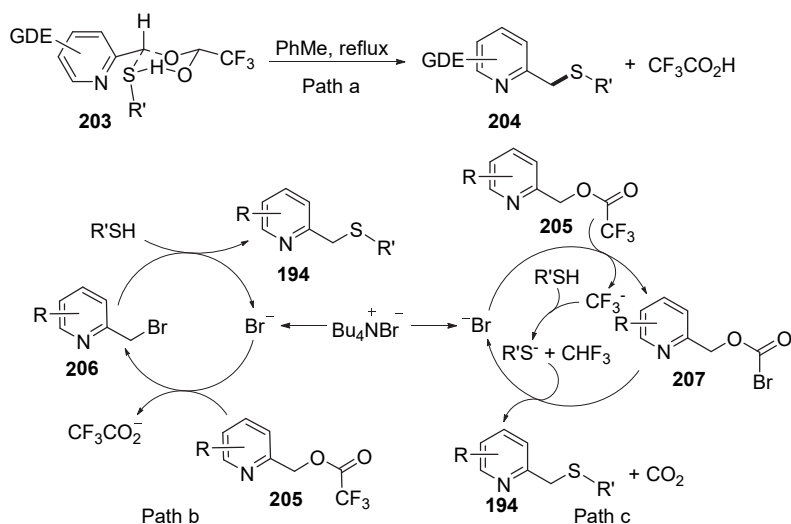


图式 57 奥美拉唑硫化物的合成

Scheme 57 Synthesis of omeprazole sulfide



图式 58 雷贝拉唑硫化物的合成
Scheme 58 Synthesis of ribeprazole sulfide

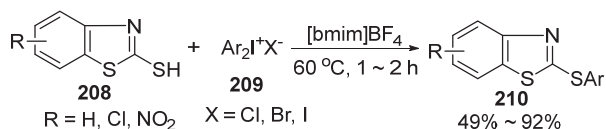


图式 59 吡啶-2-甲硫醚的合成机理
Scheme 59 Mechanism of the synthesis of pyridine-2-methylthioether

此排除了该途径。在途径 c 中, **205** 的三氟甲基被溴原子取代, 形成反应性更强的溴甲酸酯中间体 **207** 和 CF_3^- , 然后 CF_3^- 与 R'SH 反应生成 R'S^- 和三氟甲烷。最后, R'S^- 对 **207** 进行亲核进攻, 得到 **194**、二氧化碳和溴化物再生, 完成了催化循环。

1.3 无催化剂体系

2004 年, Zheng 课题组^[63]利用 2-巯基苯并[d]噻唑与二芳基碘盐在离子液体 1-丁基-3-甲基咪唑四氟硼酸盐中反应制备了苯并[d]噻唑硫醚类化合物(Scheme 60)。在 60 °C 搅拌反应 1~2 h, 以中等至优秀(49%~92%)的收率得到苯并[d]噻唑硫醚化合物 **210**。2-巯基苯并[d]噻唑的苯环上带有吸电子基团(Cl、Br、 NO_2)时所得的目



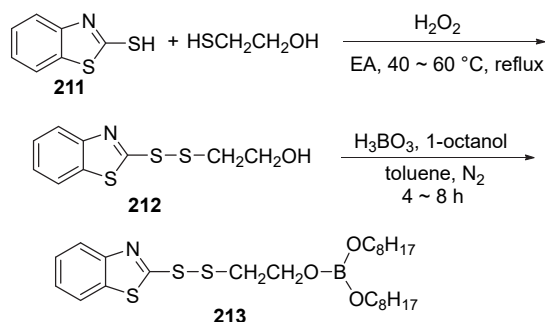
图式 60 2-巯基苯并[d]噻唑与二芳基碘盐制备苯并[d]噻唑硫醚化合物

Scheme 60 Preparation of benzo[d]thiazole thioether from 2-mercaptobenzo[d]thiazole and diaryliodide salt

标化合物的产率(87%~92%)比苯环上带有给电子基团(MeO)时所得的目标化合物的产率(58%~79%)高一些。该方法不需要加入配体、催化剂、碱和任何添加剂, 并且离子液体 1-丁基-3-甲基咪唑四氟硼酸盐可以被循环利用, 整个反应体系的温度较低, 反应时间较短。

2010 年, 李久盛等^[64]为了开发摩擦性能好的多功能润滑油添加剂, 将苯并[d]噻唑烷基二硫醚基团引入硼酸酯分子, 合成了一种分子内含有二硫代苯并[d]噻唑官能团的硼酸酯衍生物添加剂 BTSB (**213**) (Scheme 61)。将其加入常用的 Priolube 3970 多元醇酯基础油中, 以 BTSB 为研究对象, 考察了其浓度、载荷对润滑油摩擦学性能的影响。结果表明, 制备的 BTSB 添加剂在基础油中具有良好的抗磨、减摩性能和突出的极压性能, 在工业润滑油中具有良好的应用前景。

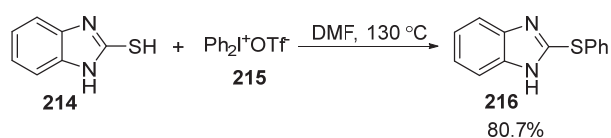
2013 年, 张变香及其同事^[65]在无金属催化剂、配体及强碱的条件下, 2-巯基苯并[d]咪唑与二苯基碘三氟甲磺酸盐反应, 高选择性地合成了 2-苯硫基苯并[d]咪唑 **216** (Scheme 62)。作者提出了如 Scheme 63 所示的反应机理: 2-巯基苯并[d]咪唑 **214** 转变为 2-硫酮苯并[d]咪唑 **217**, 然后二苯基碘三氟甲磺酸盐 **215** 进攻 2-硫酮苯并[d]咪唑 **217** 的硫原子生成高价碘化合物中间体 **218**, 同



图式 61 分子内含有二硫代苯并[d]噻唑官能团的硼酸酯衍生物添加剂 BTSB 的合成

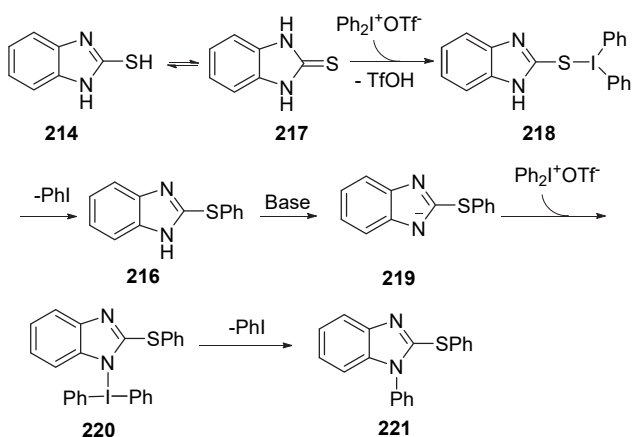
Scheme 61 Synthesis of borate ester derivative additive BTSB containing dithiobenzo[d]thiazole functional groups within the molecule

时脱去一分子三氟甲磺酸(TfOH); 中间体 **218** 脱去一分子碘苯生成目标化合物 **216**。化合物 **216** 在碱性条件下生成 N^- 负离子 **219**, 然后 N^- 负离子 **219** 继续与 $Ph_2I^+OTf^-$ 反应生成中间体 **220**, 中间体 **220** 在碱性条件下脱去一分子碘苯生成双取代产物 **221**, 而脱去的 PhI 可回收再次利用。



图式 62 2-巯基苯并[d]咪唑与二苯基碘三氟甲磺酸盐反应合成 2-苯硫基苯并[d]咪唑

Scheme 62 Synthesis of 2-phenylthiobenzo[d]imidazole by the reaction of 2-mercaptobenzo[d]imidazole with diphenyliodonium trifluoromethanesulfonate

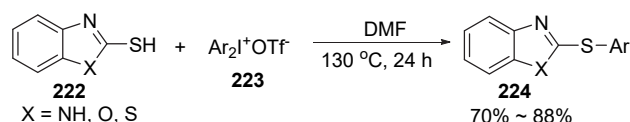


图式 63 2-巯基苯并[d]咪唑与二苯基碘三氟甲磺酸盐反应的可能机理

Scheme 63 Possible mechanism of the reaction of 2-mercaptobenzo[d]imidazole with diphenyliodonium trifluoromethanesulfonate

后来, 张变香及同事^[66]对该方法进行了进一步的研究, 在相同的条件下, 他们将反应底物由苯并[d]咪唑

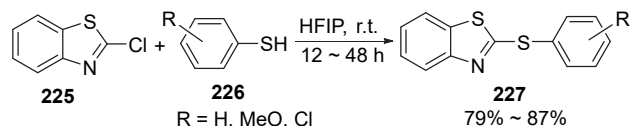
扩展到了苯并[d]噻唑和苯并[d]噻唑。2-巯基苯并[d]五元杂环化合物 **222** 和三氟甲磺酸二芳基碘盐 **224** 于 DMF 中在 130 °C 搅拌反应 24 h, 以 70%~88% 的收率得到苯并[d]五元杂环硫醚 **224** (Scheme 64)。作者推测该反应目标产物产率的损失一部分来自于 2-巯基苯并[d]五元杂环化合物的硫酮互变异构体的副产物。这个方法最显著的优点是不需要加入配体、催化剂、碱和任何添加剂, 目标产物产率高。其反应机理与 Scheme 63 相同。



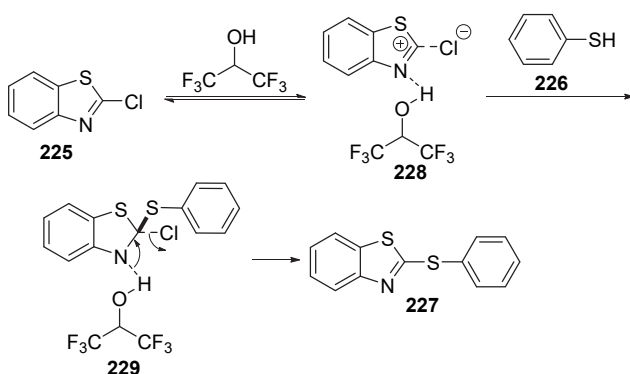
图式 64 2-巯基苯并[d]五元杂环与二芳基碘盐反应制备苯并[d]五元杂环硫醚化合物

Scheme 64 Preparation of benzo[d]five-membered heterocyclic sulfide compounds by the reaction of 2-mercaptobenzo[d]five-membered heterocycles with diaryliodonium salts

2019 年, Kapdi 课题组^[67]在无金属催化剂、配体及强碱的条件下, 用六氟异丙醇(HFIP)为溶剂, 在室温实现了 2-氯苯并[d]噻唑与硫酚的取代反应, 高选择性地合成了 2-苯硫基苯并[d]噻唑 **227**, 收率为 79%~87% (Scheme 65)。在最佳条件下, 所有的反应均可以在 12~48 h 完成。作者提出了如 Scheme 66 所示的反应机理:



图式 65 HFIP 促进 2-氯苯并[d]噻唑与硫酚的亲核取代反应
Scheme 65 HFIP promoted nucleophilic Substitution reaction of 2-chlorobenzo[d]thiazole using thiols



图式 66 HFIP 促进 2-氯苯并[d]噻唑与硫酚的亲核取代反应的可能机理

Scheme 66 Possible mechanism of HFIP promoting nucleophilic substitution reaction of 2-chlorobenzo[d]thiazole with thiophenol

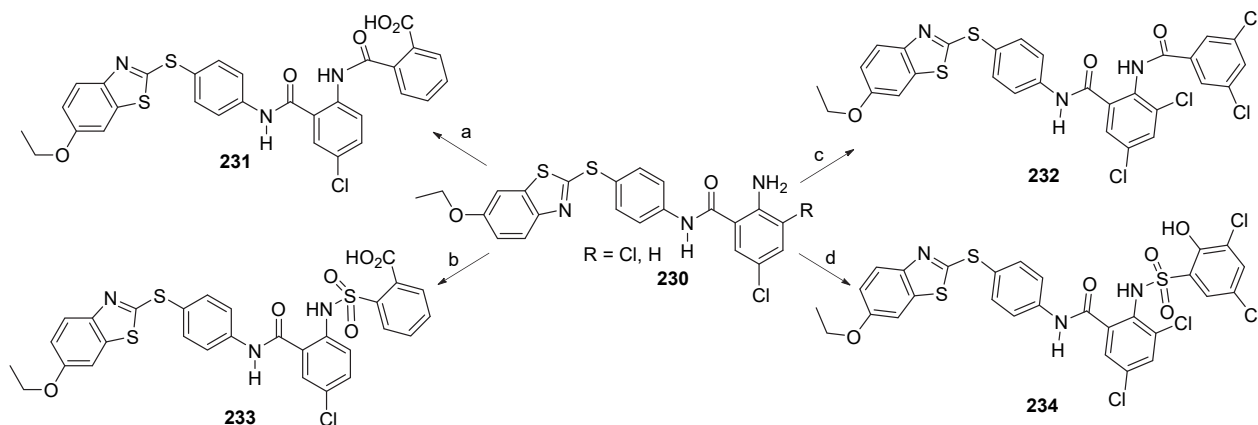
最初, 2-氯苯并[d]噻唑和 HFIP 之间通过醇羟基氢质子与 2-氯苯并[d]噻唑 **225** 中的氮原子相互作用形成中间体 **227**, 这一过程对原本很强的 C—Cl 键起到了活化作用, 然后亲核试剂硫酚 **226** 进攻 C—Cl 键中的碳原子形成中间体 **229**, 中间体 **229** 释放出 HCl 分子, 最终得到所需产品 **227**.

2 其它合成方法

1999 年, Dumas 课题组^[68]以苯并[d]噻唑硫醚 **230** 为原料, 通过其与酰氯进行取代反应合成了一系列含苯并[d]噻唑硫醚结构的天然药物分子(Scheme 67), 其中合成的组织蛋白酶 D 衍生物是一种溶酶体天冬氨酸蛋白酶, 它与阿尔茨海默病、乳腺癌和卵巢癌的病理学有关. 作者通过高通量筛选, 确定了一种弱活性的组织蛋白酶

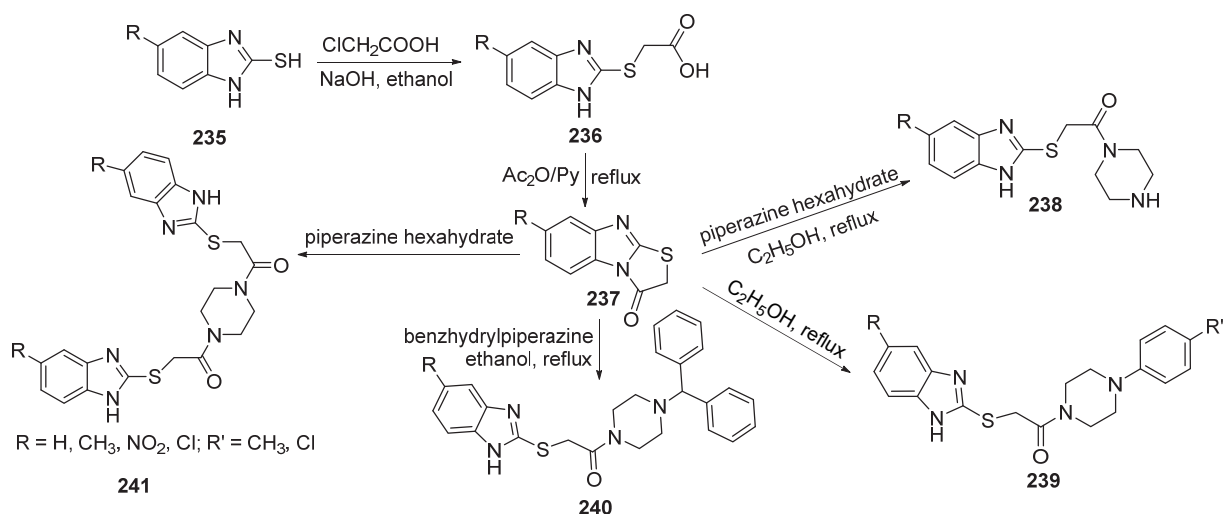
D 抑制剂, 随后的优化发现了一种新的组织蛋白酶 D 的小分子抑制剂, 即含磺酰胺的苯并[d]噻唑硫醚化合物 ($IC_{50}=250\text{ nmol/L}$).

2006 年, Mavrova 课题组^[69]以 2-巯基苯并[d]咪唑为原料, 经多步反应合成了一系列 5(6)-取代-(1*H*-苯并咪唑-2-巯基)乙酸哌嗪衍生物(Scheme 68), 并研究了其抗蠕虫活性. 抗寄生虫筛选表明, 化合物在体外对旋毛虫的活性高于 5-(丙基硫)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基氨基甲酸甲酯(阿苯达唑). 最具活性的化合物是 2-({2-[4-(4-氯苯基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基}硫基)-1*H*-苯并[d]咪唑、2-({2-氧代-2-(4-苄基哌嗪-1-基)乙基}硫基)-5(6)-甲基-1(*H*)-苯并[d]咪唑及 2-({2-[4-(4-氯苯基)哌嗪-1-基]-2-氧代乙基}硫基)-5(6)-甲基-1(*H*)-苯并[d]咪唑, 抗蠕虫效力分别为 96.0%、98.4%和 100%.



Reagents and conditions: (a) phthalic anhydride, toluene, reflux. (b) 2-carboxymethylbenzenesulfonylchloride, pyridine, cat. DMAP, 60 °C, 82%; then NaOH, MeOH, water, r.t., 62%. (c) 3,5-dichlorobenzoyl chloride, toluene, 100 °C, 22%. (d) 3,5-dichloro-2-hydroxy benzenesulfonyl chloride, pyridine, 50 °C, 10%.

图式 67 组织蛋白酶 D 衍生物的合成
Scheme 67 Synthesis of cathepsin D derivatives



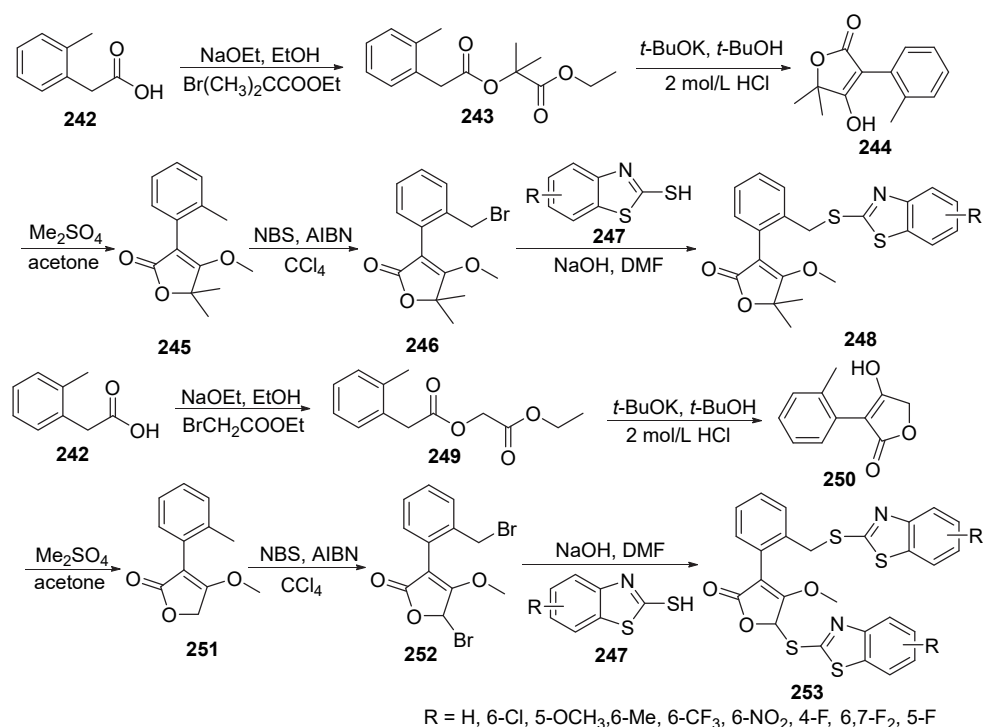
图式 68 5(6)-取代-(1*H*-苯并[d]咪唑-2-巯基)乙酸哌嗪衍生物的合成
Scheme 68 Synthesis of piperazine derivatives of 5(6)-substituted-(1*H*-benz[d]imidazol-2-ylthio)acetic acids

2010 年, 刘祖明等^[70]以 2-甲基苯乙酸及各种取代 2-巯基苯并[d]噻唑为原料, 经多步合成了 18 个结构新颖的 Strobilurins 类杀菌剂苯并[d]噻唑硫醚类化合物 (Scheme 69). 作者对所得化合物进行了体外抑菌活性测试, 结果表明在 200 mg/L 的剂量下部分化合物表现出一定的抑菌活性. 当化合物 **248** 的 R 基团为 4-F 时, 其对黄瓜白粉病菌和黄瓜霜霉病菌的抑制率可达到 67%. 总的来看, 目标化合物的抑菌活性偏低, 可能是由于药效团部位存在较大基团, 导致空间位阻较大, 不利于其与活性腔的结合所致.

2012 年, Maske 课题组^[71]以邻苯二胺和二硫化碳为原料, 通过简单、多步反应合成了一系列具有苯并[d]咪唑结构的硫醚衍生物 **259** (Scheme 70). 他们发现其中两

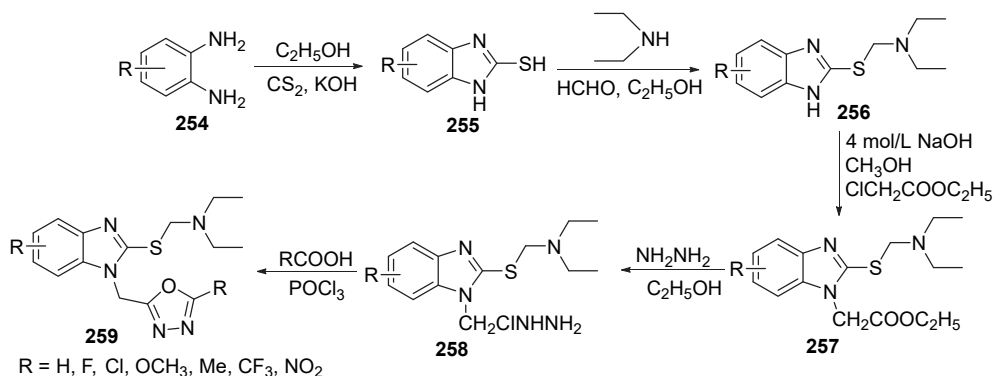
组苯并[d]咪唑衍生物, 即含有 5,6-二硝基和 2-三氟甲基的苯并[d]咪唑衍生物是很有前景的抗菌药物. 作者通过分析抗菌活性实验数据发现, 这两种含苯并[d]咪唑结构的硫醚化合物对尾草履虫、钟形钟虫及蛙扁纤毛虫有较强的杀虫活性.

2013 年, Castillo 课题组^[72]以适当取代的邻苯二胺及咪唑为原料, 经多步合成了 19 个新的 2-[[2-(1*H*-咪唑-1-基)乙基]硫基]-1*H*-苯并[d]咪唑衍生物 **265** (Scheme 71). 这些化合物在 1 位具有氢或甲基, 而氢、氯、乙氧基或甲氧羰基在 5 或 6 位, 并且对新化合物进行了抗原生动物阴道毛滴虫、肠道贾第虫和溶组织内阿米巴的测试. 实验评估显示所有测试化合物均具有强的抑虫活性, 其 IC₅₀ 值可达纳摩尔级.



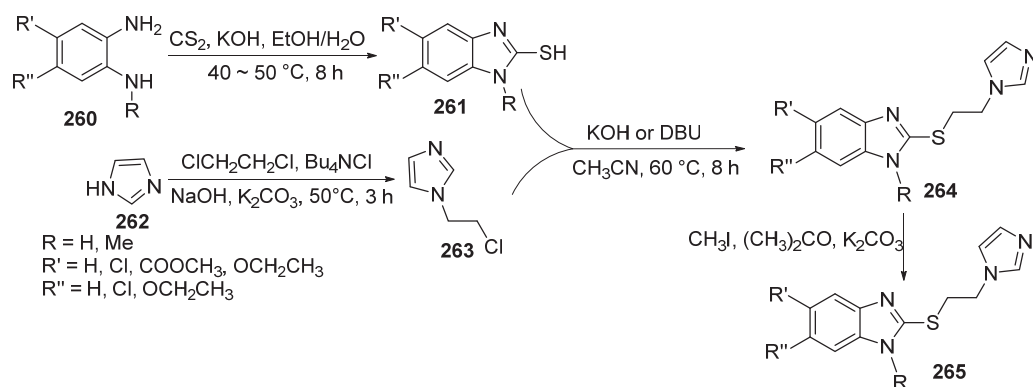
图式 69 苯并[d]噻唑硫醚类化合物的合成

Scheme 69 Synthesis of benzo[d]thiazole sulfide compounds



图式 70 具有 1,3,4-噻唑结构的苯并[d]咪唑硫醚类化合物的合成

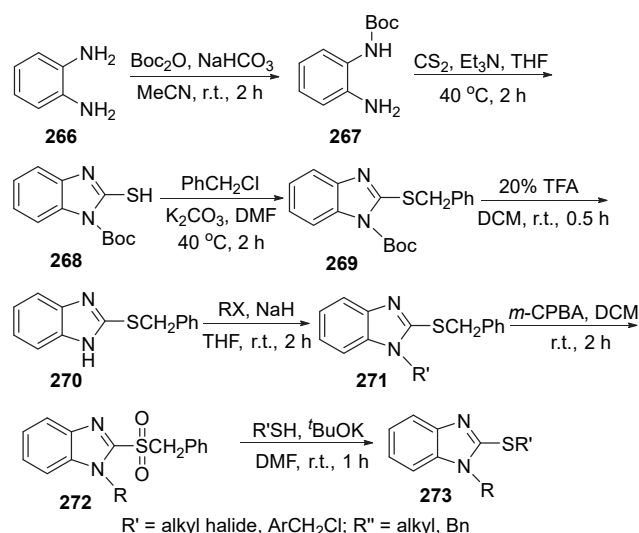
Scheme 70 Synthesis of benzo[d]imidazole sulfides with 1,3,4-oxazole structure



图式 71 苯并[d]咪唑硫醚衍生物的合成

Scheme 71 Synthesis of benzo[d]imidazole sulfide derivatives

2017 年, Gong 课题组^[73]以邻苯二胺、二硫化碳为原料, 通过环化、取代等多步反应合成了一系列具有苯并[d]咪唑结构的硫醚衍生物 **273** (Scheme 72). 他们通过理论计算和化合物 3D 结构的研究发现, 该类化合物具有很好的生物活性特征.

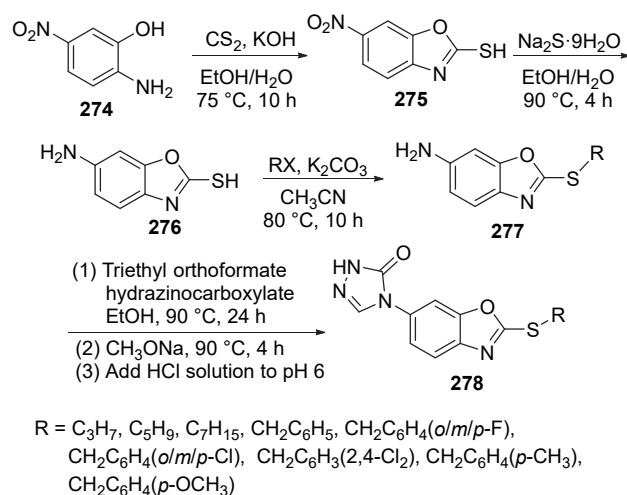


图式 72 苯并[d]咪唑硫醚类化合物的合成

Scheme 72 Synthesis of benzo[d]imidazole sulfides

2019 年, 邓先清课题组^[74]以邻氨基苯酚为原料, 设计并合成了一系列含 1,2,4-三唑酮的苯并[d]咪唑衍生物 (Scheme 73). 作者以小鼠最大电休克发作(MES)模型和皮下戊四唑(sc-PTZ)发作模型对合成的化合物进行了抗惊厥活性评价. 大多数化合物在 100 和 300 mg/kg 下显示出抗 MES 活性. 当化合物 **278** 中 R 为 $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(m\text{-F})$ 时, 其在 MES 模型中显示出潜在的抗惊厥活性, 半数有效浓度(ED_{50})值为 22.0 mg/kg, 对神经毒性的安全性高于卡马西平和丙戊酸盐. 通过测试该化合物在抑制由惊厥剂 3-巯基丙酸和荷包牡丹碱(BIC)诱导的强直性发作和死亡中的功效表明, 此化合物和阳性药物苯妥英能显著增加小鼠脑中的 γ -氨基丁酸(GABA)水平, 可显著提

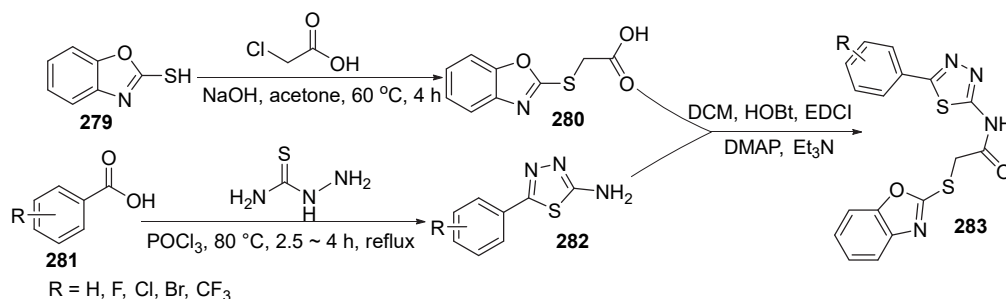
高 MES 模型中该化合物的 ED_{50} 值.



图式 73 1,2,4-三唑酮的苯并咪唑衍生物的合成

Scheme 73 Synthesis of benzoxazole derivatives of 1,2,4-triazolone

2020 年, 魏成喜课题组^[75]合成了一系列新型苯并[d]咪唑硫醚衍生物(Scheme 74), 并检验出其对于 β -淀粉样蛋白($\text{A}\beta$)诱导的 PC 12 细胞具有神经保护作用, 有望为治疗阿尔茨海默病(AD)提供新的途径. 体外生物活性研究表明, 合成的大多数化合物在 5 $\mu\text{g/mL}$ 时可有效降低 $\text{A}\beta_{25-35}$ 诱导的 PC12 细胞的神经毒性. 他们发现当化合物 3 位为氯取代时, 在 30 $\mu\text{g/mL}$ 时无神经毒性, 在 1.25、2.5 和 5 $\mu\text{g/mL}$ 时能显著增加 $\text{A}\beta_{25-35}$ 诱导的 PC12 细胞的活力. Western blot 分析显示, 该化合物可促进 $\text{A}\beta_{25-35}$ 诱导的 PC12 细胞 Akt 和糖原合成酶激酶(GSK-3 β)的磷酸化, 降低核因子- κB (NF- κB)的表达. 此外, 研究结果表明, 该化合物保护 PC12 细胞免受 $\text{A}\beta_{25-35}$ 诱导的凋亡, 减少 tau 蛋白的过度磷酸化, 并降低晚期糖基化终产物受体(RAGE)的表达, β 位点淀粉样前体蛋白(APP)-裂解酶 1 (BACE1)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和 Bcl-2 相关的 X 蛋白/B 细胞淋巴瘤 2 (Bax/



图式 74 新型苯并[d]噁唑衍生物的合成

Scheme 74 Synthesis of novel benzo[d]oxazole derivatives

Bcl-2)通过 Akt/GSK-3 β /NF- κ B 信号通路表达. 体内生物活性研究表明, 该化合物在斑马鱼的心脏和神经系统中显示出比多奈哌齐更小的毒性.

3 总结与展望

在过去的几十年中, 具有双杂原子的苯并[d]噁唑/噁唑/咪唑等苯并[d]五元杂环硫醚结构的合成研究与应用已取得了长足的发展, 许多高效的合成方法已被成功开发, 主要包括金属催化体系、非金属催化体系及无催化剂体系等. 虽然这些类型的催化模式已取得了成功, 但是也存在着一些需要改进和完善的地方: 如有的反应体系存在催化剂用量大、反应温度高、反应时间较长或反应体系复杂等缺点. 虽然可见光体系成功地实现了苯并[d]噁唑/噁唑/咪唑等苯并[d]五元杂环硫醚结构的合成, 但是该类反应体系较少. 总之, 具有双杂原子的苯并[d]噁唑/噁唑/咪唑等苯并[d]五元杂环硫醚结构的合成仍旧存在许多挑战和惊喜, 比如在今后的研究中应多注重无催化剂反应体系及光催化体系的研究, 以及探究该类反应的催化不对称转化, 开展更多的生物活性研究等. 我们相信, 随着该领域的迅速发展, 一些更加高效、选择性更高和更新颖的反应体系将会不断出现, 该类反应将在药物的合成及有机材料的制备中发挥重要作用.

References

- [1] Qin, Z.; Kastrati, I.; Chandrasena, R. E. P.; Liu, H.; Yao, P.; Petukhov, P. A.; Bolton, J. L.; Thatcher, G. R. J. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2682.
- [2] Bagley, M. C.; Davis, T.; Dix, M. C.; Rokicki, M.; Kipling, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 5107.
- [3] Beletskaya, I. P.; Ananikov, V. P. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1596.
- [4] Ubale, A. U.; Bhute, M. V.; Malpe, G. P.; Raut, P. P.; Chipade, K. S.; Ibrahim, S. G. *J. Sadui Chem. Soc.* **2016**, *20*, 227.
- [5] Akhtar, T.; Hameed, S.; Al-Masoudi, N. A.; Loddio, R.; Colla, P. *Acta Pharm.* **2008**, *58*, 135.
- [6] Singh, M.; Singh, S. K.; Gangwar, M.; Nath, G.; Singh, S. K. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 19013.
- [7] Martino, G. D.; Regina, G. L.; Coluccia, A.; Edler, M. C.; Barbera, M. C.; Brancale, A.; Silvestri, R. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6120.
- [8] Huang, S. T.; Hsei, I. J.; Chen, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 6106.
- [9] Kucuksayan, E.; Ozben, T. *Curr. Top. Med. Chem.* **2017**, *17*, 907.
- [10] Nielsen, S. F.; Nielsen, E. O.; Olsen, G. M.; Liljefors, T.; Peters, D. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2217.
- [11] Alcaraz, M. L.; Atkinson, S.; Cornwall, P.; Foster, A. C.; Gill, D. M.; Humphries, L. A.; Keegan, P. S.; Kemp, R.; Merifield, E.; Nixon, R. A.; Noble, A. J.; O'Beirne, D.; Patel, Z. M.; Perkins, J.; Rowan, P.; Sadler, P.; Singleton, J. T.; Tornos, J.; Watts, A. J.; Woodland, I. A. *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 555.
- [12] Kumat, S.; Engman, L. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5400.
- [13] Azam, M. A.; Suresh, B. *Sci. Pharm.* **2012**, *80*, 789.
- [14] (a) Tang, X. C.; Zhao, Y. W. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2021**, *18*, 902.
(b) Zhang, B. X.; Kang, Y. Q.; Shi, R. X. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, *36*, 1814 (in Chinese).
(张变香, 亢永强, 史瑞雪, 有机化学, **2016**, *36*, 1814.)
- [15] (a) Chen, Z. W.; Bai, R.; Annamalai, P.; Badsara, S. S.; Lee, C. F. *New J. Chem.* **2022**, *46*, 15.
(b) Sundaravelu, N. S.; Sangeetha, S.; Sekar, G. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 1459.
- [16] (a) Cacchi, S.; Fabrizi, G. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2873.
(b) Behera, P. K.; Choudhury, P.; Behera, P.; Swain, A.; Pradhan, A. K.; Rout, L. *ChemistrySelect* **2022**, *7*, e202202919.
- [17] (a) Cong, M.; Fan, Y.; Raimundo, J. M.; Xia, Y.; Liu, Y.; Quelever, G.; Qu, F. Q.; Peng, L. *Chem.-Eur. J.* **2013**, *19*, 17267.
(b) Cong, M.; Fan, Y.; Raimundo, J. M.; Tang, J.; Peng, L. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4074.
- [18] Zhang, Z. X.; Chen, P. H.; Liu, G. S. *Chem. Soc. Rev.* **2022**, *51*, 1640.
- [19] Murru, S.; Ghosh, H.; Sahoo, S. K.; Patel, B. K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4254.
- [20] Murru, S.; Mondal, P.; Yella, R.; Patel, B. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 5406.
- [21] Fukuzawa, S. I.; Shimizu, E.; Atsumi, Y.; Haga, M.; Ogata, K. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2374.
- [22] Ranjit, S.; Lee, R.; Heryadi, D.; Shen, C.; Wu, J.; Zhang, P.; Hang, K. W.; Liu, X. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8999.
- [23] Xu, H. J.; Zhao, Y. Q.; Feng, T.; Feng, Y. S. *J. Org. Chem.* **2012**, *43*, 2878.
- [24] Wang, X. W.; Li, Y. J.; Yuan, Y. *Synthesis* **2013**, *45*, 1247.
- [25] Liu, Y. Y.; Huang, B.; Cao, X.; Wu, D.; Wan, J. P. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 37733.
- [26] Liu, X.; Dong, Z. B. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 11524.
- [27] Savarin, C.; Srogl, J.; Liebeskind, L. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4309.
- [28] Shi, L.; Liu, X.; Zhang, H.; Jiang, Y.; Ma, D. W. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4200.
- [29] Dai, C.; Xu, Z. Q.; Huang, F.; Yu, Z. K.; Gao, Y. F. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4414.
- [30] He, G. Z.; Huang, Y.; Tong, Y.; Zhang, J.; Zhao, D.; Zhou, S. L.; Han, S. Q. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5318.
- [31] Li, X.; Yuan, T.; Yang, Y.; Chen, J. M. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 9652.
- [32] Zhang, B. X.; Chen, K.; Yang, L. H.; Xu, Y. T.; Zhang, R. J.; Zhang, L. N.; Shi, R. X. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 905 (in Chinese).
(张变香, 陈凯, 杨丽花, 许钰涛, 张瑞杰, 张利娜, 史瑞雪, 有

- 机化学, **2015**, 35, 905.)
- [33] Zhang, B. X.; Yang, L. H.; Shi, R. X.; Kang, Y. Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, 36, 352 (in Chinese).
(张变香, 杨丽花, 史瑞雪, 亢永强, 有机化学, **2016**, 36, 352.)
- [34] Gandeepan, P.; Mo, J.; Ackermann, L. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 5906.
- [35] Rosario, A. R.; Casola, K. K.; Oliveira, C. E. S.; Zeni, G. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 2960.
- [36] Satish, G.; Reddy, K. H. V.; Ramesh, K.; Shankar, J.; Nageswar, Y. V. D. *Eur. J. Chem.* **2014**, 5, 291.
- [37] Luo, R. Q.; Guo, S. P.; Xiao, H. L.; Li, Q. H. *Tetrahedron* **2022**, 103, 132564.
- [38] Rafique, J.; Saba, S.; Frizon, T. E. A.; Braga, A. L. *ChemistrySelect* **2018**, 3, 328.
- [39] Cheng, J. H.; Ramesh, C.; Kao, H. L.; Wang, Y. J.; Chan, C. C.; Lee, C. F. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 10369.
- [40] Yonova, I. M.; Osborne, C. A.; Morrisette, N. S.; Jarvo, E. R. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 1947.
- [41] Goyal, M.; Singh, P.; Alam, A.; Das, S. K.; Iqbal, M. S.; Dey, S.; Bindu, S.; Pal, C.; Das, S. K.; Panda, G.; Bandyopadhyay, U. *Biol. Med.* **2012**, 53, 129.
- [42] Varun, B. V.; Prabhu, K. R. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 9655.
- [43] Yuan, C.; Li, J.; Li, P. F. *ACS Omega* **2018**, 3, 6820.
- [44] Miao, C. X.; Zhuang, H. F.; Wen, Y. T.; Han, F.; Yang, Q. F.; Yang, L.; Li, Z.; Xia, C. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2019, 3012.
- [45] Truong, T. S.; Retailleau, P.; Nguyen, T. B. *Asian J. Org. Chem.* **2022**, 11, e202100751.
- [46] Klimesova, V.; Koči, J.; Pour, M.; Stachel, J.; Waissner, K.; Kaustova, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, 37, 409.
- [47] Zhang, C. R.; Wang, L.; Ge, Y. L.; Ju, X. L. *Chin. J. Org. Chem.* **2007**, 27, 1432 (in Chinese).
(张成仁, 王柳, 葛燕丽, 巨修练, 有机化学, **2007**, 27, 1432.)
- [48] De, S. K.; Chen, L. H.; Stebbins, J. L.; Machleidt, T.; Riel-Mehan, M.; Dahl, R.; Chen, V.; Yuan, H. B.; Barile, E.; Emdadi, A.; Murphy, R.; Pellicchia, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 2712.
- [49] Cruz-Gonzalez, D. Y.; Gonzalez-Olvera, R.; Angeles-Beltran, D.; Negron-Silva, G. E.; Santillan, R. *Synthesis* **2013**, 45, 3281.
- [50] Zheng, L. Y.; Mei, W. J.; Zou, X. Y.; Zhong, Y. M.; Wu, Y. Y.; Deng, L.; Wang, Y. H.; Yang, B. N.; Guo, W. J. *Org. Chem.* **2023**, 88, 2190.
- [51] Zhang, Z.; Wu, H. H.; Tan, Y. J. *RSC Adv.* **2013**, 3, 16940.
(b) Fu, Z.; Yuan, W.; Chen, N.; Yang, Z.; Xu, J. *Green Chem.* **2018**, 20, 4484.
- [52] Cano, H. N.; Ballari, M. S.; López, A. G.; Santiago, A. N. *J. Agric. Food Chem.* **2015**, 63, 3681.
- [53] Kibriya, G.; Mondal, S.; Hajra, A. *Org. Lett.*, **2018**, 20, 7740.
- [54] Zhang, S. B.; Liu, X.; Gao, M. Y.; Dong, Z. B. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 14933.
- [55] (a) Zeng, M. T.; Xu, W.; Liu, X.; Chang, C. Z.; Zhu, H.; Dong, Z. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2017, 6060.
(b) Dong, Z. B.; Liu, X.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2017**, 19, 5916.
- [56] Venkata Subbaiah, B.; Sree Ganesh, K. K.; Prakash, L.; Subramanyam Reddy, K. *J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol.* **2013**, 36, 1243.
- [57] Zhou, G.; Guan, Y. *Heterocycl. Commun.* **2016**, 22, 17.
- [58] Ballari, M. S.; Cano, H. N.; Lopez, A. G.; Wunderlin, D. A.; Feresin, G. E.; Santiago, A. N. *J. Agric. Food Chem.* **2017**, 65, 10325.
- [59] Ramanjaneyulu, B. T.; Vidyacharan, S.; Ahn, G.; Kim, D. *React. Chem. Eng.* **2020**, 5, 849.
- [60] Rambo, R. S.; Waldow, E. C.; Abaddi, B. L.; Silveira, M. D.; Dad-da, A. S.; Sperotto, N.; Bizarro, C. V.; Basso, L. A.; Machado, P. J. *Braz. Chem. Soc.* **2021**, 32, 1413.
- [61] Kalogirou, A. S.; Koutentis, P. A. *Molbank* **2022**, 2022, M1321. <https://doi.org/10.3390/M1321>.
- [62] Wang, D.; Liu, Z.; Wang, Z.; Ma, X.; Yu, P. *Green Chem.* **2019**, 21, 157.
- [63] Wang, F. Y.; Chen, Z. C.; Zheng, Q. G. *J. Chem. Res.* **2004**, 2004, 127.
- [64] Li, J. S.; Wang, Y. G.; Sun, L. G.; Xu, X. H. *Mater. Prot.* **2010**, 43, 28 (in Chinese).
(李久盛, 王永刚, 孙令国, 徐小红, 材料保护, **2010**, 43, 28.)
- [65] Zhang, B. X.; Wu, Q.; Chao, J. B.; Guo, Y. L. *Chin. J. Synth. Chem.* **2013**, 21, 86 (in Chinese).
(张变香, 吴群, 钞建宾, 郭一力, 合成化学, **2013**, 21, 86.)
- [66] Zhang, B.; Kang, Y.; Yang, L.; Chen, X. *ChemistrySelect* **2016**, 1, 1529.
- [67] Bhujabal, Y. B.; Vadgaonkar, K. S.; Gholap, A.; Sanghvi, Y. S.; Dandela, R.; Kapdi, A. R. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 15343.
- [68] Dumas, J.; Brittelli, D.; Chen, J. S.; Dixon, B.; Hatoum-Mokdad, H.; Konig, G.; Sibley, R.; Witowsky, J.; Wong, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 2531.
- [69] Mavrova, A. T.; Anichina, K. K.; Vuchev, D. I.; Tsenov, J. A.; Denkova, P. S.; Kondeva, M. S.; Micheva, M. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, 41, 1412.
- [70] Zhao, P. L.; Wang, F.; Huang, W.; Chen, Q.; Liu, Z. M. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, 30, 1567 (in Chinese).
(赵培亮, 王福, 黄伟, 陈琼, 刘祖明, 有机化学, **2010**, 30, 1567.)
- [71] Maske, P.; Lokapure, S.; Nimbalkar, D.; Disouza, J. *Pharma Chem.* **2012**, 4, 1283.
- [72] Perez-Villanueva, J.; Hernandez-Campos, A.; Yopez-Mulia, L.; Mendez-Cuesta, C.; Mendez-Lucio, O.; Hernandez-Luis, F.; Castillo, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 4221.
- [73] Yoon, H. J.; Yang, S. J.; Gong, Y. D. *ACS Comb. Sci.* **2017**, 19, 738.
- [74] Song, M. X.; Huang, Y.; Wang, S.; Wang, Z. T.; Deng, X. Q. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2019**, 352, 1800313.
- [75] Liu, Z.; Bian, M.; Ma, Q. Q.; Zhang, Z.; Du, H. H.; Wei, C. X. *Molecules* **2020**, 25, 5391.

(Zhao, C.)