

噻唑类化合物的合成研究进展

张雅芳^a 黄 轩^a 林 琪^a 钟海琼^a
翁志强^{a,b,c} 吴 伟^{*,a,b,c}^(a) 闽江学院材料与化学工程学院 福州 350108)^(b) 闽江学院 福建省中国漆新型材料工程研究中心 福州 350108)^(c) 闽江学院 绿色材料与化工福建省高校工程研究中心 福州 350108)

摘要 噻唑环是含氮、硫杂原子的五元芳杂环,广泛存在于药物、天然产物和功能材料中,目前已有许多关于合成噻唑化合物的研究报道.本综述聚焦于介绍制备噻唑环的合成方法以及这些合成方法的底物适用范围,希望能够帮助其他研究者高效地合成和应用噻唑化合物.

关键词 噻唑;五元杂芳烃;合成方法;应用

Recent Progress in the Synthesis of Thiazole-Containing Compounds

Zhang, Yafang^a Huang, Xuan^a Lin, Qi^a Zhong, Haiqiong^a
Weng, Zhiqiang^{a,b,c} Wu, Wei^{*,a,b,c}^(a) College of Materials and Chemical Engineering, Minjiang University, Fuzhou 350108)^(b) Fujian Engineering Research Center of New Chinese Lacquer Materials, Minjiang University, Fuzhou 350108)^(c) Fujian Provincial University Engineering Research Center of Green Materials and Chemical Engineering, Minjiang University, Fuzhou 350108)

Abstract Thiazole is a five-membered aromatic heterocycle containing nitrogen and sulfur heteroatoms, which is widely found in drugs, natural products and functional materials. So far, there have been many reports on the synthesis of thiazole compounds. This review focuses on the synthetic methods for the preparation of thiazole rings and the scope of application of these synthetic methods, which can be used as a reference for other researchers to efficiently synthesize and apply thiazole compounds.

Keywords thiazole; five-membered heteroarene; synthetic method; application

噻唑环是一种在 1、3 位分别是 S、N 杂原子的五元芳杂环,含噻唑环的化合物是重要的合成砌块,并广泛存在于各种生物活性分子和天然产物,如一些天然存在的噻唑类化合物在人类生活中扮演着重要的角色,例如维生素 B₁(硫胺素)和青霉素类抗生素家族^[1].许多噻唑类化合物具有广泛的生物活性,如抗菌活性^[2-4]、抗真菌^[5]、抗病毒^[6]、抗炎^[7]、抗肿瘤^[8]、抗惊厥^[9]、抗癌^[10-12]、抗结核^[13]、除草^[14]和杀虫^[15]等.另外,噻唑衍生物在功能材料、化妆品、食品香料等其他领域的应用也被广泛报道^[16-18].

1887 年, Hantzsch 和 Weber^[19]首次通过 α -卤代酮/

醛和硫代酰胺缩合合成噻唑环以来,已经有许多文献报道了合成噻唑环的新方法.基于噻唑化合物的广泛应用性,已有相关综述^[20-24]对其进行阐述.与已发表的文献不同的是,本综述重点展示制备噻唑环的合成方法,以及这些合成方法的底物适用范围.希望能够帮助合成化学家和药物化学家用于开发更多的噻唑化合物和含噻唑环的药物活性中间体.

1 噻唑及噻唑衍生物的合成方法

自 1887 年合成噻唑环至今,科学工作者已经开发了许多合成噻唑环的新方法.为了更清晰地展示这些新

* Corresponding author. E-mail: ww2856@mju.edu.cn

Received October 7, 2023; revised November 26, 2023; published online December 21, 2023.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 22171124, 22301118), the Natural Science Foundation of Fujian Province (No. 2022J05233) and Minjiang University (No. MJY21041).

国家自然科学基金(Nos. 22171124, 22301118)、福建省自然科学基金(No. 2022J05233)和闽江学院(No. MJY21041)资助项目.

方法及其适用范围, 本综述根据反应原料的类型对这些合成方法进行划分, 分类如下: 硫酰胺及其衍生物参与合成噻唑及其衍生物, 硫脲或硫脲衍生物参与合成噻唑及其衍生物, 氨基脲或缩氨基脲参与合成噻唑及其衍生物, 其他含硫化合物前体参与合成噻唑及其衍生物, 其他合成噻唑及其衍生物的方法.

1.1 硫酰胺及其衍生物参与合成噻唑及其衍生物

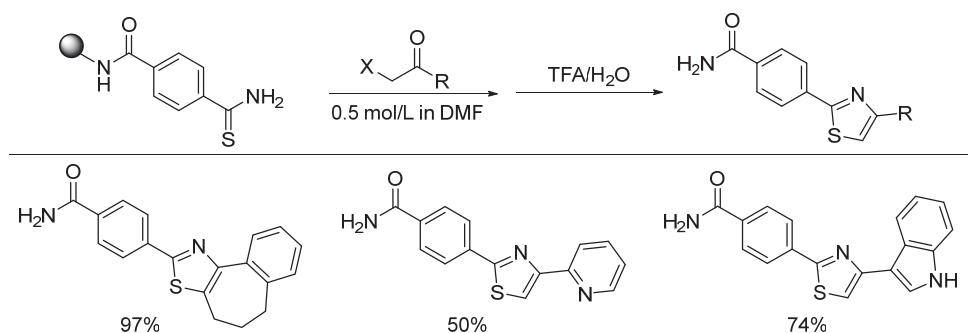
从 Hantzsch 和 Weber 合成噻唑环至今^[19], 通过硫代酰胺与 α -卤代酮/醛合成噻唑衍生物的方法飞速发展. 1999 年, Goff 等^[25]使用标准肽偶联试剂将 4-氰基苯甲酸负载到含有氨基的树脂上, 再将氰基转化为硫代酰胺, 然后与 α -卤代酮反应得到噻唑化合物(Scheme 1). 该方法在固体载体上实现了腈到硫代酰胺的转化, 为 2,4-二取代噻唑类化合物的高效合成提供了可能. 后来, Hammer 等^[26]设计了相似的反应路径, 通过多步反应合成了含噻唑和噻唑 *N*-氧化物核酸酶的寡核苷酸(Scheme 2). 通过该方法能将噻唑和噻唑 *N*-氧化物亚磷酸酯成功地嵌入到 DNA 中, 对后续研究核苷的转录性质具有积极作用.

2004 年, Togo 等^[27]用负载在聚合物上的羟基磺酰氧基碘苯分别与酮或醇反应得到 α -氧代磺酸酯, 报道了 α -氧代磺酸酯在碳酸钾存在下与硫代酰胺、脲或 2-氨基吡啶反应得到噻唑类、咪唑和咪唑并[1,2-*a*]吡啶类化合

物的方法(Scheme 3). 该方法的优势在于将反应底物从酮类衍生至醇类, 极大地丰富了底物范围, 还具有操作简单、高效、产率良好、对环境友好等优点.

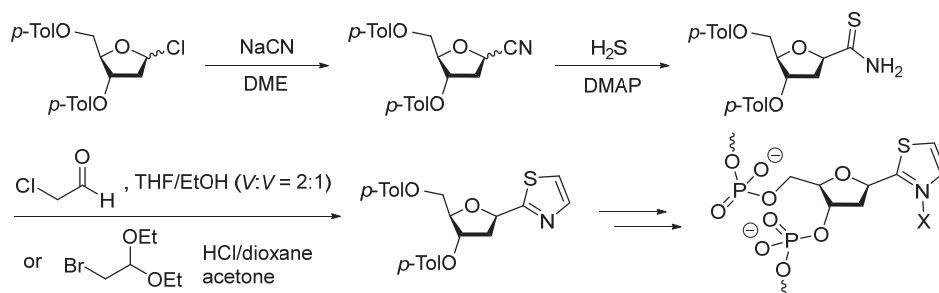
次年, Rao 等^[28]首次报道了 β -环糊精催化 α -溴代酮与硫代酰胺/硫脲在水相中的反应, 开发了合成噻唑和 2-氨基噻唑化合物的方法(Scheme 4). β -环糊精作为催化剂能增大 α -溴代酮在水中的溶解度, 增加 α -溴代酮与硫代酰胺/硫脲的接触几率, 从而减短了反应时间(1~2.5 h), 减少了副产物的生成, 该反应产率高达 92%. 紧接着, Das 等^[29]报道了一种磷钼杂多酸铵(AMP, $(\text{NH}_4)_3\text{[PMo}_{12}\text{O}_{40}]$)异相催化 α -溴代酮与硫代酰胺/硫脲快速高产率地合成噻唑和氨基噻唑类化合物的方法(Scheme 5). 该方法使用的 AMP 催化剂易通过过滤从反应混合物中去除, 具有反应条件温和、反应时间短(20 min)、产率优秀(92%~98%)等优点.

2009 年, Khosropour 等^[30]通过超声促进芳基硫酰胺和 α -溴代苯乙酮在离子液体([bmim]BF₄)中反应, 报道了合成 2,4-二芳基噻唑的绿色方法(Scheme 6). 该方法具有条件温和、操作简单、反应产率高(84%~97%)、产物易分离、反应速率快(2~8.5 min)等优点, 所用的离子液体作为反应介质可以重复使用多次, 且其活性没有明显变化. 同时, 作者通过该方法在一个小分子中引入两个噻唑环, 为新材料单体的合成提供了重要参考. 随



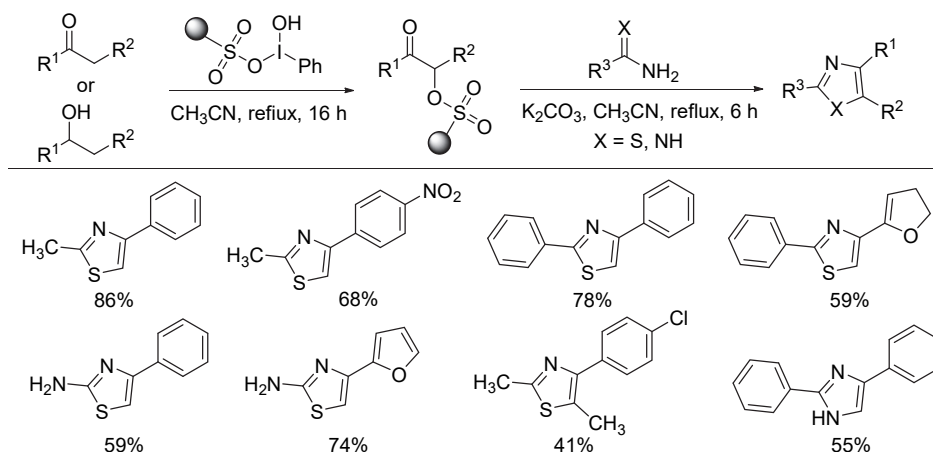
图式 1 2,4-二取代噻唑类化合物的高效合成方法

Scheme 1 Method for the synthesis of 2,4-disubstituted thiazoles



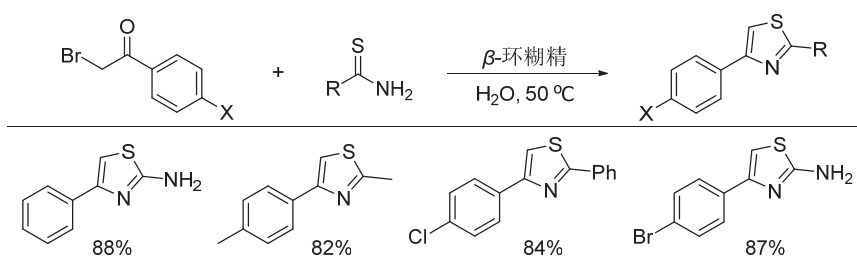
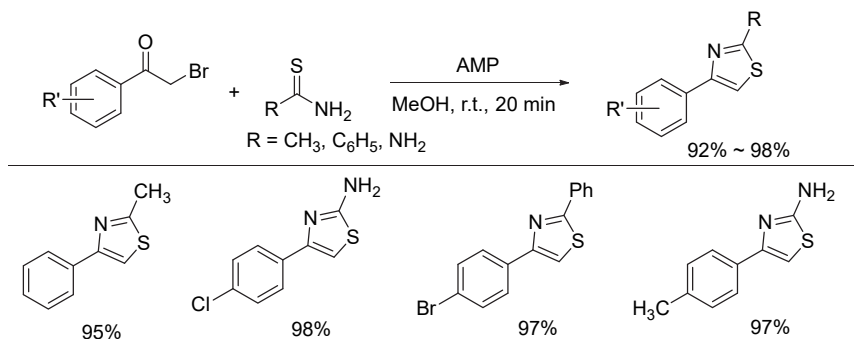
图式 2 Hammer 等合成噻唑化合物的策略

Scheme 2 Hammer's strategy for the synthesis of thiazoles



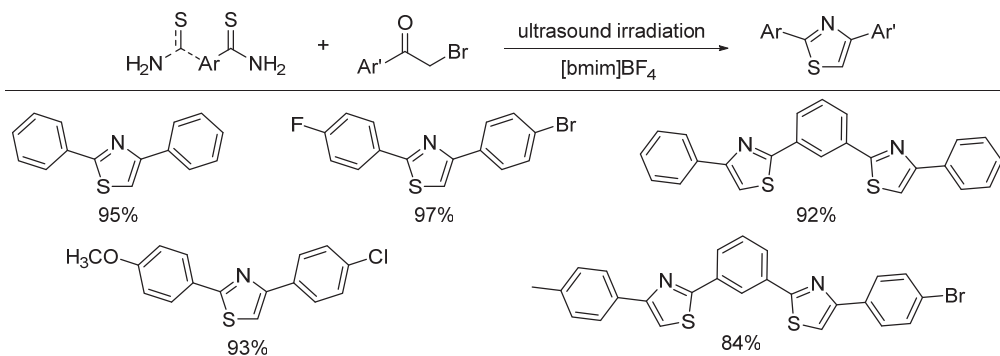
图式 3 Togo 等合成噻唑化合物的方法

Scheme 3 Togo's method for the synthesis of thiazoles

图式 4 β -环糊精催化合成噻唑和 2-氨基噻唑Scheme 4 Synthesis of thiazoles and 2-aminothiazoles catalyzed by β -cyclodextrin

图式 5 AMP 催化合成噻唑化合物

Scheme 5 AMP-catalyzed synthesis of thiazoles

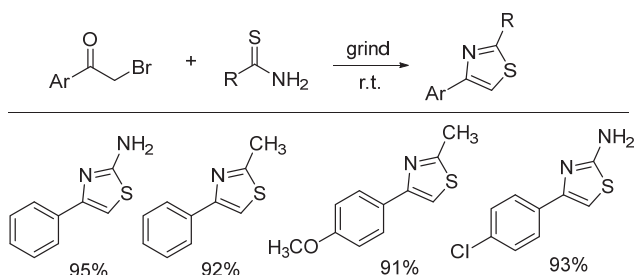


图式 6 超声促进合成噻唑的绿色方法

Scheme 6 Green method of ultrasound-promoted synthesis of thiazoles

后, 李子元等^[31]开发了钨催化噻唑的 C—H 键活化二聚反应, 获得一系列具有对称结构的二噻唑化合物, 极大地扩展了噻唑化合物的种类。

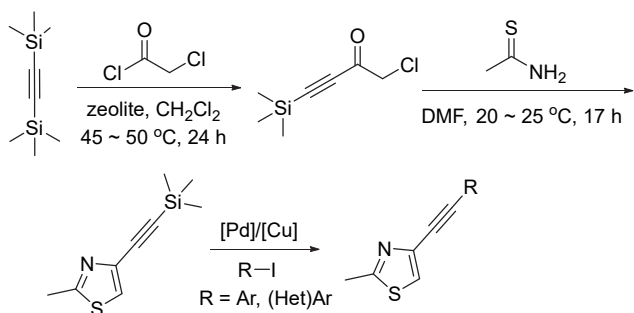
2011 年, Heravi 等^[32]通过研磨实现了 α -溴代羰基化合物与硫脲或硫代乙酰胺的缩合反应(Scheme 7), 该反应在室温条件下进行, 15~20 min 内即能以优秀的产率(91%~95%)合成 2,4-二取代噻唑化合物。随后, 高文涛等^[33]报道了 α -氯代羰基化合物和硫脲(或硫代乙酰胺)在无水乙醇回流条件下合成噻唑化合物的方法, 合成了一系列具有潜在生物活性的噻唑联咪唑类化合物。



图式 7 研磨法合成 2,4-二取代噻唑化合物

Scheme 7 Synthesis of 2,4-disubstituted thiazoles by grinding method

2012 年, Pal 等^[34]报道了 H-beta 沸石催化 α -氯乙酰氯与 1,2-双三甲基硅基乙炔发生偶联反应得到卤代炔酮, 其再与硫代乙酰胺发生环化反应构建 2-甲基-4-[(三甲基硅基)乙炔基]噻唑的方法(Scheme 8)。进一步地,



图式 8 Pal 等报道合成噻唑的方法

Scheme 8 Synthetic method of thiazoles reported by Pal *et al.*

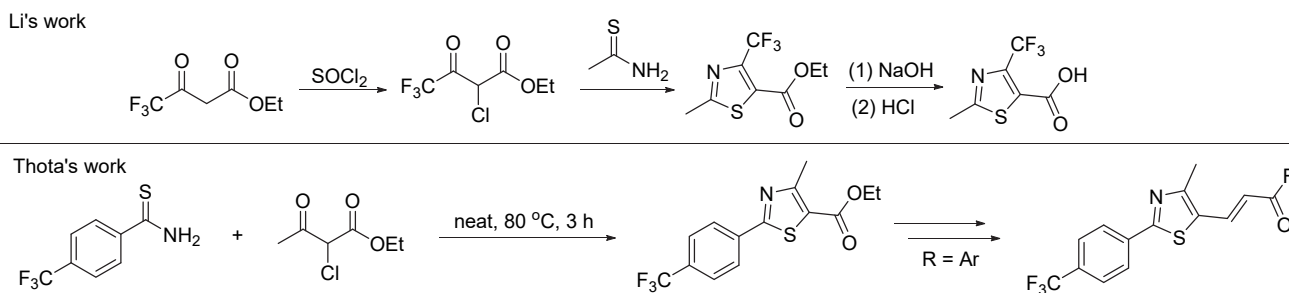
2-甲基-4-[(三甲基硅基)乙炔基]噻唑与(杂)芳基碘化物发生 Sonogashira 反应制备多种噻唑衍生物。该方法在噻唑环上引入炔基, 更有利于噻唑分子的后期功能化转化。

2011 年, 李巍等^[35]以三氟乙酰乙酸乙酯为初始原料, 经磺酰氯化、硫代乙酰胺环合、水解和酸化合成 2-甲基-4-三氟甲基-5-噻唑甲酸(Scheme 9)。通过工艺改进, 该反应能实现一锅法合成, 使反应操作更加简便、收率高、更适用于规模化生产。十年后, Thota 等^[36]以类似的原料又合成了一系列新型的噻唑环连接的查尔酮类似物(Scheme 9), 这类化合物对结直肠癌细胞(CRC 细胞系 HT29、HCT-116 和 Lovo)表现出显著的抗增殖活性。

类似地, Azizi 等^[37]通过改进方法, 于 2015 年报道了 1,3-二酮、(硫代)酰胺和 *N*-溴代丁二酰亚胺(NBS)的一锅三组分反应, 开发了一种直接合成噻唑环的新方法(Scheme 10)。该方法以中等到优秀的产率(60%~97%)得到了结构多样的噻唑衍生物, 具有反应时间短、底物范围广泛, 使用可生物降解和廉价的氯化胆碱-尿素基低共熔溶剂作为溶剂和催化剂等优点。

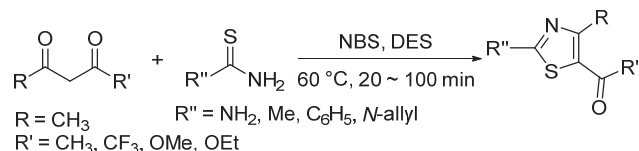
2016 年, 董卫莉等^[12]开发了芳基硫代酰胺与 2-氯-4,4,4-三氟乙酰乙酸乙酯的环化反应, 合成了新型的 2-芳基-4-三氟甲基噻唑-5-甲酸衍生物(Scheme 11), 这类衍生物能后续转化为一类新型的 2-芳基-4-三氟甲基噻唑-5-甲酰胺化合物。部分化合物对 A-549(肺癌细胞系)、Bel7402(肝癌细胞系)和 HCT-8(肠癌细胞系)三种不同的人体癌细胞系表现出中等强度的抗癌活性。同年, Garcia 等^[4]利用类似的原料合成了新型的三取代噻唑类化合物(Scheme 11)。测试的化合物中, 三甲基取代的噻唑类化合物由于具有最高的 LUMO(最低空分子轨道)能量, 表现出较高的抗菌活性和较低的 MIC 值(最小抑菌浓度)。

紧接着, Halimehjani 等^[38]报道了在水中由 α -卤代酮和二硫代氨基甲酸酯合成 2-(烷基硫基)噻唑的方法(Scheme 12)。该反应将水作为溶剂, 减少了有害物质的使用, 相较于传统方法而言, 该方法更易于处理、更安



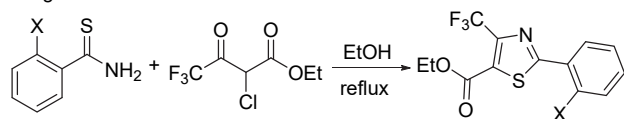
图式 9 李巍和 Thota 等合成噻唑化合物的方法

Scheme 9 Method of synthesizing thiazoles by Li and Thota *et al.*

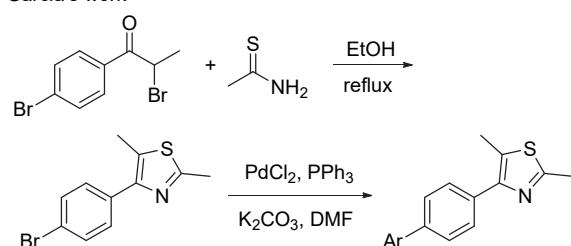


图式 10 1,3-二酮、(硫代)酰胺和 NBS 的一锅三组分反应
Scheme 10 One-pot three-component reaction of 1,3-diketone, (thio) amide and NBS

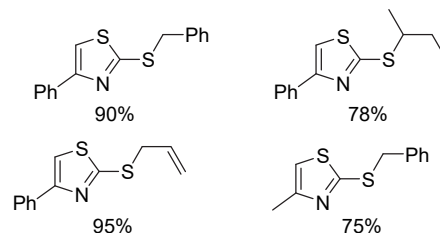
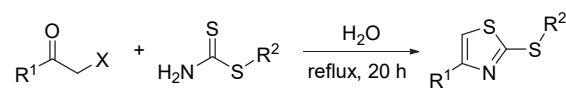
Dong's work



Garcia's work



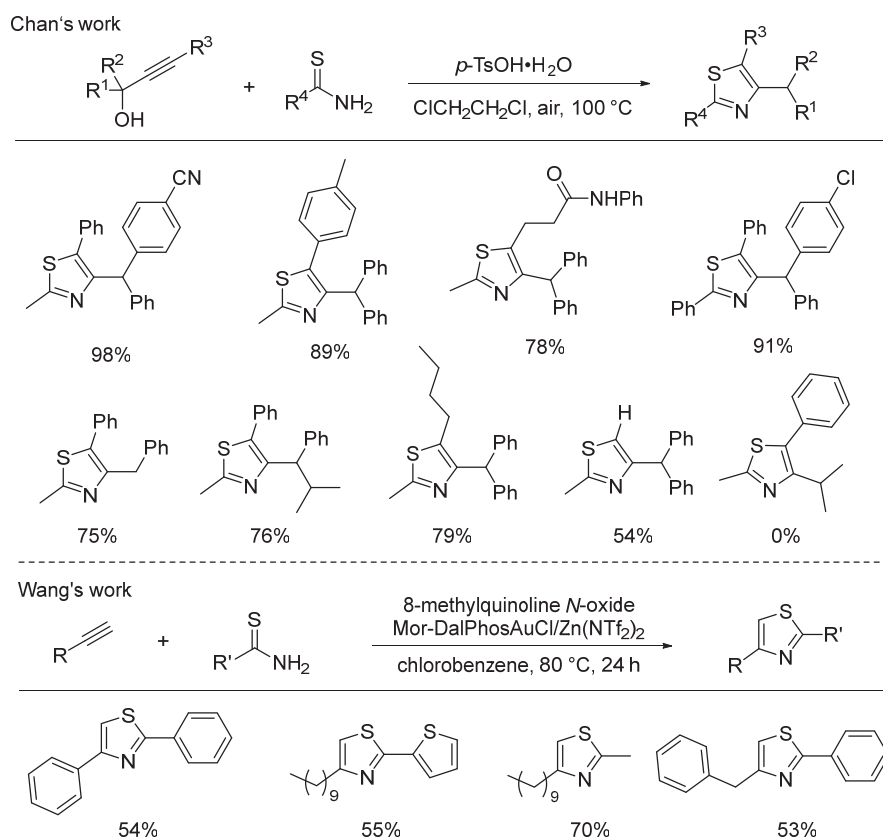
图式 11 董卫莉和 Garcia 等合成噻唑化合物的方法
Scheme 11 Method of synthesizing thiazoles by Dong and Garcia *et al.*



图式 12 2-(烷基硫基)噻唑的合成方法
Scheme 12 Method for synthesis of 2-(alkylthio) thiazoles

全、成本更低,符合绿色化学的目标。

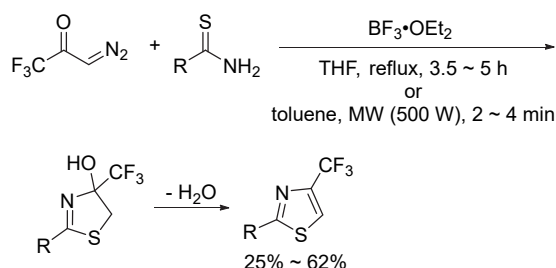
2010 年, Chan 等^[39]报道了利用 $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ 作为 Brønsted 酸催化剂高效催化炔丙醇与硫代酰胺的环化反应,发展了合成多取代噻唑化合物的方法(Scheme 13)。首先,炔丙醇在 Brønsted 酸存在下脱水生成联烯碳正离子,随后被硫代酰胺亲核进攻,接着发生分子内的 5-*exo-trig* 环化得到噻唑产物。该方法在大气环境中进行,操作简单,区域选择性好,在温和条件下能以中等至优秀的产率(高达 98%)得到目标化合物。2015 年,王晓丽等^[40]开发了一系列 P,N-双齿配体配位的 Au(I)配合



图式 13 炔烃与硫代酰胺的环化反应
Scheme 13 Cyclization reaction of alkynes with thioamides

物,以8-甲基喹啉氮氧化物为氧化剂,报道了Au(I)配合物/锌盐催化体系催化氧化端炔与硫代酰胺的“一步法”环化反应合成2,4-二取代噻唑的方法(Scheme 13).根据相关文献和验证实验,作者提出如下反应历程:首先端炔与Au(I)催化剂配位后受氧化剂进攻形成 α -碳基金卡宾中间体,然后该中间体受硫代酰胺进攻/分子内环化/脱水后得到2,4-二取代噻唑化合物.

2019年,Obijalska等^[41]报道了在三氟化硼乙醚的存在下三氟乙酰基重氮甲烷($\text{CF}_3\text{COCHN}_2$)和硫代甲酰胺或硫脲的环化反应(Scheme 14).三氟化硼乙醚作为一种强路易斯酸活化 $\text{CF}_3\text{COCHN}_2$,促使其与硫代甲酰胺或硫脲原位生成硫代羰基叶立德,而后发生分子内环化/1,4-氢迁移/脱水过程,生成2-取代-4-三氟甲基-1,3-噻唑衍生物.将得到的氟代2-氨基-1,3-噻唑与选定的



图式 14 $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ 促进 $\text{CF}_3\text{COCHN}_2$ 和硫代甲酰胺或硫脲的环化反应

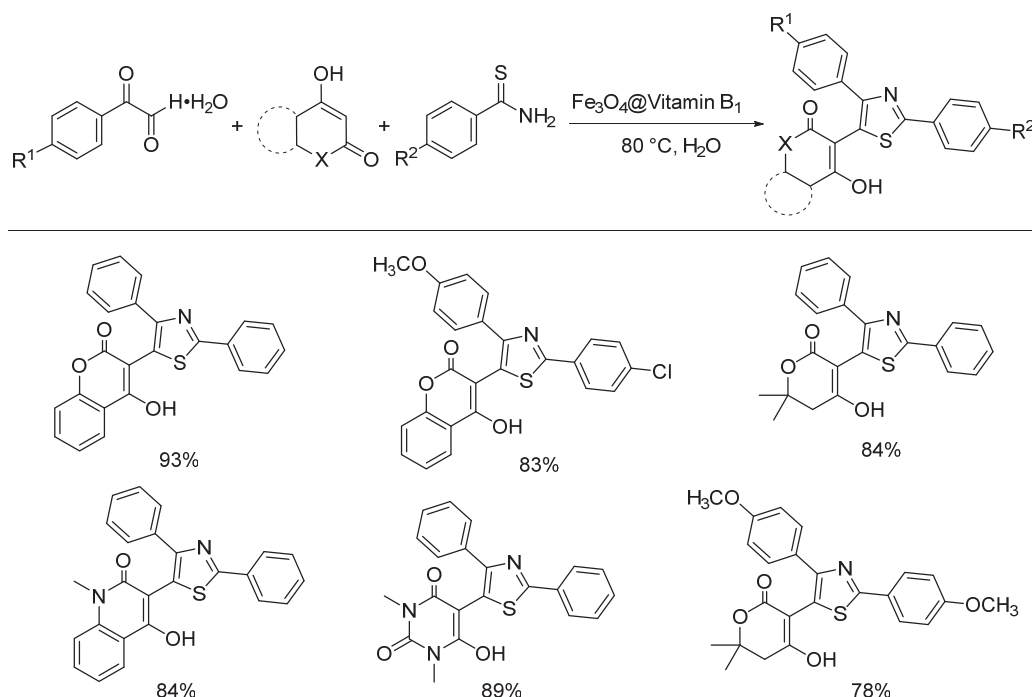
Scheme 14 $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ -promoted cyclization reaction of $\text{CF}_3\text{COCHN}_2$ and thioformamide/thiourea

N-烷基化和*N*-酰化试剂反应,得到含1,3-噻唑结构的已知药物(如法奈替啶和氯替法唑)的三氟甲基化类似物.值得注意的是,在微波辐射下,芳香硫代酰胺与 $\text{CF}_3\text{COCHN}_2$ 快速反应,2~4 min即能以中等产率得到相应的1,3-噻唑.

同年,Shaterian等^[42]设计了一种廉价的 Fe_3O_4 @维生素B₁催化剂,其作为一种可持续的超顺磁性非均相纳米催化剂,能催化芳基酮醛一水合物、环状1,3-二羰基化合物和硫代酰胺在水中发生三组分“一锅法”缩合反应,用于制备全取代噻唑衍生物(Scheme 15).该方法具有原料易得,反应操作简单,时间短(30~45 min),产率高(78%~93%),使用绿色溶剂、催化剂的催化活性高、易分离且可重复使用等优点.

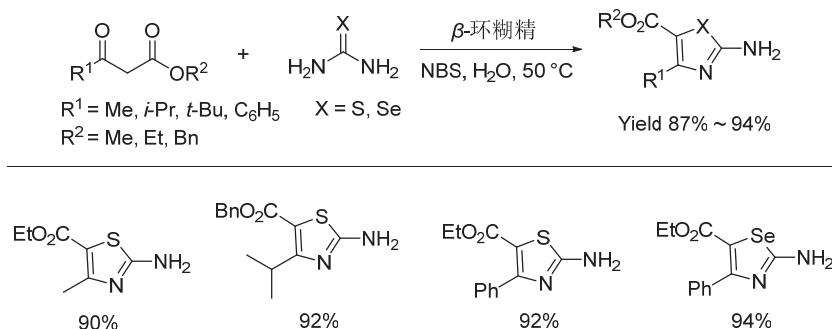
1.2 硫脲或硫脲衍生物参与合成噻唑及其衍生物

在已批准上市的含噻唑环的药物分子中^[22],噻唑的C(2)位连接N原子结构的药物属于非常重要的一类,通过文献调研,利用硫脲或硫脲衍生物合成噻唑是在噻唑的C(2)位引入N原子的一类重要手段.例如,2007年,Rao等^[43]通过超分子催化剂(β -环糊精)催化 β -酮酸酯和硫(硒)脲的一锅法反应,报道了在水相中合成2-氨基噻(硒)唑衍生物的方法(Scheme 16).该反应首先发生 β -酮酸酯与*N*-溴代丁二酰亚胺(NBS)的 α -溴代反应,生成的溴代产物在 β -环糊精催化下与硫(硒)脲环化得到2-氨基噻(硒)唑衍生物.该方法以环境友好的水作为反应介质,



图式 15 Fe_3O_4 @维生素B₁催化合成全取代噻唑衍生物

Scheme 15 Fe_3O_4 @vitamin B₁-catalyzed synthesis of polysubstituted thiazole derivatives

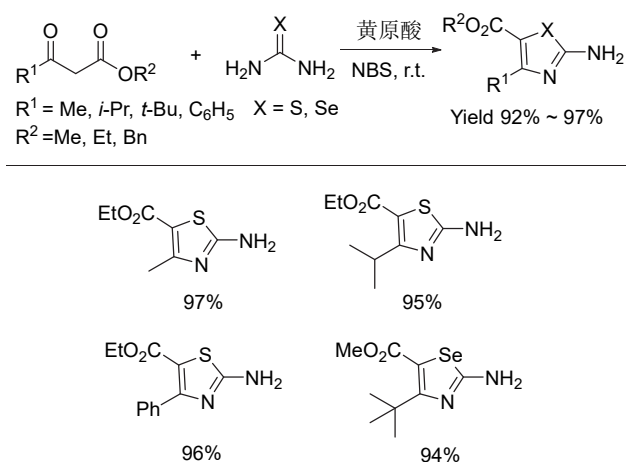


图式 16 β -环糊精催化 β -酮酸酯和硫(硒)脲合成噻(硒)唑

Scheme 16 Synthesis of thiazoles and selenazoles ring from β -ketoesters and thio(seleno) urea catalyzed by β -cyclodextrin

烷基和芳基 β -酮酸酯均适用, 具有方法绿色、底物范围广且产率较高(87%~94%)等优点.

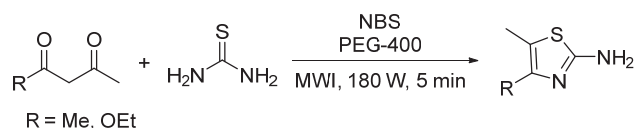
2011 年, Rajitha 等^[44]以黄原酸为固体酸催化剂, 报道了 β -酮酯与硫脲在室温下高效合成 2-氨基噻唑衍生物的方法(Scheme 17). 与 Rao 等^[43]报道的方法相比, 该方法反应速度更快(15~20 min)、产率更高(92%~97%), 同时避免使用剧毒的试剂, 减少了化学废物的产生.



图式 17 黄原酸催化 β -酮酸酯和硫(硒)脲合成噻(硒)唑

Scheme 17 Synthesis of thiazoles and selenazoles from β -ketoesters and thio (seleno) urea catalyzed by xanthate sulfuric acid

2017 年, Patel 等^[45]进一步优化反应条件, 使用廉价、可生物降解的聚乙二醇-400(PEG-400)作为反应介质和相转移催化剂, 报道了微波辅助乙酰丙酮/乙酰乙酸乙酯、NBS 和硫脲的环化反应(Scheme 18), 发展了一锅



图式 18 微波辅助一锅法合成噻唑化合物

Scheme 18 Microwave-assisted one-pot synthesis of thiazoles

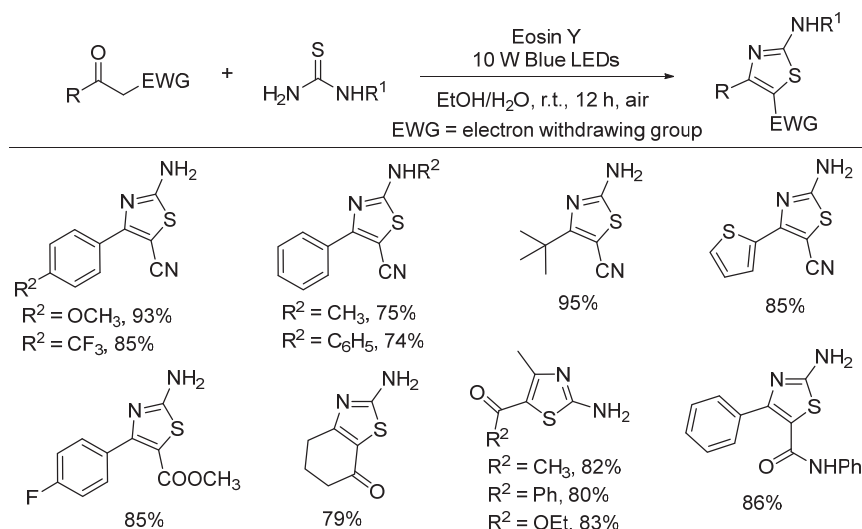
法合成 2-氨基噻唑化合物的方法. 通过设计, 作者将得到的 2-氨基噻唑化合物进一步转化为具有抗菌、抗疟、抗结核活性的分子.

最近, 王磊等^[46]报道了可见光促进活性亚甲基酮和硫脲或硫脲衍生物的环化反应, 发展了一种一锅法合成 2-氨基噻唑化合物的方法(Scheme 19). 该反应以空气中的氧气为氧化剂, 将 β -酮酯底物拓展至活性亚甲基酮, 在室温条件即能高效地合成 2-氨基噻唑, 具有条件温和、操作简单、底物范围广且产物易转化等优点, 适用于多功能噻唑化合物的合成.

2008 年, Yadav 等^[47]报道了首例三氟甲磺酸铜($\text{Cu}(\text{OTf})_2$)催化 α -重氮酮与硫脲的偶联/环化反应, 发展了高选择性、高产率合成 2-氨基噻唑的新方法(Scheme 20). 作者提出: 在铜催化下, 该反应首先发生氨基和羰基的亚胺化, 然后经硫插入/环化/脱氮气等历程形成 2-氨基噻唑. 该方法具有反应条件温和、产率高(85%~97%)、反应时间短(2~3 h)、易操作和选择性高等优点, 提供了一种广泛制备 2-氨基噻唑的途径. 2016 年, Babu 等^[48]将 α -重氮酮与硫脲在 PEG-400 溶剂体系中反应, 报道了一种无催化剂绿色合成 2-氨基噻唑的方法(Scheme 20). 该方法产率高(87%~96%), 是合成 2-氨基噻唑的一个非常有吸引力的替代方法.

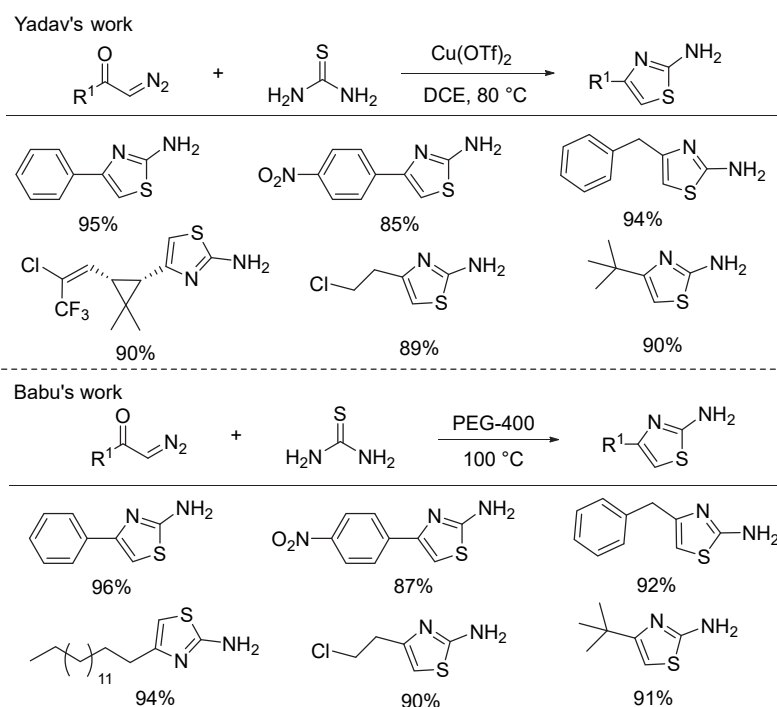
2009 年, 陈麟庆等^[49]报道了以液态 PEG-400(聚乙二醇-400)为反应介质, 室温条件下高效合成 2-氨基噻唑类化合物的新方法(Scheme 21). 该方法以 α -对甲苯磺酰氧基酮与硫脲衍生物为原料, Na_2CO_3 为碱, 在温和条件下就能以良好至优秀的产率(85%~94%)得到目标化合物. 该方法还具有反应时间短(<1 h), 避免了有害有机溶剂、有毒催化剂和废弃物的使用, PEG-400 易回收且能重复利用等优点. 同时, 该方法成功应用于抗炎药物法奈替唑的制备, 为药物的绿色商业化工艺的开发做出了重大贡献.

同年, Meshram 等^[50]报道了乙酸铜催化 α -溴代酮与

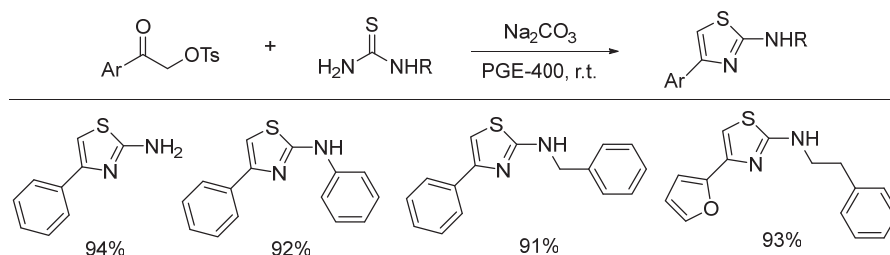


图式 19 可见光促进活性亚甲基酮和硫脲的环化反应

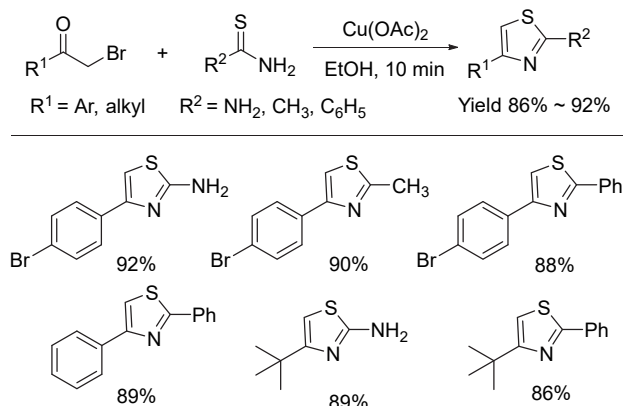
Scheme 19 Visible-light-promoted cyclization reaction of active methylene ketones and thioureas



图式 20 Yadav 和 Babu 等合成 2-氨基噻唑的方法

Scheme 20 Methods for the synthesis of 2-aminothiazoles reported by Yadav and Babu *et al.*图式 21 Na₂CO₃ 促进 α-对甲苯磺酰氧基酮与硫脲衍生物合成 2-氨基噻唑Scheme 21 Na₂CO₃-promoted synthesis of 2-aminothiazoles from α-(p-toluene)sulfonyloxy ketones with thiourea derivatives

硫脲的缩合反应, 高效地合成 2,4-二取代噻唑类化合物 (Scheme 22). 结果显示: 对于各种取代的芳基 α -溴代酮, 不管是吸电子取代基团还是给电子取代基团, 产率都比较高, 同时该方法也适用于烷基 α -溴代酮. 紧接着, 方建新等^[51]直接将硫脲与 α -溴代酮在乙醇中混合反应, 合成了具有较好植物生长调节活性的含噻唑环的化合物. 随后, 刘刚等^[52]利用该方法合成二胺单体, 制备了一种新型的、含噻唑环的聚酰亚胺, 这类聚酰亚胺表现出优异的溶解性、成膜性以及热稳定性.



图式 22 α -溴代酮与硫脲的缩合反应

Scheme 22 Condensation reaction of α -bromoketone with thio-urea

2021 年, 吴勇等^[53]开发了醋酸铑二聚体[Rh₂(OAc)₄]催化硫叶立德与硫脲的类卡宾插入/环化反应, 高选择性地合成 2-氨基噻唑类化合物 (Scheme 23). 该反应具有条件温和、选择性高、官能团耐受性好、操作简单等优点, 同时, 该反应用磺酰脲叶立德取代了重氮化合物和 α -卤代酮, 解决了底物不稳定和合成不便等问题, 更

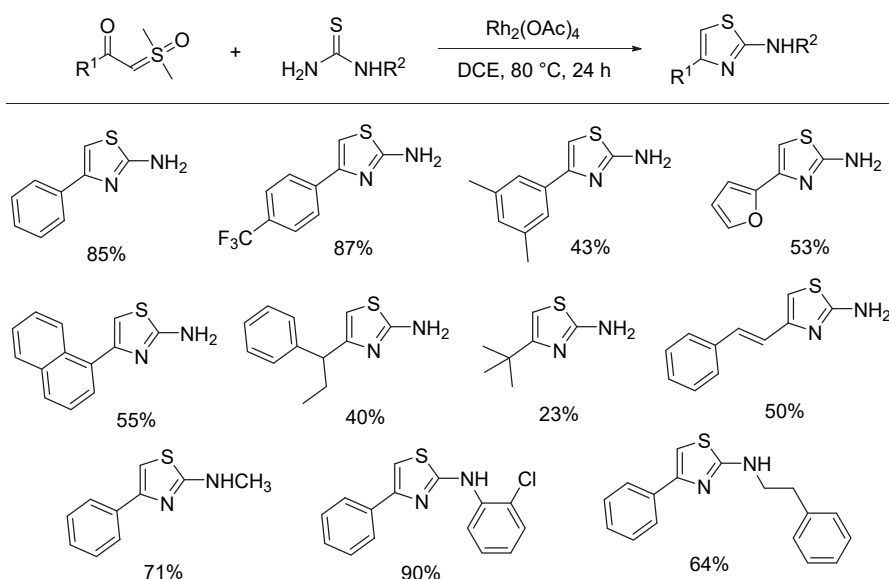
具实用性. 根据机理实验及相关文献报道, 作者提出可能的反应机理: 首先硫叶立德被 Rh₂(OAc)₄ 活化得到铑卡宾配合物, 再插入互变异构硫脲的 S—H 键, 随后氨基分子内亲核进攻羰基发生环化, 得到目标产物并释放铑催化剂.

2012 年, 吴安心课题组^[54]开发了 I₂/CuO 催化策略, 并利用该策略简洁高效地实现了芳香酮或 α,β -不饱和酮与硫脲的一锅法串联环化反应, 合成结构多样的 2-氨基噻唑类化合物 (Scheme 24). 首先芳香酮或 α,β -不饱和酮在 I₂/CuO 存在下形成 α -碘代酮, α -碘代酮再与硫脲发生环化得到目标产物. 两年后, 该课题组^[55]又报道了在无金属条件下, 通过 I₂ 促进芳基甲基酮、二甲基亚砜 (DMSO) 和硫脲的串联反应合成噻唑衍生物 (Scheme 25). 该串联反应涉及 C—H、C—O 和 C—S 键的断裂, 并高选择性地构建了 2 个 C—N 键、1 个 C—O 键、2 个 C—S 键. 该反应利用简易的方法实现了简单原料的多米诺反应过程, 获得了多种易于后续转化的中间体化合物.

紧接着, Telvekar 等^[56]报道了烷基/芳基甲基酮与硫脲的环化反应合成 2-氨基噻唑衍生物 (Scheme 26). 该反应以 NaCl₂ 为催化剂, 避免了贵金属催化剂的使用, 值得一提的是, 含有氨基 (NH₂) 活性基团的底物也能以中等收率得到目标产物.

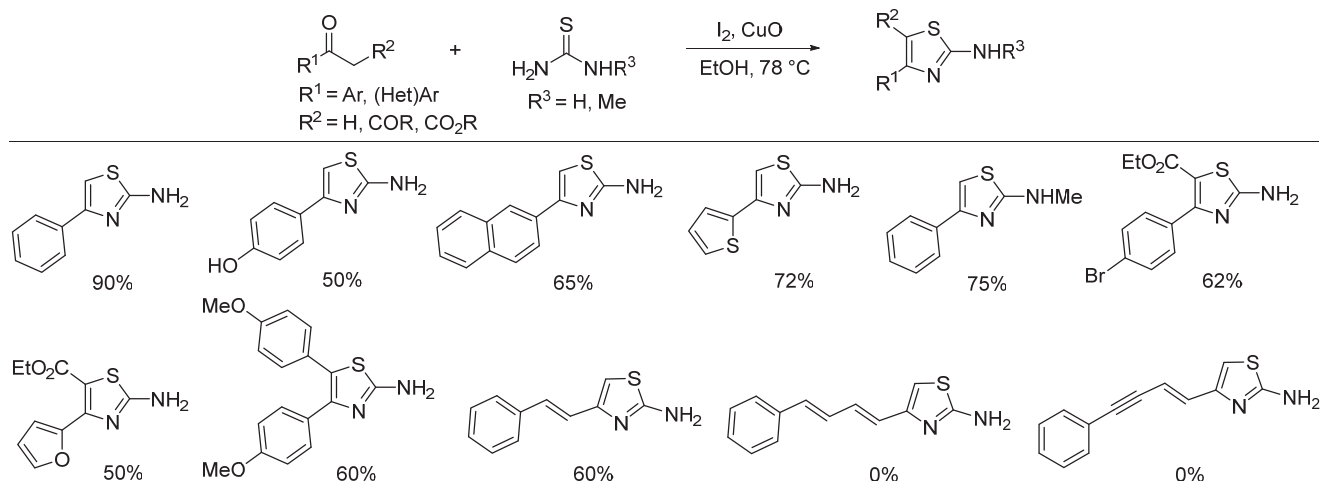
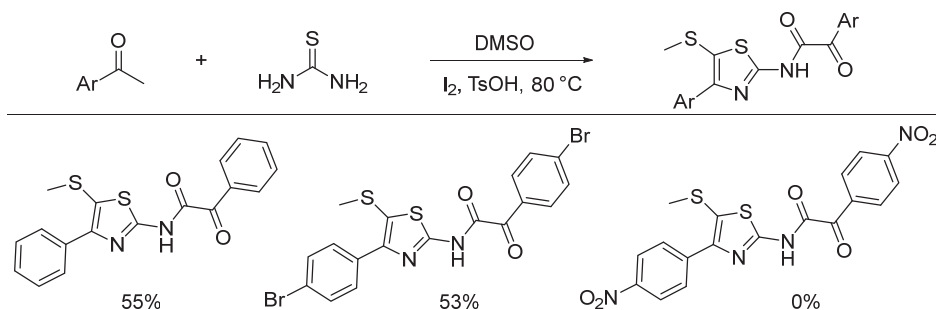
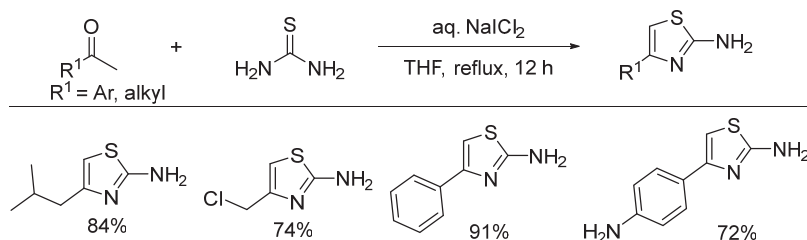
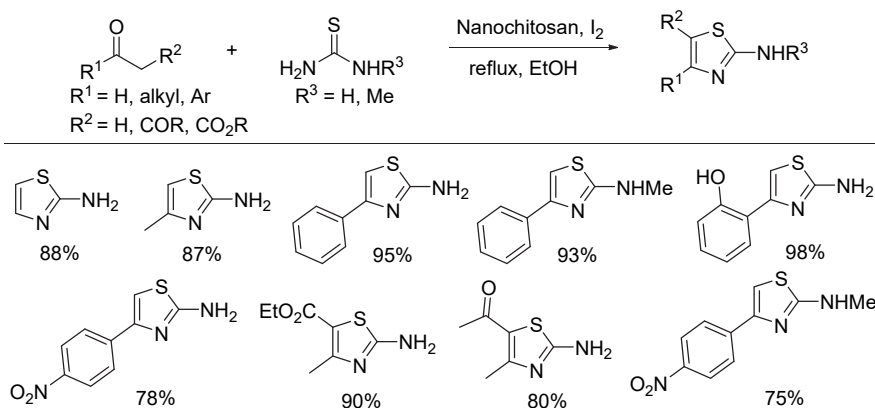
2016 年, Safari 等^[57]开发了一种以纳米壳聚糖为催化剂的生物聚合物催化体系, 在温和条件下实现了酮和硫脲或硫脲衍生物的一锅反应合成 2-氨基噻唑类化合物 (Scheme 27). 该方法以纳米壳聚糖为绿色催化剂, 具有高产率、高原子经济性和催化剂可重复使用等优点, 助力绿色化学的发展.

2012 年, Nageswar 等^[58]首次报道了通过 (杂) 芳基乙



图式 23 Rh₂(OAc)₄ 催化硫叶立德与硫脲的类卡宾插入/环化反应

Scheme 23 Rh₂(OAc)₄-catalyzed carbenoid insertion/annulation of sulfoxonium ylides with thioureas

图式 24 I_2/CuO 催化一锅法串联环化反应Scheme 24 I_2/CuO catalyzed one-pot tandem cyclization reaction图式 25 I_2 促进芳基甲基酮、DMSO 和硫脲的串联反应Scheme 25 I_2 -promoted tandem reaction of aryl methyl ketones, DMSO and thiourea图式 26 NaCl_2 催化合成 2-氨基噻唑Scheme 26 NaCl_2 -catalyzed synthesis of 2-aminothiazoles

图式 27 纳米壳聚糖催化酮和硫脲或硫脲衍生物的一锅反应

Scheme 27 Nanochitosan catalyzed one-pot reaction of ketones with thiourea or thiourea derivatives

炔与硫(硒)脲或硫(硒)脲衍生物的串联反应, 在水相中以良好的产率一锅合成噻唑/硒唑化合物(Scheme 28). 首先, (杂)芳基乙炔与 NBS 原位生成 2,2-二溴-1-苯乙酮, 再与硫(硒)脲或硫(硒)脲衍生物发生取代/环化/芳构化/消除得到目标化合物. 该反应以 β -环糊精为催化剂, 水为绿色介质, 无需酸/碱添加剂, 具有条件温和、原料易得、操作简单、方法绿色等优点.

1.3 氨基脲或缩氨基脲参与合成噻唑及其衍生物

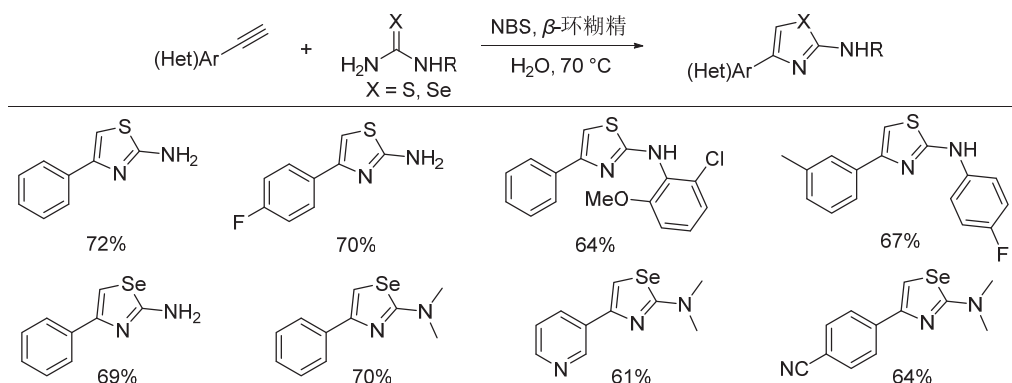
以氨基脲或缩氨基脲为初始原料是合成多杂环化合物的方法. 2012 年, Aggarwal 等^[59]报道了在无溶剂条件下, α -卤代酮和 3,5-二甲基吡唑-1-硫代甲酰胺通过研磨发生反应, 合成了噻唑连接吡唑的多杂环化合物(Scheme 29). 该方法具有反应产率高(92%~98%)、条件温和、反应快速(5 min)、条件绿色且化学选择性好等优点.

2013 年, Ablajan 等^[60]合成了 α -溴甲基吡唑酮, 再将其与缩氨基硫脲衍生物反应, 合成了含噻唑环结构的化合物(Scheme 30). 该反应无需催化剂, 在回流条件下即能以良好产率得到目标化合物. 同时, 该目标化合物也

能通过简单方便的三组分一锅法合成.

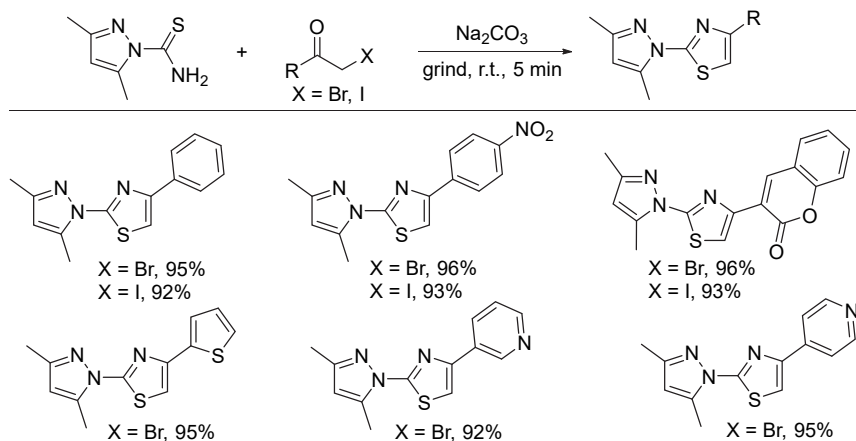
同年, Kannan 团队^[3]报道了一种以缩氨基硫脲和脂肪族 α -氯代酮为原料、以乙醇为溶剂合成了 2-(2-肼酰)噻唑衍生物的方法(Scheme 31). 该方法在噻唑环的 2 号位引入具有氢键受体或氢键供体结构特征的片段, 导致这类化合物具有诱导活性. 实验表明这类化合物具有抗体外结核分枝杆菌活性. 随后, Leite 团队^[61]报道了一种以 α -卤代酮与缩氨基硫脲在室温条件下制备噻唑类新型先导化合物的方法(Scheme 31). 体外生物活性测试结果表明, 这些以 1,3-噻唑母核作为构建模块的衍生物表现出抗寄生虫活性, 被鉴定为寄生虫半胱氨酸蛋白酶抑制剂.

2017 年, Nikpassand 等^[62]利用已报道的介孔二氧化硅包覆的磁铁矿纳米颗粒($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{KIT-6}$)催化醛、氨基硫脲、苯乙酮和 NBS 的四组分反应, 在温和条件下有效合成噻唑衍生物(Scheme 32). 首先, 醛和氨基硫脲在催化剂存在下发生缩合得到缩氨基脲, 同时酮与 NBS 发生溴化得到 α -溴代酮, 然后催化剂促进缩氨基脲与 α -溴代酮发生进一步的取代/环化/芳构化串联反应得到目标



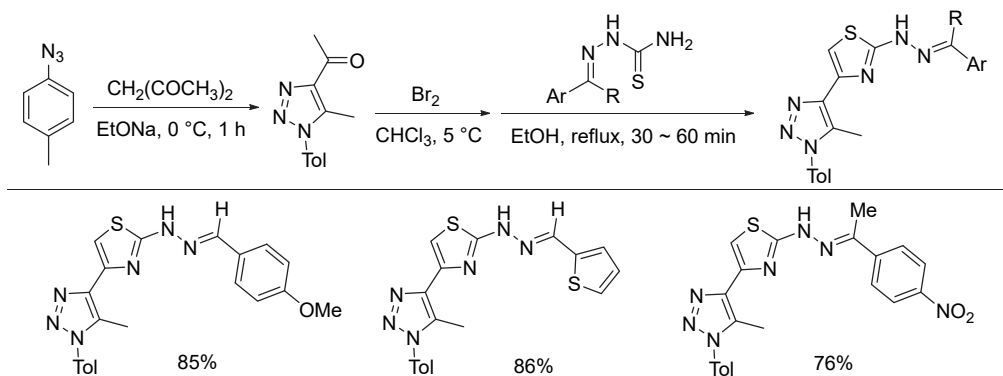
图式 28 β -环糊精催化一锅法合成噻唑/硒唑化合物

Scheme 28 β -Cyclodextrin-catalyzed one-pot synthesis of thiazole/selenazole compounds



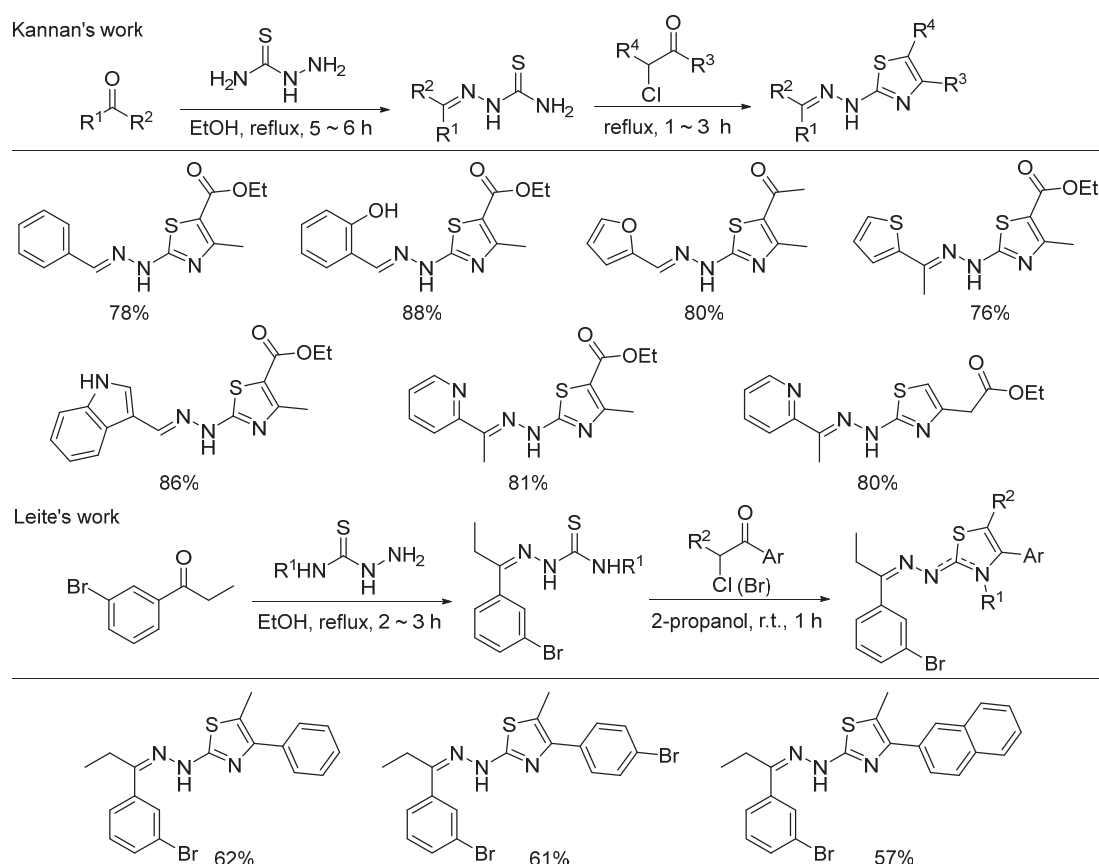
图式 29 研磨法合成噻唑连接吡唑的化合物

Scheme 29 Synthesis of thiazole-linked pyrazole compounds by grinding method

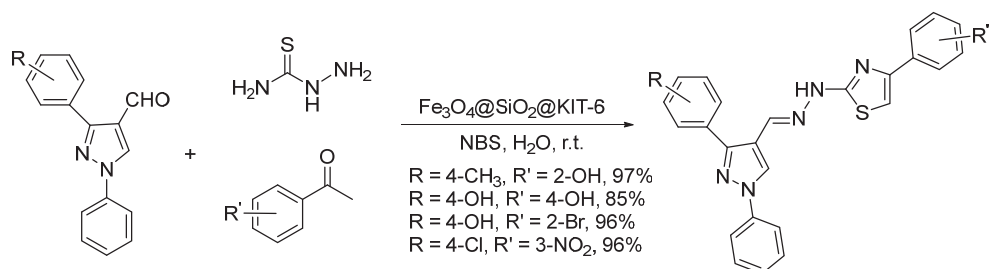


图式 30 Ablajan 等合成噻唑环的方法

Scheme 30 Ablajan's method for the synthesis of thiazoles



图式 31 Kannan 和 Leite 等报道的合成噻唑类化合物的方法

Scheme 31 Method for the synthesis of thiazoles reported by Kannan and Leite *et al*图式 32 $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{KIT-6}$ 催化合成噻唑衍生物Scheme 32 $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{KIT-6}$ -catalyzed synthesis of thiazole derivatives

化合物. 该方法具有水相介质、化学选择性好、产率高(85%~97%)、操作简单、条件温和、反应时间短和催化剂可重复使用等优点.

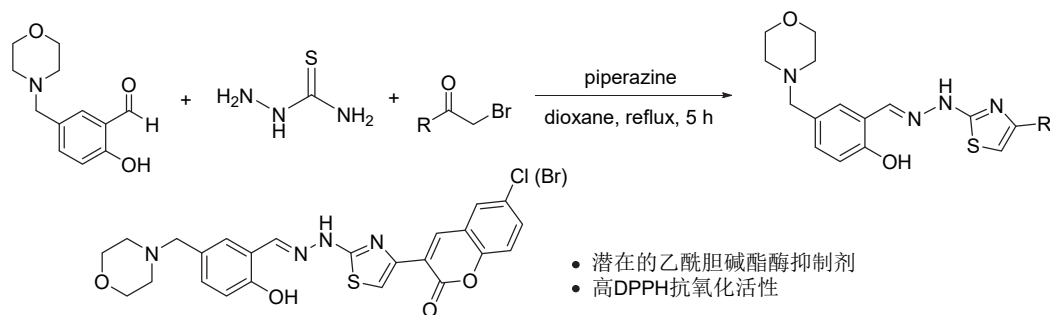
2021年, Sanad等^[63]报道了哌嗪介导水杨醛衍生物、氨基硫脲和 α -溴代酮的一锅法三组分反应, 以良好至优秀的产率制备了新型吗啉连接噻唑类化合物(Scheme 33). 这类新型的含噻唑环化合物被检测为潜在的乙酰胆碱酯酶抑制剂. 随后, Vanelle^[64]和 Alqahtani^[65]等更换反应底物, 通过分步反应合成了高度官能化的噻唑衍生物.

1.4 其他含硫化合物前体参与合成噻唑及其衍生物

利用不同的含硫化合物前体为原料, 是多样性合成噻唑化合物的有效手段. 1985年, Verkruusse等^[66]以CS₂为初始原料, 通过五步反应以至少50%的总收率得到接近50 g的噻唑(Scheme 34). 该反应通过方法改进, 在一

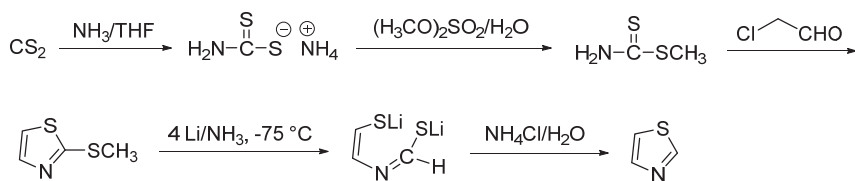
75 °C用金属锂试剂对2-甲硫基噻唑进行裂解, 提高了制备噻唑环的反应产率, 解决了传统方法制备噻唑母体化合物产率非常低的问题.

2002年, Kodomari等^[67]开发了负载型试剂体系KSCN/SiO₂-RNH₃OAc/Al₂O₃, 报道了一种由 α -卤代酮为起始原料一锅法合成2-氨基噻唑化合物的新方法(Scheme 35). 首先, α -卤代酮与KSCN/SiO₂反应得到 α -硫氰基酮, 其再与RNH₃OAc/Al₂O₃进一步反应得到终产物2-氨基噻唑. 本方法表明: 在均相溶液中能相互反应的两种试剂, 可将它们负载到单独的无机载体上, 从而阻碍其相互反应, 并且使用一对负载的试剂在一锅中实现两步反应. 该方法为后续开发高效的反应体系提供了一种设计思路. 2006年, Aoyama等^[68]对上述负载型试剂体系进行拓展, 得到多取代类型的全取代噻唑衍生物(Scheme 35).



图式 33 哌嗪介导水杨醛、氨基脲和 α -溴代酮的一锅法三组分反应

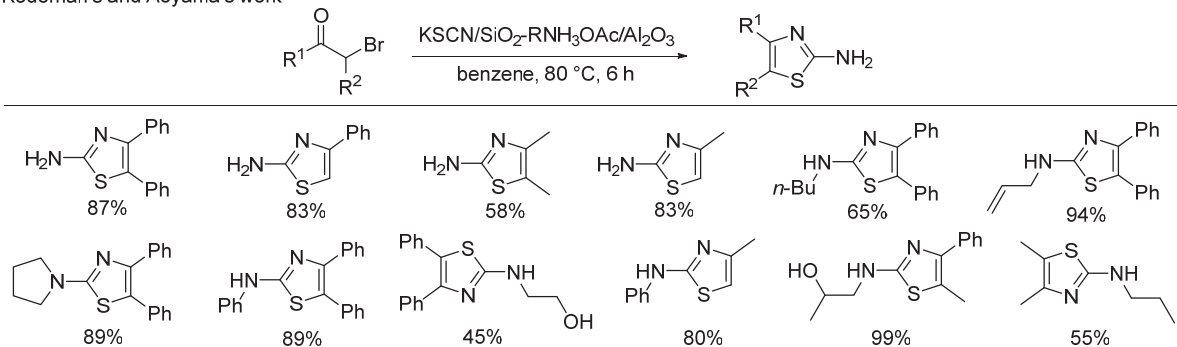
Scheme 33 Piperazine-mediated one-pot three-component reaction of salicylaldehyde, semicarbazide and α -bromoketone



图式 34 无取代噻唑的合成

Scheme 34 Synthesis of non-substituted thiazole

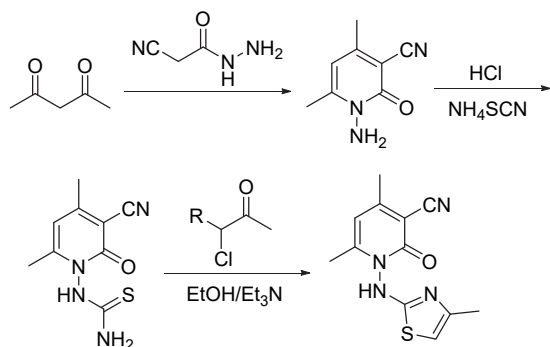
Kodomari's and Aoyama's work



图式 35 KSCN/SiO₂-RNH₃OAc/Al₂O₃ 体系合成 2-氨基噻唑化合物的方法

Scheme 35 Synthesis of 2-aminothiazoles by KSCN/SiO₂-RNH₃OAc/Al₂O₃ system

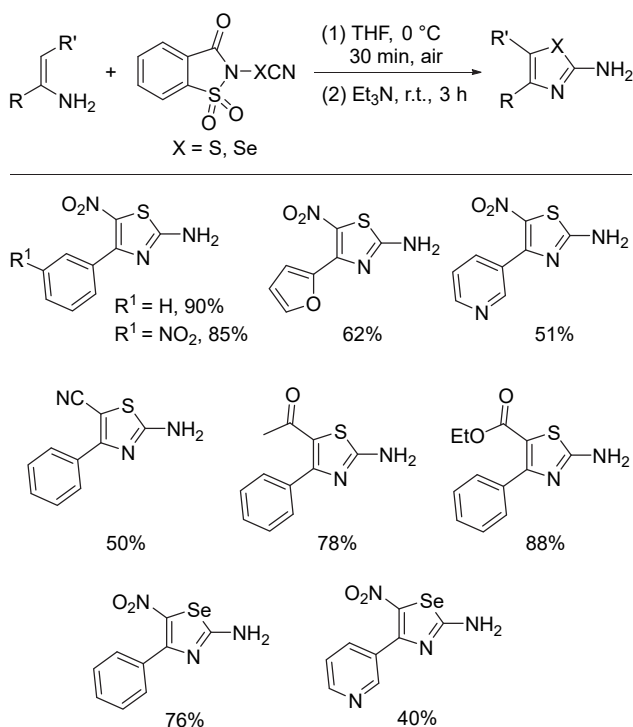
2021 年, Khidre 等^[69]以 NH_4SCN 为硫源, 由简单的原料通过串联反应设计合成了新型噻唑衍生物(Scheme 36), 通过计算机分子对接模拟发现, 这类化合物具有潜在的 DNA 旋转酶抑制活性, 实验结果表现出良好的抗菌活性。



图式 36 串联反应合成噻唑衍生物的方法

Scheme 36 Method for the synthesis of thiazole derivatives by tandem reaction

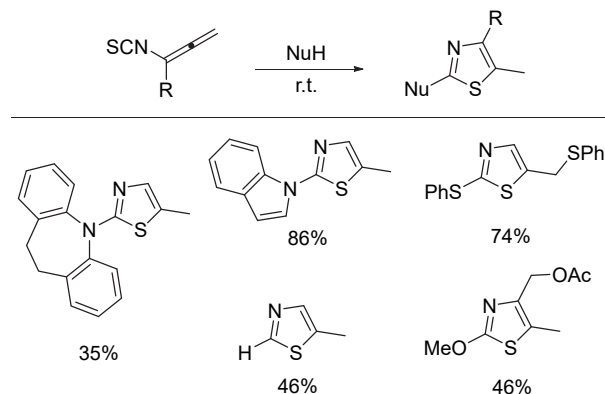
最近, 李忠等^[70]报道了无金属催化 β -硝基烯胺和 N -硫/硒代氨基糖精的环化反应, 发展了一种简便、高效合成 2-氨基噻/硒唑类化合物的方法(Scheme 37). 该方法具有反应条件温和、官能团兼容性好、反应时间短、操作简单等优点, 同时, 烯胺的 β 位为氰基、羰基和酯基等吸电子基团时, 也能得到对应的 2-氨基噻唑。



图式 37 无金属合成 2-氨基噻/硒唑化合物

Scheme 37 Metal-free synthesis of 2-aminothiazoles/lenazoles

2005 年, Banert 等^[71]设计了联烯基异硫氰酸酯作为底物, 通过杂原子亲核试剂的亲核进攻促进底物环化(Scheme 38), 通过更换溶剂和碱, 各种含硫、氧、氮、氢和磷等杂原子的亲核试剂均能促进联烯基异硫氰酸酯环化, 得到在 C(2)位连接不同杂原子的噻唑化合物。相对于已报道的研究方法, 该反应极大地拓展了噻唑化合物库, 为多功能噻唑类化合物的开发提供了理论基础。



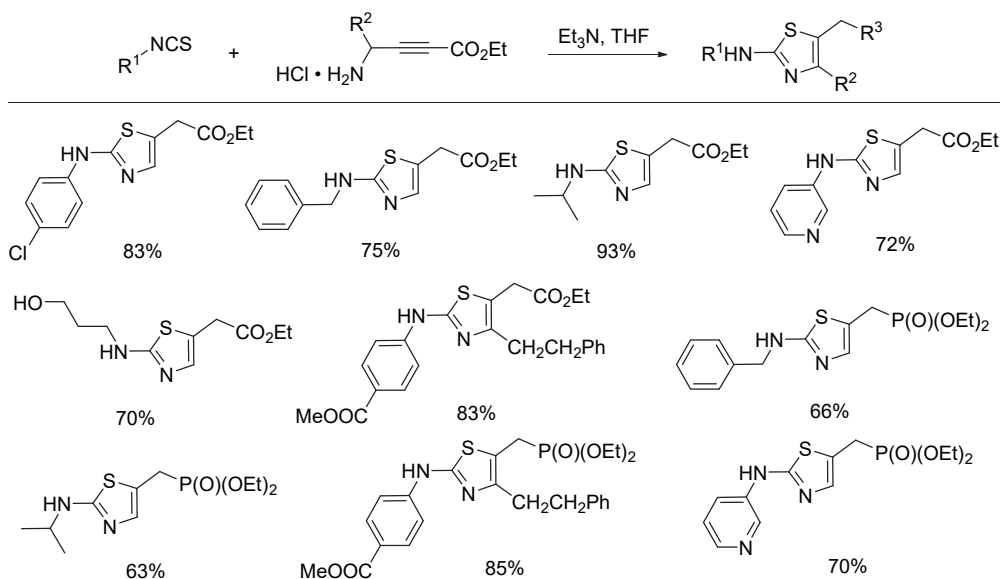
图式 38 联烯基异硫氰酸酯的环化反应

Scheme 38 Cyclization reaction of allenyl isothiocyanate

2008 年, Sasml 等^[72]报道了异硫氰酸酯与炔丙基铵盐的一锅法反应, 发展了合成 2-氨基噻唑衍生物的新方法(Scheme 39). 本方法的特点在于反应条件非常温和、简单且高效, 利用该方法可以在噻唑衍生物的 C(2)位引入各种类型的氨基取代基。该策略有望应用于治疗过敏、高血压、炎症和细菌感染等药物的开发。同时, 本方法同样适用于各种 2-取代氨基-5-噻唑甲基膦酸酯衍生物的合成, 可以作为合适的中间体用于进一步的 C—C 键构建。

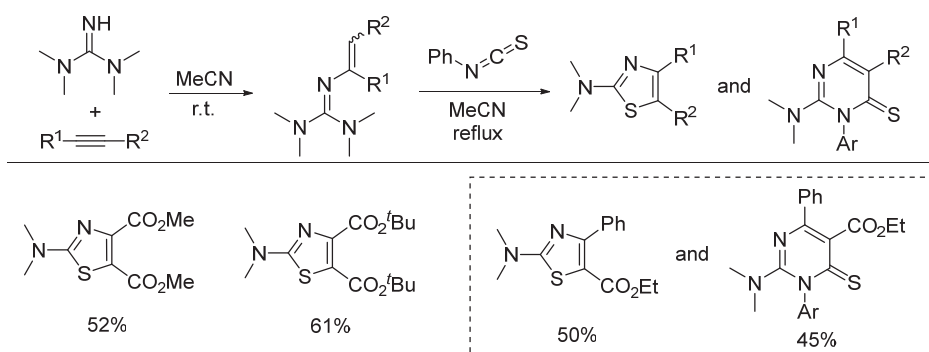
2017 年, Yavari 等^[73]报道了以 1,1,3,3-四甲基胍(TMG)、炔酸酯和芳基异硫氰酸酯为原料的三组分串联反应, 以中等至良好的产率合成噻唑类和噻啉-4(3H)-硫酮类化合物(Scheme 40). 与传统的 Hantzsch 方法制备噻唑类药物相比, 该方法具有操作简单、反应时间短、产率高、反应条件温和等优点, 为噻唑类药物的合成提供了一种简单的方法。通过本方法合成的 2-(二甲氨基)噻唑衍生物在药物和农药领域发挥着重要作用。

2018 年, 郭伟等^[74]报道了碱促进脒、芳基/烷基异硫氰酸酯和 α -溴代酯/酮的三组分一锅法串联环化反应, 发展了合成 2,4,5-三取代噻唑化合物的方法(Scheme 41). 首先, 在碱的作用下, 脒与芳基/烷基异硫氰酸酯发生加成, 而后再与 α -溴代酯/酮进行取代/环化/脱氢得到目标产物。该方法涉及 C—N 键断裂和新的 C—C 键、C—N 键形成, 具有原料易得、无金属和氧化剂、官能团耐受



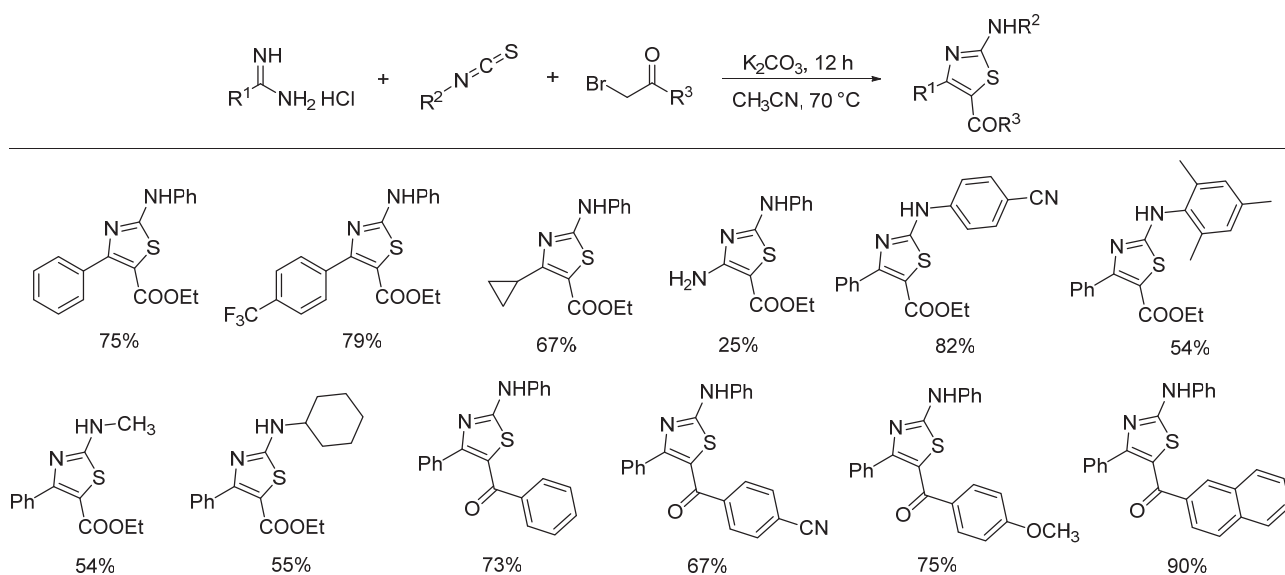
图式 39 异硫氰酸酯与炔丙基胺的一锅法环化反应

Scheme 39 One-pot cyclization reaction of isothiocyanates and propargylamines



图式 40 TMG、炔酸酯和芳基异硫氰酸酯的三组分串联反应

Scheme 40 Three-component tandem reaction of TMG, alkynoates and aryl isothiocyanates

图式 41 碱促进脒、异硫氰酸酯和 α -溴代酯/酮的串联环化反应Scheme 41 Alkali-promoted tandem cyclization of amidines, isothiocyanates and α -bromoesters/ketones

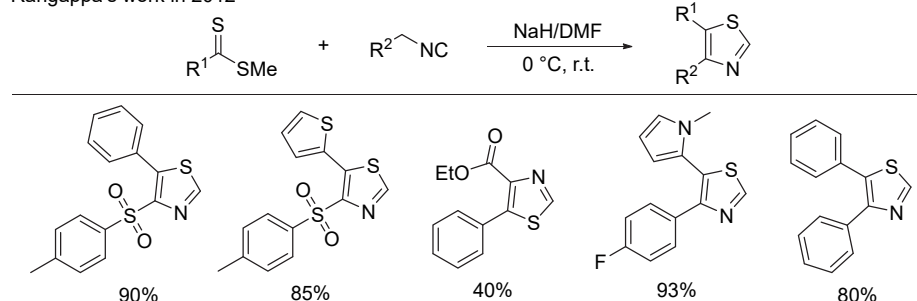
性好、步骤经济性高和操作简单等优点.

2012 年, Rangappa 等^[75]报道了一种在强碱(NaH)条件下, 二硫代酯和活性亚甲基异腈发生环化反应合成 4,5-二取代噻唑的新方法(Scheme 42). 因为该方法具有操作简单, 反应时间短(10~30 min), 产物易纯化等优点, 作者认为这可能是一种新的点击化学反应. 2017 年, Rangappa 等^[76]将二硫代酯替换为黄原酸酯, 通过底物官能团优化后再将其与活性亚甲基异腈反应, 能区域选择性地得到不同基团取代的噻唑化合物(Scheme 42). 随后, Rangappa 等^[77]又报道了 KOH 或 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)诱导 α -氧代二硫代酯与活性亚甲基异腈的环化反应, 合成得到 4,5-二取代噻唑类化合物(Scheme 42).

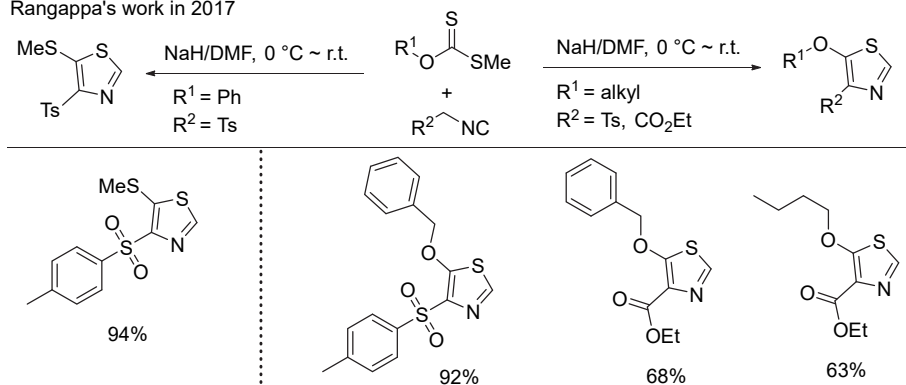
2015 年, Miura 等^[78]报道了以端炔、磺酰叠氮和硫酯为原料, 一锅法合成 2,5-二取代噻唑化合物的方法(Scheme 43). 首先, 在铜(I)催化下, 末端炔烃与磺酰叠氮发生 1,3-偶极环加成反应, 得到 1-磺酰基-1,2,3-三唑, 然后三唑开环与铈(II)形成 α -亚胺基铈(II)卡宾配合物, 随后与硫酯反应得到目标产物. 该方法底物范围广, 并适用于复杂有机分子的后期转化和低聚芳烯化合物的高选择性合成.

2006 年, Sheldrake 等^[79]报道了 *N,N*-二甲酰亚胺甲基芳基酮与五硫化磷/三乙胺在氯仿中反应合成 5-芳基噻唑化合物的方法(Scheme 44). 该方法以 P_2S_5 作为硫源, 得到的 5-芳基噻唑化合物发生 C(2)位官能化, 快速制备了 2,5-二取代噻唑衍生物.

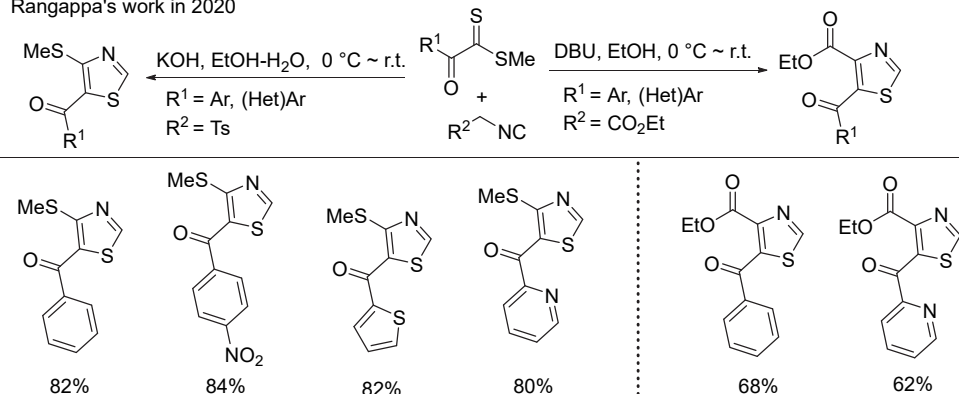
Rangappa's work in 2012



Rangappa's work in 2017

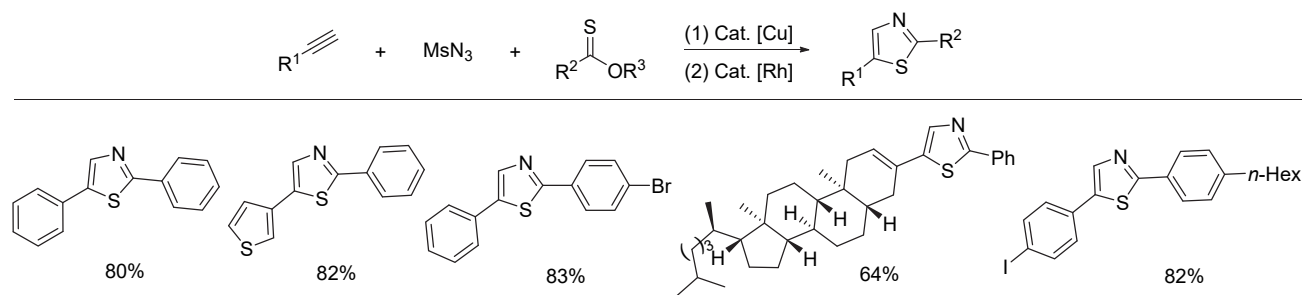


Rangappa's work in 2020



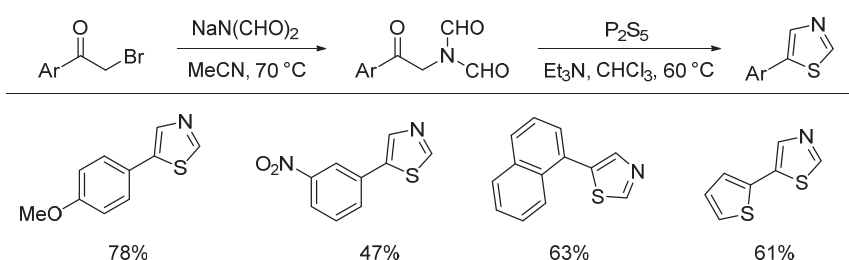
图式 42 Rangappa 等合成 4,5-二取代噻唑的系列研究工作

Scheme 42 A series of results on the synthesis of 4,5-disubstituted thiazoles by Rangappa *et al.*



图式 43 端炔、磺酰叠氮和硫酯的串联反应

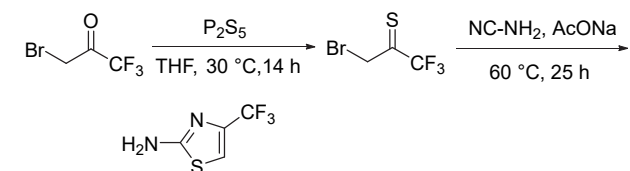
Scheme 43 Tandem reaction of terminal alkynes, sulfonyl azides and thioesters



图式 44 Sheldrake 等报道合成 5-芳基噻唑类化合物的方法

Scheme 44 Method for the synthesis of 5-arylthiazoles reported by Sheldrake *et al.*

2016 年, 陈国良等^[80]以 P_2S_5 为硫源开发了一锅法多米诺反应合成 5-(三氟甲基)-2-噻唑胺的方法(Scheme 45). 5-(三氟甲基)-2-噻唑胺是生产多种医药和化工产品

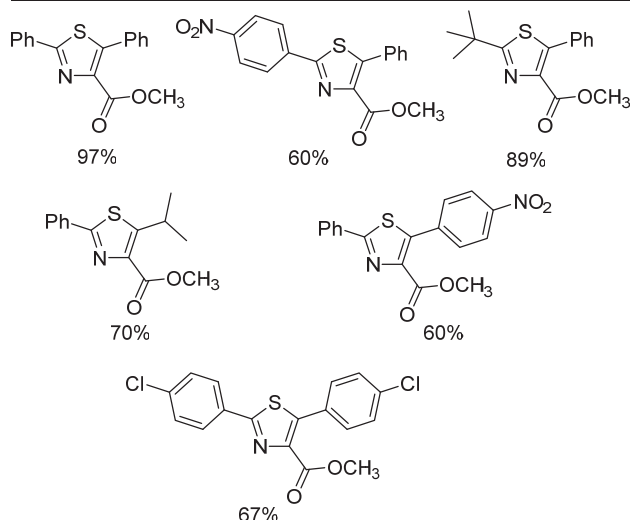
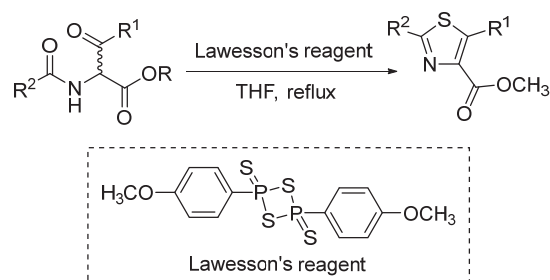


图式 45 5-(三氟甲基)-2-噻唑胺的合成

Scheme 45 Synthesis of 5-(trifluoromethyl)-2-thiazolyl-amine

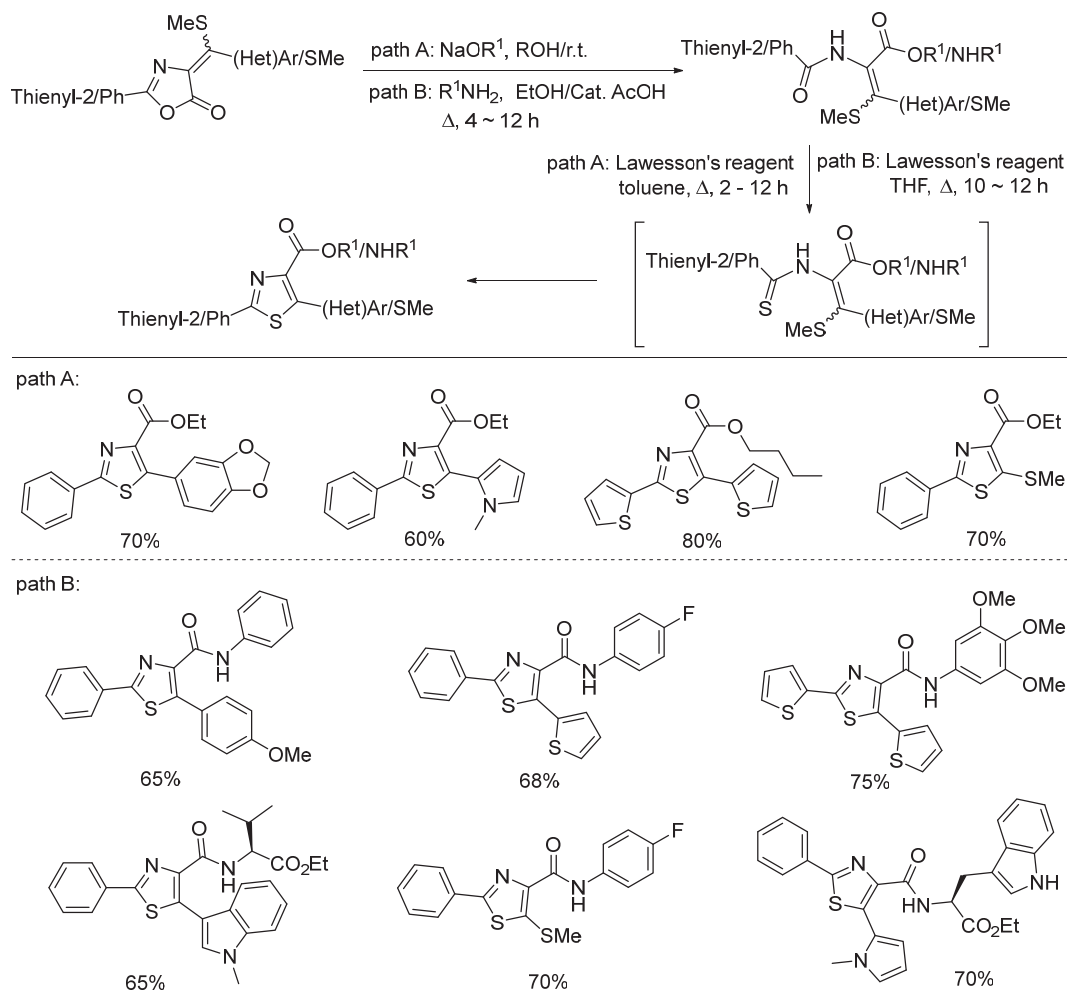
2009 年, Sanz-Cervera 等^[81]以劳森试剂(Lawesson's Reagent)和 2-氨基乙酸为初始原料, 通过多步反应合成具有噻唑环和噻唑环的化合物库(Scheme 46). 通过该方法能多样性地得到噻/噻唑衍生物, 部分噻(噻)唑类化合物在初步的体外测试中对金黄色葡萄球菌有抗菌活性.

2013 年, Ila 等^[82]报道了通过 Lawesson's 试剂介导高度官能化的烯酰胺的一步硫化-环化反应, 高区域选择性和化学选择性地合成 2,4,5-三取代噻唑类化合物(Scheme 47). 基于起始原料的多样性, 该反应适用性广, 在合成具有生物多样性的噻唑类化合物方面具有吸引力.



图式 46 Sanz-Cervera 等合成噻唑环的方法

Scheme 46 Method of synthesis of thiazoles by Sanz-Cervera *et al.*



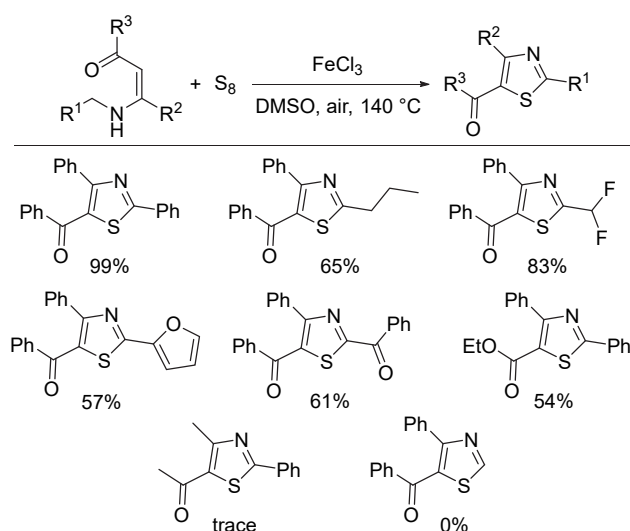
图式 47 Lawesson's 试剂介导烯酰胺的一步硫化-环化反应

Scheme 47 Lawesson's reagent-mediated one-step sulfidation-cyclization of enamides

2018 年, 严汝龙等^[83]报道了铁催化烯胺与单质硫的环化反应合成全取代噻唑化合物的方法(Scheme 48). 该方法通过 C(sp²)-H 键和 C(sp³)-H 键的官能团化形成 C-S 键, 各种取代的烯胺均能与单质硫顺利反应, 以中等至优秀的产率(高达 99%)得到目标化合物.

同年, 焦宁课题组^[84]首次报道了一种铜(II)催化胺、醛与硫元素的三组分反应, 发展了一种合成 2,5-二取代噻唑类化合物的新方法(Scheme 49). 首先, 胺与醛缩合得到亚胺, 然后被 S₈ 亲电进攻, 接着发生铜催化氧化/环化/再氧化得到目标产物. 该方法以氧气作为绿色氧化剂, 通过有氧化硫化/环化过程实现多个 C(sp³)-H 键断裂和 C-杂原子键形成, 具有底物适用范围广, 对脂肪胺耐受性好, 催化剂廉价, 使用绿色催化剂等优点.

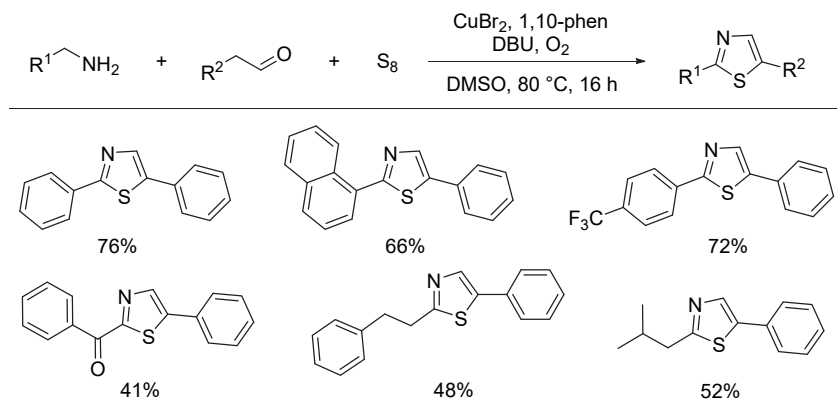
紧接着, 邓国军课题组^[85]通过有效结合 Debus-Radziszewski 反应和 Gewald 反应, 报道了无金属条件下酮、醛、胺盐和单质硫的四组分一锅法串联反应, 以中等到良好的产率合成全取代噻唑化合物(Scheme 50). 噻唑环上三个取代位置基团能通过底物优化改变, 因此



图式 48 铁催化烯胺与单质硫的环化反应

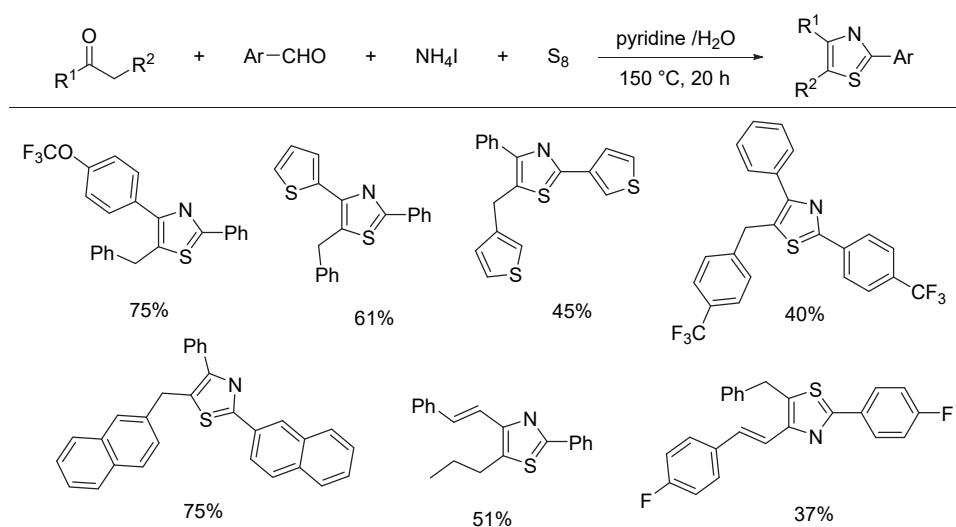
Scheme 48 Iron-catalyzed cyclization reaction of enamines with sulfur

该反应具有广泛的底物适用范围.



图式 49 铜(II)催化胺、醛与硫元素的三组分反应

Scheme 49 Copper (II)-catalyzed three-component reaction of amines, aldehydes and sulfur

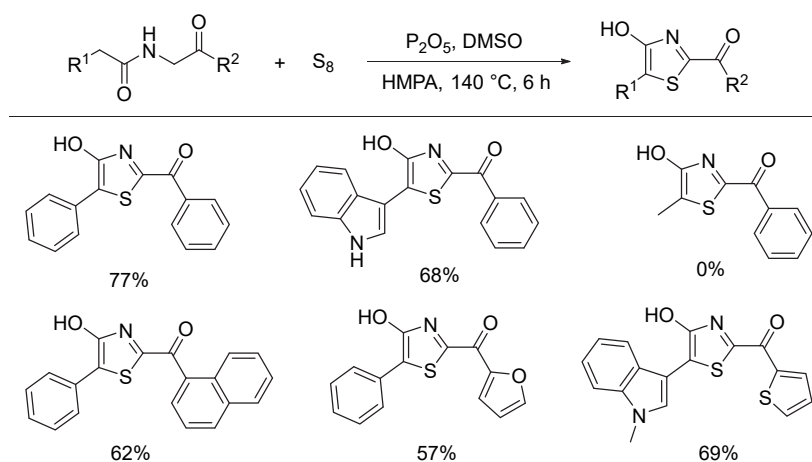


图式 50 酮、醛、铵盐和单质硫的四组分一锅法串联反应

Scheme 50 Four-component one-pot tandem reaction of ketones, aldehydes, ammonium salts and sulfur

后来, 梁云等^[86]通过设计反应底物, 报道了在无金属条件下由酰胺和单质硫高效合成 4-羟基噻唑化合物的

方法(Scheme 51). 本方法通过多个 C(sp³)—H 键的断裂形成两个 C(sp³)—S 键, 具有广泛的官能团耐受性.



图式 51 酰胺和单质硫高效合成 4-羟基噻唑化合物的方法

Scheme 51 Method of synthesis of 4-hydroxythiazole from amides and elemental sulfur

2015 年, Lee 等^[87]报道了首例固相合成方法用于制备 2,4-二取代 5-氨基甲酰噻唑衍生物(Scheme 52), 该固相合成方法的思路是: 利用 2-氯乙酰胺与氰基碳酸亚胺二硫酸酯的 Thorpe-Ziegler 型环化反应合成噻吩环. 通过该方法能在噻唑环的 3 个位点多样性地引入基团, 方便快速转化用于构建类药物化合物库.

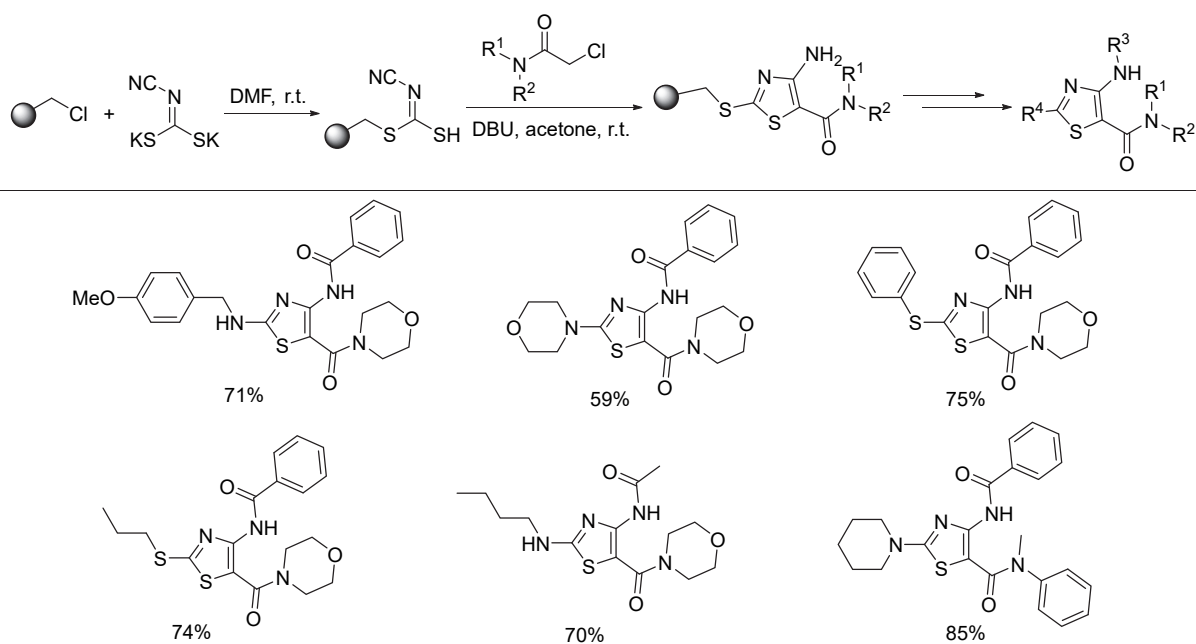
2022 年, 翁志强等^[88]利用其团队开发的三氟甲基砌块, 报道了 2,2,2-三氟乙醛 *O*-(芳基)肟与 1,4-两性离子吡啶硫醇盐的[3+2]环加成反应合成 2-三氟甲基噻唑化合物的方法(Scheme 53). 首先, 2,2,2-三氟乙醛 *O*-(芳基)肟原位生成 CF_3CN , 而后 CF_3CN 与 1,4-两性离子吡啶硫醇盐发生环化得到目标产物. 该反应不需要碱和催化剂, 操作简便, 具有良好的区域选择性, 为 2-三氟甲基噻唑的合成提供了一种简单的方法. 同时, 该方法直接将三氟甲基引入噻唑环, 有利于促进含氟噻唑新药的开发.

1.5 其他合成噻唑及其衍生物的方法

1993 年, Pavlik 等^[89]报道了在中性溶液中甲基异噻唑发生光转化为 2-甲基噻唑的单重置换过程, 该过程发生 N(2)和 C(3)位置交换, 通过环收缩-环扩张机制完成. 而在三氟乙酸(TFA)溶剂中, 发生质子化的甲基异噻唑和甲基噻唑分别通过 C(4)和 C(5)置换途径发生光转位, 形成独特的光转位循环(Scheme 54).

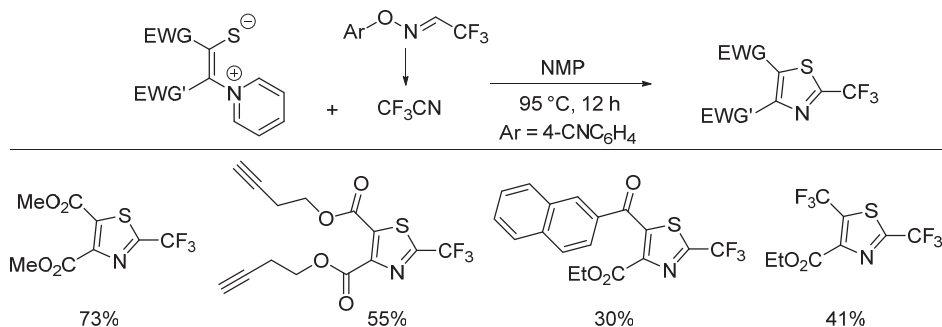
2 总结与展望

噻唑衍生物是一类极具潜力的五元杂环分子, 含噻唑环的化合物广泛存在于各种生物活性分子和天然产物, 且在医药、农药、功能材料、食品香料等领域被广泛应用. 由于噻唑类化合物的广泛应用性, 自 1887 年合成噻唑环至今, 已经有许多文献报道了合成噻唑环的新方法. 本综述根据反应原料特点对已报道的合成方法进行



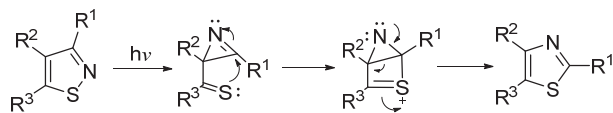
图式 52 固相合成法制备 2,4-二取代 5-氨基甲酰噻唑衍生物

Scheme 52 Solid-phase synthesis of 2,4-disubstituted 5-carbamoyl-thiazole derivatives



图式 53 [3+2]环加成反应合成 2-三氟甲基噻唑化合物

Scheme 53 Synthesis of 2-trifluoromethylthiazole compounds by [3+2] cycloaddition reaction



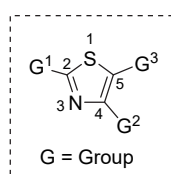
图式 54 异噻唑与噻唑的光转化重置换过程

Scheme 54 Phototransposition process of isothiazole and thiazole

行简单分类, 重点介绍合成噻唑类化合物的新方法以及这些新方法的底物适用范围, 并根据以上文献报道对合成噻唑化合物的方法进行总结和展望。

在已报道的具有药物活性的噻唑化合物中, 在噻唑的 C(2)位连接 N 原子的化合物被深入研究, 结果表明这类化合物具有重要的生物活性, 且多种含噻唑环的药物已获批上市^[20,90], 这可能归因于在噻唑环的 C(2)位引入 N 原子的合成方法较多, 如上文提及的第 1.2, 1.3 和 1.4 节中的部分例子。然而, 在检索到的文献中, 仅有三例是在噻唑环的 C(4)和 C(5)位连接 N 原子的例子, 这大大限制了噻唑衍生物的应用, 因此, 有必要发展在噻唑环的 C(4)和 C(5)位引入 N 原子的新方法(图 1), 以探究其衍生物的理化性质。

类似地, 在噻唑的 C(2)、C(4)和 C(5)位连接烷基、芳基和杂芳基的合成方法也有较多文献报道, 相应的噻唑化合物被广泛研究, 且已有药物被批准上市。然而, 随着人们对新药物和新材料的依赖, 向分子中引入氧、卤素、硼、硅、磷、烯基等基团是改善药物和材料的常规手段。因此, 很有必要在噻唑环上引入氧、卤素、硼、硅、磷和烯基等基团(图 1), 以拓展噻唑环的应用范围。



已报道

G¹ = H, Ar, (Het)Ar, alkyl, OR, SR, COR, COOR, [N]

G² = H, Ar, (Het)Ar, alkyl, OR, SR, SeR, COR

G³ = H, Ar, (Het)Ar, alkyl, OR, SR, SeR, COR

很少报道或未报道(待开发)

G¹, G², G³ = D, alkenyl, F, Cl, Br, I, [B], [Si], [P], [N]

图 1 合成噻唑类化合物的总结和展望

Figure 1 Summary and prospect of synthesis of thiazoles

总结以上已发表的合成方法, 我们发现“底物设计”和“硫源”是合成多样性噻唑类化合物的两个关键性因素。随着合成化学、硫化学和化学新试剂的快速发展, 将更有利于科研工作者利用当代新技术和新方法丰富噻唑化合物库。

References

- [1] Khatik, L. G.; Datusalia, K. A.; Ahsan, W.; Kaur, P.; Vyas, M.; Mittal, A.; Nayak, K. S. *Curr. Drug Discovery Technol.* **2018**, *15*, 163.
- [2] Shahin, I. G.; Abutaleb, N. S.; Alhashimi, M.; Kassab, A. E.; Mohamed, K. O.; Taher, A. T.; Seleem, M. N.; Mayhoub, A. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *202*, 112497.
- [3] Makam, P.; Kankanala, R.; Prakash, A.; Kannan, T. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *69*, 564.
- [4] Reddy, G. M.; Garcia, J. R.; Reddy, V. H.; de Andrade, A. M.; Camilo, A.; Pontes Ribeiro, R. A.; de Lazaro, S. R. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *123*, 508.
- [5] Li, M.; Xia, D.-G.; Wang, Y.-X.; Cheng, X.; Gong, J.-X.; Chen, Y.; Lü, X.-H. *Chin. J. Org. Chem.* **2023**, *43*, 686 (in Chinese). (李猛, 夏东国, 王云霄, 程祥, 巩杰秀, 陈耀, 吕献海, 有机化学, **2023**, *43*, 686.)
- [6] Dawood, K. M.; Eldebss, T. M. A.; El-Zahabi, H. S. A.; Yousef, M. H. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *102*, 266.
- [7] Helal, M. H. M.; Salem, M. A.; El-Gaby, M. S. A.; Aljahdali, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *65*, 517.
- [8] Abbas, E. M. H.; Gomha, S. M.; Farghaly, T. A.; Abdalla, M. M. *Curr. Org. Synth.* **2016**, *13*, 456.
- [9] Zhao, X. J.; Chen, X. H. *Chin. J. Pharm.* **2006**, *37*, 441 (in Chinese). (赵晓娟; 陈学恒, 中国医药工业杂志, **2006**, *37*, 441.)
- [10] Hutchinson, I.; Bradshaw, T. D.; Matthews, C. S.; Stevens, M. F. G.; Westwell, A. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 471.
- [11] Chen, B.-C.; Zhao, R.; Wang, B.; Droghini, R.; Lajeunesse, J.; Sirard, P.; Endo, M.; Balasubramanian, B.; Barrish, J. C. *ARKIVOC* **2009**, 32.
- [12] Cai, W.-X.; Liu, A.-L.; Li, Z.-M.; Dong, W.-L.; Liu, X.-H.; Sun, N.-B. *Appl. Sci.* **2016**, *6*, 8.
- [13] Jeankumar, V. U.; Renuka, J.; Santosh, P.; Soni, V.; Sridevi, J. P.; Suryadevara, P.; Yogeewari, P.; Sriram, D. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *70*, 143.
- [14] Yang, Z.-H.; Chen, A.-Y.; Hu, A.-X.; Ye, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 149 (in Chinese). (杨子辉, 陈爱羽, 胡艾希, 叶姣, 有机化学, **2017**, *37*, 149.)
- [15] Chen, S.; Shao, Y.-Y.; Fu, X.-H.; Chen, Q.-W.; Du, X.-H.; Tan, C.-X. *Chin. J. Org. Chem.* **2022**, *42*, 3870 (in Chinese). (陈澍, 邵莹莹, 付欣豪, 陈庆梧, 杜晓华, 谭成侠, 有机化学, **2022**, *42*, 3870.)
- [16] Cui, S. F.; Wang, Y.; Lv, J. S.; Damu, G. L. V.; Zhou, C. H. *Sci. China Chem.* **2012**, *42*, 1105 (in Chinese). (崔胜峰, 王艳, 吕敬松, DAMU Guri L. V., 周成合, 中国科学: 化学, **2012**, *42*, 1105.)
- [17] Ji, M.; Dong, C.; Guo, Q.; Du, M.; Guo, Q.; Sun, X.; Wang, E.; Zhou, E. *Macromol. Rapid Commun.* **2023**, *44*, 2300102.
- [18] Yang, K.; Chen, Z.; Wang, Y.; Guo, X. *Acc. Mater. Res.* **2023**, *4*, 237.
- [19] Hantzsch, A.; Weber, J. H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 3118.
- [20] Sahil; Kaur, K.; Jaitak, V. *Curr. Med. Chem.* **2022**, *29*, 4958.
- [21] Duc, X. D.; Chung, T. N. *Curr. Org. Synth.* **2022**, *19*, 702.
- [22] Niu, Z.-X.; Wang, Y.-T.; Zhang, S.-N.; Li, Y.; Chen, X.-B.; Wang, S.-Q.; Liu, H.-M. *Eur. J. Med. Chem.* **2023**, *250*, 115172.
- [23] Shahin, G. I.; Mohamed, O. K.; Taher, T. A.; Mayhoub, S. A.; Kassab, E. A. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2023**, *20*, 270.
- [24] Sharma, S.; Devgun, M.; Narang, R.; Lal, S.; Rana, A. C. *Indian J. Pharm. Educ. Res.* **2022**, *56*, 646.
- [25] Goff, D.; Fernandez, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 423.
- [26] Miller, T. J.; Farquar, H. D.; Sheybani, A.; Tallini, C. E.; Saurage, A. S.; Fronczek, F. R.; Hammer, R. P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 877.
- [27] Ueno, M.; Togo, H. *Synthesis* **2004**, *2004*, 2673.
- [28] Narender, M.; Reddy, M. S.; Sridhar, R.; Nageswar, Y. V. D.; Rao, K. R. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5953.
- [29] Das, B.; Saidi Reddy, V.; Ramu, R. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *252*, 235.

- [30] Noei, J.; Khosropour, A. R. *Ultrason. Sonochem.* **2009**, *16*, 711.
- [31] Li, Y.; Ma, L.-F.; Wang, X.-J.; Lei, B.-W.; Zhao, Y.; Yang, J.-Y.; Li, Z.-Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 1213 (in Chinese). (李瑶, 马丽芳, 王晓姣, 雷博文, 赵怡, 杨嘉宇, 李子元, 有机化学, **2017**, *37*, 1213.)
- [32] Heravi, M. M.; Poormohammad, N.; Beheshtiha, Y. S.; Baghernejad, B. *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 579.
- [33] Gao, W.-T.; Lan, S.; Zheng, H.-M.; Bairenqing Z.-M. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 144 (in Chinese). (高文涛, 兰帅, 郑宏梅, 白仁青卓玛, 有机化学, **2015**, *35*, 144.)
- [34] Arunkumar, K.; Naresh Kumar Reddy, D.; Chandrasekhar, K. B.; Rajender Kumar, P.; Shiva Kumar, K.; Pal, M. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3885.
- [35] Xiao, J.; Li, W.; Zhou, X.-Q.; Liu, D.-Z. *Chem. Ind. Eng.* **2011**, *28*, 30 (in Chinese). (肖捷, 李巍, 周雪琴, 刘东志, 化学工业与工程, **2011**, *28*, 30.)
- [36] Kesari, C.; Rama, K. R.; Sedighi, K.; Stenvang, J.; Björkling, F.; Kankala, S.; Thota, N. *Synth. Commun.* **2021**, *51*, 1406.
- [37] Azizi, N.; Rahimi, Z.; Alipour, M. C. R. *Chim.* **2015**, *18*, 626.
- [38] Ziyaci Halimehjani, A.; Hasani, L.; Ali Alaei, M.; Saidi, M. R. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 883.
- [39] Zhang, X.; Teo, W. T.; Sally; Chan, P. W. H. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6290.
- [40] Wu, G.-D.; Wang, X.-L.; Zhang, L.-M.; Zhang, F.; Liu, X.-F.; Liu, C.-R. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 2537 (in Chinese). (吴功德, 王晓丽, Liming Zhang, 张方, 刘献锋, 刘从蓉, 有机化学, **2015**, *35*, 2537.)
- [41] Obijalska, E.; Blaszczyk, M.; Kowalski, M. K.; Młostoń, G.; Heimgartner, H. *J. Fluorine Chem.* **2019**, *220*, 35.
- [42] Shaterian, H. R.; Molaei, P. *Appl. Organomet. Chem.* **2019**, *33*, e4964.
- [43] Narender, M.; Somi Reddy, M.; Kumar, V. P.; Srinivas, B.; Sridhar, R.; Nageswar, Y. V. D.; Rao, K. R. *Synthesis* **2007**, *2007*, 3469.
- [44] Kuarm, B. S.; Madhav, J. V.; Rajitha, B.; Rajitha, B. *Lett. Org. Chem.* **2011**, *8*, 549.
- [45] Vekariya, R. H.; Patel, K. D.; Vekariya, M. K.; Prajapati, N. P.; Rajani, D. P.; Rajani, S. D.; Patel, H. D. *Res. Chem. Intermed.* **2017**, *43*, 6207.
- [46] Zheng, R.; Hu, X.; Jiang, H.; Guo, H.; Wang, L. *Synthesis* **2023**, *55*, 2091.
- [47] Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Rao, Y. G.; Narsaiah, A. V. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2381.
- [48] Babu, B. H.; Vijay, K.; Murali Krishna, K. B.; Sharmila, N.; Ramana, M. B. *J. Chem. Sci.* **2016**, *128*, 1475.
- [49] Lin, P.-Y.; Hou, R.-S.; Wang, H.-M.; Kang, I.-J.; Chen, L.-C. *J. Chin. Chem. Soc.* **2009**, *56*, 455.
- [50] Meshram, H. M.; Kumar, D. A.; Vara Prasad, B. R. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 2317.
- [51] Qin, X.; Yu, H. B.; Dai, H.; Qin, Z. F.; Zhang, X.; Bing, G. F.; Wang, T. T.; Fang, J. X. *Chin. Chem. Lett.* **2010**, *21*, 283.
- [52] Zhao, X.; Geng, Q.-F.; Zhou, T.-H.; Gao, X.-H.; Liu, G. *Chin. Chem. Lett.* **2013**, *24*, 31.
- [53] Chen, Y.; Lv, S.; Lai, R.; Xu, Y.; Huang, X.; Li, J.; Lv, G.; Wu, Y. *Chin. Chem. Lett.* **2021**, *32*, 2555.
- [54] Zhu, Y.-P.; Yuan, J.-J.; Zhao, Q.; Lian, M.; Gao, Q.-H.; Liu, M.-C.; Yang, Y.; Wu, A.-X. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 173.
- [55] Xue, W.-J.; Zheng, K.-L.; Li, H.-Z.; Gao, F.-F.; Wu, A.-X. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4212.
- [56] Ghodse, S. M.; Telvekar, V. N. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 472.
- [57] Safari, J.; Abedi-Jazini, Z.; Zarnegar, Z.; Sadeghi, M. *Catal. Commun.* **2016**, *77*, 108.
- [58] Madhav, B.; Narayana Murthy, S.; Anil Kumar, B. S. P.; Ramesh, K.; Nageswar, Y. V. D. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3835.
- [59] Aggarwal, R.; Kumar, S.; Singh, S. P. *J. Sulfur Chem.* **2012**, *33*, 521.
- [60] Ablajan, K.; Liju, W.; Tuoheti, A. *Lett. Org. Chem.* **2013**, *10*, 715.
- [61] de Moraes Gomes, P. A. T.; de Oliveira Barbosa, M.; Farias Santiago, E.; de Oliveira Cardoso, M. V.; Capistrano Costa, N. T.; Hernandez, M. Z.; Moreira, D. R. M.; da Silva, A. C.; dos Santos, T. A. R.; Pereira, V. R. A.; Brayner dos Santos, F. A.; do Nascimento Pereira, G. A.; Ferreira, R. S.; Leite, A. C. L. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *121*, 387.
- [62] Nikpassand, M.; Zare Fekri, L.; Sanagou, S. *Dyes Pigm.* **2017**, *136*, 140.
- [63] Mekky, A. E. M.; Sanad, S. M. H.; El-Idreesy, T. T. *Synth. Commun.* **2021**, *51*, 3332.
- [64] Khanoussi, S.; Benmohammed, A.; Khoumeri, O.; Kadiri, M.; Djafri, A.; Terme, T.; Vanelle, P. *Lett. Org. Chem.* **2023**, *20*, 11.
- [65] Alqahtani, A. M.; Bayazeed, A. A. *Arab. J. Chem.* **2021**, *14*, 102914.
- [66] Brandsma, L.; De Jong, R. L. P.; Verkruijsse, H. D. *Synthesis* **1985**, *1985*, 948.
- [67] Kodomari, M.; Aoyama, T.; Suzuki, Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1717.
- [68] Aoyama, T.; Murata, S.; Arai, I.; Araki, N.; Takido, T.; Suzuki, Y.; Kodomari, M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3201.
- [69] Khidre, R. E.; Radini, I. A. M. *Sci. Rep.* **2021**, *11*, 7846.
- [70] Yang, H.; Chen, Y.; Xu, X.; Li, Z. *Synlett* **2022**, *34*, 176.
- [71] Banert, K.; Al-Hourani, B. J.; Groth, S.; Vrobel, K. *Synthesis* **2005**, *2005*, 2920.
- [72] Sasmal, P. K.; Chandrasekhar, A.; Sridhar, S.; Iqbal, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11074.
- [73] Yavari, I.; Amirahmadi, A.; Halvagar, M. R. *Synlett* **2017**, *28*, 2629.
- [74] Guo, W.; Zhao, M.; Tan, W.; Zheng, L.; Tao, K.; Chen, L.; Wang, M.; Chen, D.; Fan, X. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 1893.
- [75] Lingaraju, G. S.; Swaroop, T. R.; Vinayaka, A. C.; Sharath Kumar, K. S.; Sadashiva, M. P.; Rangappa, K. S. *Synthesis* **2012**, *44*, 1373.
- [76] Rajeev, N.; Swaroop, T. R.; Anil, S. M.; Bommegowda, Y. K.; Rangappa, K. S.; Sadashiva, M. P. *Synlett* **2017**, *28*, 2281.
- [77] Kiran, K. R.; Swaroop, T. R.; Rajeev, N.; Anil, S. M.; Rangappa, K. S.; Sadashiva, M. P. *Synthesis* **2020**, *52*, 1444.
- [78] Miura, T.; Funakoshi, Y.; Fujimoto, Y.; Nakahashi, J.; Murakami, M. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2454.
- [79] Sheldrake, P. W.; Matteucci, M.; McDonald, E. *Synlett* **2006**, *2006*, 460.
- [80] Bao, X.-F.; Qiao, X.-J.; Hou, X.; Fang, W.-H.; Liu, X.-L.; Chen, G.-L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2016**, *27*, 2388.
- [81] Sanz-Cervera, J. F.; Blasco, R.; Piera, J.; Cynamon, M.; Ibáñez, I.; Murguía, M.; Fustero, S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8988.
- [82] Kumar, S. V.; Parameshwarappa, G.; Ila, H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7362.
- [83] Wu, M.; Jiang, Y.; An, Z.; Qi, Z.; Yan, R. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 4236.
- [84] Wang, X.; Qiu, X.; Wei, J.; Liu, J.; Song, S.; Wang, W.; Jiao, N. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2632.
- [85] Jiang, J.; Huang, H.; Deng, G.-J. *Green Chem.* **2019**, *21*, 986.
- [86] Chen, L.; Xuchen, X.; Wang, F.; Yang, Y.; Deng, G.; Liu, Y.; Liang, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 10068.
- [87] Kim, D.; Baek, D. J.; Lee, D.; Liu, K.-H.; Bae, J.-S.; Gong, Y.-D.; Min, K. H.; Lee, T. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 3367.
- [88] Yao, Y.; Lin, B.; Wu, M.; Zhang, Y.; Huang, Y.; Han, X.; Weng, Z. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20*, 8761.
- [89] Pavlik, J. W.; Pandit, C. R.; Samuel, C. J.; Day, A. C. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3407.
- [90] Carradori, S.; Rotili, D.; De Monte, C.; Lenoci, A.; D'Ascenzio, M.; Rodriguez, V.; Filetici, P.; Miceli, M.; Nebbioso, A.; Altucci, L.; Secci, D.; Mai, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *80*, 569.

(Cheng, F.)