

硒介导异腈与邻氨基苯酚环化反应合成 2-氨基苯并噁唑

王 峥* 兰羽琴 周芷怡 谭英姿 王宗成*

(湖南科技学院化学与生物工程学院 湖南永州 425199)

摘要 报道了一种硒粉介导下异腈与邻氨基苯酚进行环化反应合成 2-氨基苯并噁唑的方法. 该反应简单地采用硒粉为促进剂, 叔丁醇钠为碱, 在温和条件下实现了多种 2-氨基苯并噁唑的绿色、高效构建. 该反应具有操作简便和无金属污染的优点. 该方法还可以实现 2-氨基苯并噁唑和 2-氨基苯并咪唑的合成.

关键词 非金属; 硒; 异腈; 邻氨基苯酚; 2-氨基苯并噁唑

Selenium Mediated Cyclization Reaction of Isonitriles with *o*-Aminophenols to Synthesize 2-Aminobenzoxazoles

Wang, Zheng* Lan, Yuqin Zhou, Zhiyi Tan, Yingzi Wang, Zongcheng*

(College of Chemistry and Bioengineering, Hunan University of Science and Engineering, Yongzhou, Hunan 425199)

Abstract Selenium mediated cyclization reaction of isonitriles with *o*-aminophenols leading to 2-aminobenzoxazoles has been reported. The present method, which simply utilizes element selenium as promoter and *t*-BuONa as base, provides a green and efficient approach to synthesize various 2-aminobenzoxazoles under mild conditions. This reaction has the advantages of simple operation and metal-free condition. 2-Aminobenzothiazole and 2-aminobenzimidazole could also be synthesized through this methodology.

Keywords metal-free; selenium; isonitriles; *o*-aminophenols; 2-aminobenzoxazoles

苯并杂环类化合物在医药、农药、生物及材料等领域具有广泛的应用价值^[1]. 尤其是 2-氨基苯并噁唑衍生物具有多种生物活性, 如抗肿瘤、抗过敏、抗艾滋病、抗病毒、抗糖尿病、治疗阿尔茨海默氏病和精神分裂症等^[2]. 如图 1 所示, 化合物 **I** 是一种治疗线虫感染的药物^[3]; 化合物 **II** 是一种 5-羟色胺受体拮抗剂, 用来治疗

阿尔茨海默病和精神分裂症^[4]; 化合物 **III** 具有消炎作用, 在炎性白细胞的黏附、迁移和激活过程中发挥重要作用^[5]; 化合物 **IV** 是一种人膜结合型前列腺素 E 合成酶 1 (mPGES-1) 的适度抑制剂, 用于治疗炎症^[6]. 此外, 2-氨基苯并噁唑衍生物在材料等领域还可以用作发光材料^[7]. 因此, 发展 2-氨基苯并噁唑化化合物的合成方法受

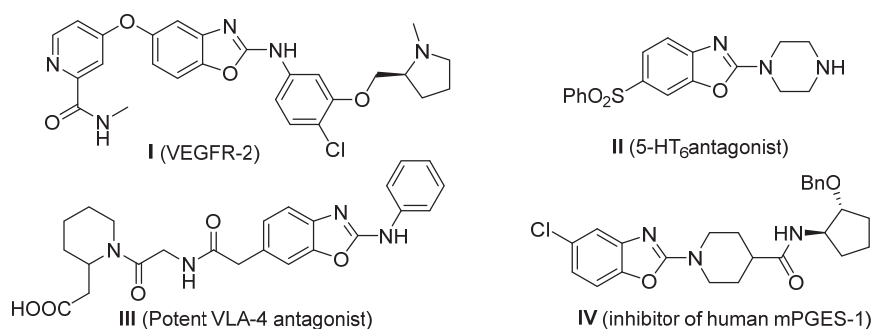


图 1 具有生物活性的 2-氨基苯并噁唑衍生物

Figure 1 Examples of bioactive 2-aminobenzoxazole derivatives

* Corresponding authors. E-mail: wzhus@126.com; wangzongch@huse.edu.cn

Received July 1, 2024; revised August 18, 2024; published online September 30, 2024.

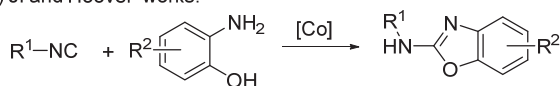
Project supported by the Natural Science Foundation of Hunan Province (No. 2024JJ7182).

湖南省自然科学基金(No. 2024JJ7182)资助项目.

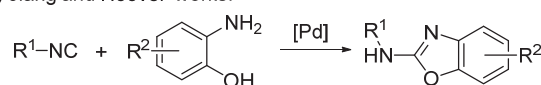
到人们的广泛关注^[8].

传统合成 2-氨基苯并噁唑化合物的方法通常是通过 2-取代(氯、溴、巯基、硫甲基和苯氧基)苯并噁唑与胺类化合物进行亲核取代反应^[9]以及邻氨基苯酚衍生物与胺类、氰类等化合物缩合环化反应完成^[10]. 这些传统的合成方法大都需要预先制备原料, 并且反应存在操作繁琐、副产物多等问题. 一些替换的合成方法如取代苯并噁唑 2 位 C—H 键的直接 C—N 官能团化反应^[11]和分子内的重排反应^[12]被发展起来合成 2-氨基苯并噁唑衍生物. 这些方法具有较好的原子经济性, 但是需要采用金属催化剂和大量的氧化剂. 异腈类化合物(R-NC)是重要的化工原料, 它的 NC 官能团存在偶极共振结构, 具有较高的双极性反应活性, 广泛用于构建各种含氮化合物^[13]. 近年来, 一些异腈与邻氨基苯酚的环化反应合成 2-氨基苯并噁唑的方法被逐渐发展起来. 例如, 纪顺俊/汪顺义课题组^[14]和 Hoover 课题组^[15]各自独立地发展了钴催化异腈与邻氨基苯酚衍生物进行环合反应合成 2-氨基苯并噁唑化合物的方法(Scheme 1a). 江焕峰课题组^[16]和 Eelco Ruijter 课题组^[17]也独立地发展了钯催化需氧化异腈与邻氨基苯酚进行环合反应构建 2-氨基苯并噁唑等杂环化合物的方法(Scheme 1b). 纪顺俊/汪顺义课题组^[18]在 2014 年还实现了镍催化异腈与邻氨基苯酚的插入环化反应合成 2-氨基苯并噁唑的方法(Scheme 1c). 尽管上述方法可以有效地合成 2-氨基苯并噁唑, 但是反应仍需要金属催化剂来促进反应进行, 因此, 发展简便、温和的非金属介导异腈与邻氨基苯酚的环化反应合成 2-氨基苯并噁唑的方法仍是迫切需要且具有挑战性的工作.

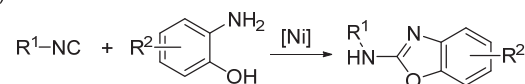
(a) Ji and Hoover' works:



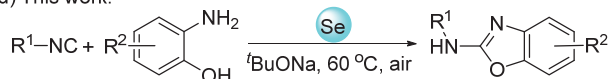
(b) Jiang and Hoover' works:



(c) Ji' work:



(d) This work:



图式 1 邻氨基苯酚与异腈反应合成 2-氨基苯并噁唑的方法
Scheme 1 Methods for the synthesis of 2-aminobenzoxazoles from *o*-aminophenols with isonitriles

硒是人体必不可少的微量元素之一, 在提高人体

免疫力、抗衰老、抵御疾病方面发挥着重要作用. 近年来, 涌现出多种新型的硒粉参与的有机反应^[19], 尤其是硒粉参与的环化反应作为有效的合成策略已应用于多种杂环化合物的合成^[20]. 本论文中, 作者发展了一种硒粉介导下邻氨基苯酚与异腈进行环化反应合成 2-氨基苯并噁唑的方法(Scheme 1d). 该反应采用硒粉为促进剂, 叔丁醇钠为碱, 在温和条件下实现了多种 2-氨基苯并噁唑的绿色、高效构建. 该反应还可以实现 2-氨基苯并咪唑和 2-氨基苯并噻唑的合成, 具有操作简便和无金属污染的优点.

1 结果与讨论

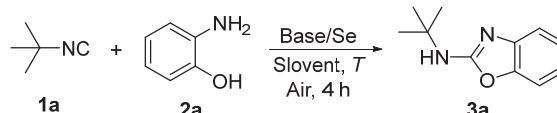
1.1 反应条件的优化

以叔丁基异腈(**1a**)和邻氨基苯酚(**2a**)为模型底物, 考察了各种反应因素, 如碱、碱用量、溶剂、温度以及硒粉用量对反应效率的影响. 首先, 当在碳酸钾(K₂CO₃)和硒粉作为添加剂, 二氯甲烷(DCM)作为溶剂时, 模型反应在室温条件下能以 23%的产率生成 *N*-叔丁基苯并[d]噁唑-2-胺**3a**(表 1, Entry 1). 进一步, 优化其它类别的碱发现, 碳酸铯、碳酸钠、磷酸钾、叔丁醇钠、三乙烯二胺(DABCO)、三乙胺和 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)都可以促进反应进行(表 1, Entries 2~8). 筛选以上的碱发现, 叔丁醇钠用作碱时反应效率最好, 产物**3a**可获得 65%的收率(表 1, Entry 5). 随后, 以叔丁醇钠作为碱对多种溶剂进行了筛选优化. 筛选发现当乙醇(EtOH)、*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)、1,4-二氧六环(1,4-dioxane)和乙腈(CH₃CN)作为反应溶剂时, 相应的产物**3a**可以获得 20~61%的产率(表 1, Entries 9~12). 当乙酸乙酯和甲苯作反应溶剂时, 反应不能进行(表 1, Entries 13, 14). 值得注意的是, 当用二甲亚砜(DMSO)作反应媒介时, 相应产物**3a**可以获得最好 76%收率(表 1, Entry 15). 以上筛选结果表明二甲亚砜是该反应最好的溶剂. 接着又考察了叔丁醇钠用量对反应的影响(表 1, Entries 16, 17). 当叔丁醇钠用量降低到邻氨基苯酚(**1a**)底物的 0.2 equiv.时, 相应产物**3a**仅获得 38%收率(表 1, Entry 16). 体系中不加叔丁醇钠时, 仅检测到极少量的产物**3a**生成(表 1, Entry 17), 表明该反应需要碱促进下才能进行. 此外, 又考察了温度对反应的影响. 当反应温度提高至 60 和 80 °C时, 反应效率有所提高, 产物**3a**分别可以获得 88%和 86%的收率(表 1, Entries 18, 19). 最后, 降低硒粉用量至邻氨基苯酚(**1a**)底物的 50 mol%时, 产物产率下降至 62%(表 1, Entry 20). 当硒用量为 10 mol%时, 相应产物仅获得 21%收率(表 1, Entry 21). 当反应中不加硒粉时, 没有产物生成(表 1, Entry 22). 因此, 通过以上优化反应, 得出了最优的反

应条件: 叔丁醇钠为碱, 硒粉为添加剂, DMSO 为溶剂, 60 °C 反应 4 h.

表 1 反应条件优化^a

Table 1 Optimization of reaction conditions



Entry	Base (equiv.)	Solvent	T/°C	Yield ^b /%
1	K ₂ CO ₃ (1)	DCM	25	23
2	Cs ₂ CO ₃ (1)	DCM	25	5
3	Na ₂ CO ₃ (1)	DCM	25	25
4	K ₃ PO ₄ (1)	DCM	25	26
5	^t BuONa (1)	DCM	25	65
6	DABCO (1)	DCM	25	33
7	Et ₃ N (1)	DCM	25	26
8	DBU (1)	DCM	25	21
9	^t BuONa (1)	EtOH	25	30
10	^t BuONa (1)	DMF	25	61
11	^t BuONa (1)	1,4-Dioxane	25	20
12	^t BuONa (1)	CH ₃ CN	25	56
13	^t BuONa (1)	EtOAc	25	0
14	^t BuONa (1)	Toluene	25	0
15	^t BuONa (1)	DMSO	25	76
16	^t BuONa (0.2)	DMSO	25	38
17	—	DMSO	25	trace
18	^t BuONa (1)	DMSO	60	88
19	^t BuONa (1)	DMSO	80	86
20	^t BuONa (1)	DMSO	60	62 ^c
21	^t BuONa (1)	DMSO	60	21 ^d
22	^t BuONa (1)	DMSO	60	0 ^e

^a Reaction conditions: **1a** (0.12 mmol), **2a** (0.1 mmol), base (0.2~1 equiv.), Se powder (1 equiv.), solvent (2 mL), air, 4 h; ^b Isolated yield based on **2a**; ^c Se (0.05 mmol); ^d Se (0.01 mmol); ^e Se (0 mmol).

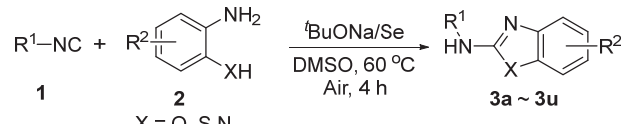
1.2 反应底物的拓展

在最佳反应条件的基础上, 考察了该反应的底物普适性. 如表 2 所示, 邻氨基苯酚芳环上 3, 4, 5, 6 各个位置带有甲基取代基时都可以顺利进行反应, 以优异的产率得到相应的产物(**3b**~**3e**). 邻氨基苯酚芳环上带有其它供电子取代基如叔丁基、甲氧基、羟基、氨基时, 也能以中等至较好的收率获得产物(**3f**~**3i**). 当邻氨基苯酚芳环上带有硝基、氰基、氟等吸电子基团时, 反应以 50%~90% 产率生成相应的产物(**3j**~**3m**). 值得注意的是, 空间位阻对反应效率没有明显的影响, 当邻位有取代基时反应仍保持良好的反应效率(**3c**, **3e**, **3h**, **3i**, **3l**, **3o**). 萘基和杂环化合物如 3-氨基-2-萘酚和 3-氨基-4-羟基吡啶也能兼容该反应体系, 相应的产物 **3p** 和 **3q** 分别获得 73% 和 88% 的产率. 当把叔丁基异腈替换为其它脂肪族异腈如环己基异腈时, 反应也可以较好地进行, 以 91% 的收率生成相应的产物(**3r**). 除了脂肪族异腈外,

芳香族异腈如 2-萘基异腈都可以兼容该反应体系, 相应产物 **3s** 获得 85% 的收率. 除了邻氨基苯酚外, 邻氨基苯硫酚和邻苯二胺也能兼容该反应体系, 相应的产物苯并噻唑 **3t** 和苯并咪唑 **3u** 分别获得 77% 和 72% 的收率.

表 2 合成产物 3 的底物范围^a

Table 2 Substrate scope for the synthesis of product 3



Product	Yield (%)
3a	88%
3b	90%
3c	89%
3d	91%
3e	92%
3f	90%
3g	52%
3h	76%
3i	78%
3j	52%
3k	81%
3l	81%
3m	66%
3n	90%
3o	87%
3p	73%
3q	88%
3r	91%
3s	85%
3t	77%
3u	72%

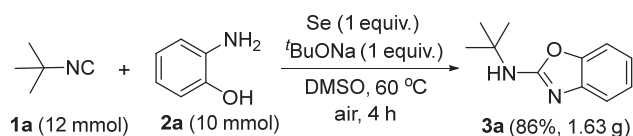
^a Reaction conditions: **1** (0.12 mmol), **2** (0.1 mmol), Se powder (0.1 mmol), ^tBuONa (0.1 mmol), DMSO (2 mL), air, 60 °C, 4 h; Isolated yield based on **2**.

1.3 放大实验

进一步对该反应进行了克级规模的放大实验 (Scheme 2), 当模型反应放大到 10 mmol 规模时仍可保持较好的反应效率, 相应的产物 **3a** 可以获得 86% 产率 (1.63 g). 该结果表明反应具有一定的实际应用价值.

1.4 反应机理探究

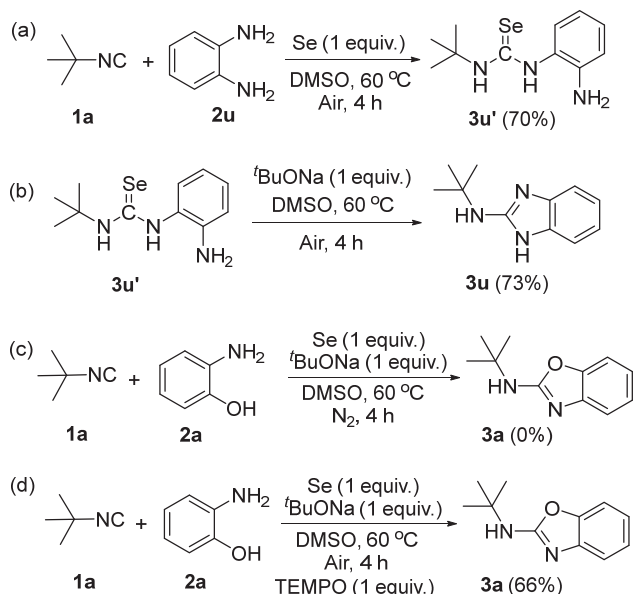
此外, 作者开展了一些控制实验来探究可能的反应



图式 2 克级反应

Scheme 2 Gram-scale synthesis

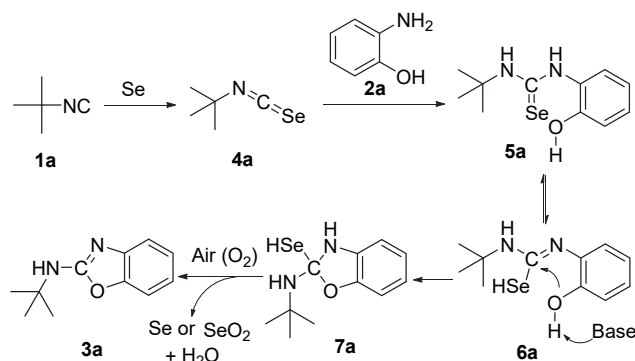
机理. 如 Scheme 3a 所示, 当邻苯二胺和叔丁基异腈在缺少叔丁醇钠参与的条件下进行反应时, 几乎没有产物 **3u** 生成, 而硒脲中间体 **3u'** 可以分离出 70% 的收率. 进一步, 当硒脲中间体 **3u'** 在叔丁醇钠参与的条件下进行反应时, 相应的产物 **3u** 可以获得 73% 的收率 (Scheme 3b). 以上实验结果表明, 硒脲可能是该反应的关键中间体, 并且碱在该反应中起到重要的促进作用. 当模型反应在氮气保护下进行反应时, 没有产物生成, 表明氧气在该反应中起到至关重要的作用 (Scheme 3c). 此外, 当自由基抑制剂 2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物 (TEMPO) 加入到模型反应体系时, 相应产物仍能获得 66% 的收率, 表明该反应可能没有经过自由基反应历程 (Scheme 3d).



图式 3 控制实验

Scheme 3 Control experiment

基于上述实验结果和相关文献报道^[19a,19b,21], 作者提出了一种可能的反应机理 (Scheme 4). 首先, 叔丁基异腈 (**1a**) 和硒粉反应得到异硒氰酸酯 (**4a**). 然后, 邻氨基苯酚与异硒氰酸酯 (**4a**) 进行亲核加成反应得到硒脲中间体 **5a**. 硒脲中间体 **5a** 进行异构化生成中间体 **6a**. 接着, 在碱作用下中间体 **6a** 进行分子内环化反应生成中间体 **7a**. 最后, 中间体 **7a** 在空气氧化下进行脱氢反应并伴随着脱除硒或二氧化硒生成 2-氨基苯并噻唑产物 **3a**.



图式 4 可能的反应机理

Scheme 4 Possible reaction mechanism

2 结论

发展了一种硒粉介导下邻氨基苯酚与异腈进行环化反应合成 2-氨基苯并噻唑的方法, 该反应对脂肪异腈、芳香异腈和各种取代的邻氨基苯酚具有良好的底物适应性和官能团兼容性, 可以有效放大到克级规模并保持良好反应效率. 通过该方法还可以实现 2-氨基苯并咪唑和 2-氨基苯并噻唑的合成. 反应具有操作简便、效率高、无金属污染的优势, 为 2-氨基苯并杂环类化合物的合成提供了绿色、实用的合成策略.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

核磁共振波谱仪 (Bruker Avance 500 MHz 型), 高分辨液相色谱质谱联用 (1290InfinityII/6564). 硅胶粉 (青岛海洋化工有限公司, 200~300 目). 实验所用溶剂、试剂均为市售溶剂, 未经后续纯化处理.

3.2 实验方法

在室温条件下, 向 15 mL 反应管中加入邻氨基苯酚 (0.1 mmol)、异腈 (0.12 mmol)、硒粉 (0.1 mmol)、*t*BuONa (0.1 mmol) 和二甲基亚砜 (2 mL). 然后将反应管在 60 °C 加热模块搅拌器中搅拌反应 4 h. 用薄层色谱 (TLC) 检测反应的完成情况, 当原料反应完成后, 将反应物用石油醚/乙酸乙酯作洗脱剂进行柱层析分离, 得到 2-氨基苯并噻唑.

N-叔丁基苯并[d]噻唑-2-胺 (**3a**): 黄色固体, 16.7 mg, 产率 88%. m.p. 90.0~92.0 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.37 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.24 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.15 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.02 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 1.50 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 160.7, 148.1, 143.2, 123.7, 120.6, 116.4, 108.5, 52.0, 29.2; HRMS (ESI) calcd for C₁₁H₁₅N₂O [M+H]⁺ 191.1184, found 191.1189.

N-叔丁基-5-甲基苯并[*d*]噁唑-2-胺(**3b**): 黄色固体, 18.4 mg, 产率 90%. m.p. 70.4~71.9 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.18 (s, 1H), 7.10 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.82 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.49 (d, *J*=1.0 Hz, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 161.0, 146.3, 143.3, 133.3, 121.3, 116.8, 107.9, 52.0, 29.2, 21.5; HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₇N₂O [M+H]⁺ 205.1341, found 205.1349.

N-叔丁基-7-甲基苯并[*d*]噁唑-2-胺(**3c**): 棕色固体, 18.2 mg, 产率 89%. m.p. 100.7~102.7 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.20 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.04 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 6.82 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.50 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 160.7, 147.1, 142.7, 123.6, 122.1, 118.9, 113.8, 52.0, 29.2, 14.9; HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₇N₂O [M+H]⁺ 205.1341, found 205.1347.

N-叔丁基-6-甲基苯并[*d*]噁唑-2-胺(**3d**): 黄色固体, 18.6 mg, 产率 91%. m.p. 104.1~106.1 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.24 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.95 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.48 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 160.7, 148.4, 140.8, 130.6, 124.4, 115.7, 109.1, 52.0, 29.3, 21.4; HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₇N₂O [M+H]⁺ 205.1341, found 205.1373.

N-叔丁基-4-甲基苯并[*d*]噁唑-2-胺(**3e**): 黄色固体, 18.8 mg, 产率 92%. m.p. 99.8~101.4 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.01 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.89 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.84 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.40 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 160.6, 148.0, 141.9, 126.5, 124.5, 120.2, 106.1, 52.1, 29.3, 16.3; HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₇N₂O [M+H]⁺ 205.1341, found 205.1347.

N,5-二叔丁基苯并[*d*]噁唑-2-胺(**3f**): 黄色固体, 22.1 mg, 产率 90%. m.p. 117.5~119.4 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.45 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.14 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.07~7.05 (m, 1H), 5.19 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.34 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 161.1, 147.1, 146.0, 143.0, 117.8, 113.5, 107.6, 52.0, 34.8, 31.9, 29.2; HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₂₃N₂O [M+H]⁺ 247.1810, found 247.1807.

N-叔丁基-5-甲氧基苯并[*d*]噁唑-2-胺(**3g**): 黄色固体, 11.5 mg, 产率 52%. m.p. 111.9~113.9 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.10 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 6.95 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 6.59~6.57 (m, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.49 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 161.6, 156.9, 144.2, 142.6, 108.3, 107.3, 101.5, 55.9, 52.0, 29.2;

HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₇N₂O₂ [M+H]⁺ 221.1290, found 221.1297.

2-(叔丁氨基)苯并[*d*]噁唑-4-醇(**3h**): 白色固体, 15.7 mg, 产率 76%. m.p. 115.2~117.2 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 10.52 (s, 1H), 6.95 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.88 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.78 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 1.48 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 161.3, 149.6, 146.1, 128.9, 121.6, 111.2, 101.0, 52.4, 29.7; HRMS (ESI) calcd for C₁₁H₁₅N₂O₂ [M+H]⁺ 207.1134, found 207.1138.

N-(叔丁基)苯并[*d*]噁唑-2,4-二胺(**3i**): 白色固体, 15.7 mg, 产率 78%. m.p. 118.6~120.2 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 6.83 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.71 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.51~6.49 (m, 1H), 4.88 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 1.46 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 159.4, 148.7, 136.1, 130.8, 121.3, 109.4, 99.4, 52.0, 29.2; HRMS (ESI) calcd for C₁₁H₁₆N₃O [M+H]⁺ 206.1293, found 206.1297.

N-叔丁基-6-硝基苯并[*d*]噁唑-2-胺(**3j**): 黄色固体, 12.1 mg, 产率 52%. m.p. 139.8~141.8 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.18~8.16 (m, 1H), 8.13 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.35 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 1.54 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 163.7, 150.0, 147.2, 141.6, 121.2, 115.1, 104.9, 52.9, 29.0; HRMS (ESI) calcd for C₁₁H₁₄N₃O₃ [M+H]⁺ 236.1035, found 236.1029.

N-叔丁基-6-氰基苯并[*d*]噁唑-2-胺(**3k**): 白色固体, 17.4 mg, 产率 81%. m.p. 128.5~130.3 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.49 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 7.48~7.46 (m, 1H), 7.37 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 1.52 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 162.6, 148.0, 147.5, 129.1, 119.7, 116.7, 112.0, 102.9, 52.7, 29.0; HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₄N₃O [M+H]⁺ 216.1137, found 216.1143.

N-叔丁基-4-氟苯并[*d*]噁唑-2-胺(**3l**): 白色固体, 16.8 mg, 产率 81%. m.p. 89.6~91.2 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.06~7.05 (m, 1H), 6.96~6.93 (m, 1H), 6.92~6.88 (m, 1H), 5.54 (s, 1H), 1.50 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 160.9, 151.4 (d, *J*=247.8 Hz), 150.5 (d, *J*=8.8 Hz), 131.2 (d, *J*=16.3 Hz), 120.5 (d, *J*=6.9 Hz), 110.6 (d, *J*=18.1 Hz), 104.8 (d, *J*=3.8 Hz), 52.3, 29.1; HRMS (ESI) calcd for C₁₁H₁₄FN₂O [M+H]⁺ 209.1090, found 209.1085.

N-叔丁基-5-氟苯并[*d*]噁唑-2-胺(**3m**): 白色固体, 13.7 mg, 产率 66%. m.p. 87.8~89.3 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.14~7.11 (m, 1H), 7.06~7.04 (m, 1H), 6.72~6.68 (m, 1H), 5.38 (s, 1H), 1.49 (s, 9H); ¹³C NMR

(125 MHz, CDCl_3) δ : 162.1, 160.0 (d, $J=236.2$ Hz), 144.3 (d, $J=13.0$ Hz), 108.3 (d, $J=10.3$ Hz), 107.0 (d, $J=25.7$ Hz), 103.5 (d, $J=26.6$ Hz), 52.2, 29.2; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{FN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 209.1090, found 209.1093.

N-叔丁基-6-氟苯并[d]噻唑-2-胺(**3n**): 黄色固体, 18.7 mg, 产率 90%. m.p. 88.4~90.3 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.18~7.16 (m, 1H), 6.93~6.91 (m, 1H), 6.82~6.78 (m, 1H), 5.22 (s, 1H), 1.40 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 160.1, 157.0 (d, $J=236.9$ Hz), 146.8 (d, $J=14.5$ Hz), 138.3, 114.9 (d, $J=9.5$ Hz), 109.4 (d, $J=23.5$ Hz), 96.3 (d, $J=16.9$ Hz), 51.1, 28.1; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{FN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 209.1090, found 209.1099.

N-叔丁基-7-氟苯并[d]噻唑-2-胺(**3o**): 黄色固体, 18.1 mg, 产率 87%. m.p. 84.2~86.2 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.14 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.09~7.04 (m, 1H), 6.78 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 1.50 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 160.8, 146.0 (d, $J=62.2$ Hz), 145.1, 134.4 (d, $J=9.9$ Hz), 124.0 (d, $J=6.5$ Hz), 112.2 (d, $J=3.2$ Hz), 108.2 (d, $J=16.7$ Hz), 52.3, 29.1; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{FN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 209.1090, found 209.1083.

N-叔丁基萘基[2,3-*d*]噻唑-2-胺(**3p**): 白色固体, 17.5 mg, 产率 73%. m.p. 108.5~110.5 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.85~7.80 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.40~7.33 (m, 2H), 5.64 (s, 1H), 1.53 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 162.0, 148.3, 143.6, 131.7, 129.5, 127.6, 127.6, 124.3, 123.8, 112.1, 104.2, 52.3, 29.2; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 241.1341, found 241.1347.

N-叔丁基噻唑[4,5-*c*]-吡啶-2-胺(**3q**): 黄色固体 17.5 mg, 产率 88%. m.p. 196.0~198.0 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.60 (s, 1H), 8.22 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 1.44 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 160.7, 153.52, 142.1, 141.1, 138.1, 104.6, 52.4, 29.0; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 192.1137, found 192.1143.

N-环己基苯并[d]噻唑-2-胺(**3r**): 黄色固体, 19.7 mg, 产率 91%. m.p. 73.6~75.2 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.35 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.02~6.99 (m, 1H), 5.55 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 3.79~3.71 (m, 1H), 2.14~2.11 (m, 2H), 1.79~1.75 (m, 2H), 1.67~1.63 (m, 1H), 1.46~1.39 (m, 2H), 1.34~1.29 (m, 2H), 1.23~1.17 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ :

161.6, 148.4, 143.2, 123.8, 120.5, 116.0, 108.6, 52.1, 33.5, 25.5, 24.8; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 217.1341, found 217.1347.

N-(萘-2-基)苯并[d]噻唑-2-胺(**3s**): 黄色固体, 22.1 mg, 产率 85%. m.p. 228.1~229.7 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ : 10.87 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.92 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.86 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.77~7.75 (m, 1H), 7.54 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.49 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.26 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J=7.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO) δ : 158.4, 147.5, 142.9, 136.8, 134.2, 129.7, 129.2, 128.0, 127.5, 127.1, 124.7, 124.6, 122.3, 119.5, 117.3, 113.2, 109.5; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 261.1028, found 261.1014.

N-叔丁基苯并[d]噻唑-2-胺(**3t**): 黄色固体, 15.9 mg, 产率 77%. m.p. 92.3~94.3 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.57~7.53 (m, 2H), 7.27 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 1.50 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 164.6, 152.4, 130.8, 125.7, 121.5, 120.4, 119.1, 53.3, 29.1; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 207.0956, found 207.0953.

N-叔丁基-1-氢-苯并[d]咪唑-2-胺(**3u**): 棕色固体, 13.6 mg, 产率 72%. m.p. 203.9~205.9 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.23~7.21 (m, 2H), 6.97~6.95 (m, 2H), 4.89 (s, 1H), 1.36 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 153.7, 120.6, 112.3, 100.0, 51.8, 29.8; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 190.1344, found 190.1349.

1-(2-氨基苯基)-3-叔丁基硒脲(**3u'**): 黄色油状物, 产率 70%. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ : 7.99 (s, 1H), 7.17~7.14 (m, 1H), 7.04 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.76 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.00 (s, 2H), 1.51 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO) δ : 143.1, 129.9, 128.6, 128.2, 121.5, 119.1, 116.7, 55.0, 29.1; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{Se}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 272.0666, found 272.0669.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **3a**~**3u'**的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 图谱. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] (a) Alper-Hayta, S.; Arisoy, M.; Temiz-Arpaci, Ö.; Yildiz, I.; Aki, E.; Özkan, S.; Kaynak, F. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 2568.
(b) Safak, C.; Erdogan, H.; Palaska, E.; Sunal, R.; Duru, S. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1296.
(c) Feng, M. H.; Tang, B. Q.; Liang, S. H.; Jiang, X. F. *Curr. Top. Med. Chem.* **2016**, *16*, 1200.
(d) Hal, I. H.; Peaty, N. J.; Henry, J. R.; Easmon, J.; Heinisch, G;

- Pürstinger, G. *Arch. Pharm.* **1999**, 332, 115.
- (e) Hou, J.-C.; Ji, H.-T.; Lu, Y.-H.; Wang, J.-S.; Xu, Y.-D.; Zeng, Y.-Y.; He, W.-M. *Chin. Chem. Lett.* **2024**, 35, 109514.
- (f) Chen, X.; Ouyang, W.-T.; Li, X.; He, W.-M. *Chin. J. Org. Chem.* **2023**, 43, 4213 (in Chinese).
- (陈祥, 欧阳文韬, 李潇, 何卫民, 有机化学, **2023**, 43, 4213.)
- [2] (a) Pochetti, G.; Mitro, N.; Lavecchia, A.; Gilardi, F.; Besker, N.; Scotti, E.; Aschi, M.; Re, N.; Fracchiolla, G.; Laghezza, A.; Tortorella, P.; Montanari, R.; Novellino, E.; Mazza, F.; Crestani, M.; Loiodice, F. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 4354.
- (b) Kohler, P. C.; Ritschel, T.; Schweizer, W. B.; Klebe, G.; Diederich, F. *Chem.-Eur. J.* **2009**, 15, 10809.
- [3] Chai, J.-Y.; Jung, B.-K.; Hong, S.-J. *Korean J. Parasitol.* **2021**, 59, 189.
- [4] Liu, K. G.; Lo, J. R.; Comery, T. A.; Zhang, G. M.; Zhang, J. Y.; Kowal, D. M.; Smith, D. L.; Di, L.; Kerns, E. H.; Schechter, L. E.; Robichaud, A. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 1115.
- [5] Muro, F.; Iimura, S.; Yoneda, Y.; Chiba, J.; Watanabe, T.; Setoguchi, M.; Takayama, G.; Yokoyama, M.; Takashi, T.; Nakayama, A.; Machinaga, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 1232.
- [6] Kablaoui, N.; Patel, S.; Shao, J.; Demian, D.; Hoffmaster, K.; Berlioz, F.; Vazquez, M. L.; Moore, W. M.; Nugent, R. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 907.
- [7] Seregin, I.; Gevorgyan, V. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1173.
- [8] You, L.; Yuan, J.; Yang, L.; Xiao, Y.; Mao, P. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, 36, 2634 (in Chinese).
- (游利琴, 袁金伟, 杨亮茹, 肖咏梅, 毛璞, 有机化学, **2016**, 36, 2634.)
- [9] (a) Vardhan Reddy, K. H.; Anil Kumar, B. S. P.; Prakash Reddy, V.; Uday Kumar, R.; Nageswar, Y. V. D. *RSC Adv.* **2014**, 4, 45579.
- (b) Yamato, M.; Takeuchi, Y.; Hattori, K.; Hashigaki, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, 32, 3053.
- (c) Saladino, R.; Crestini, C.; Occhionero, F.; Nicoletti, R. *Synth. Commun.* **1996**, 26, 3241.
- (d) Kövér, J.; Timár, T.; Tompa, J. *Synthesis* **1994**, 1124.
- (e) Gu, J.; Cai, C. *Synlett* **2015**, 26, 639.
- [10] (a) Wu, Y. Q.; Limburg, D. C.; Wilkinson, D. E.; Hamilton, G. S. *J. Heterocycl. Chem.* **2003**, 40, 191.
- (b) El-Faham, A.; Chebbo, M.; Abdul-Ghani, M.; Younes, G. *Heterocycl. Chem.* **2006**, 43, 599.
- (c) Cioffi, C. L.; Lansing, J. J.; Yüksel, H. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 7942.
- (d) Zhang, X. Y.; Jia, X. F.; Wang, J. J.; Fan, X. S. *Green Chem.* **2011**, 13, 413.
- (e) Kasthuri, M.; Sharath Babu, H.; Shiva Kumar, C.; Nagendra Kumar, P. V. *Synlett* **2015**, 26, 897.
- (f) Lin, C. C.; Hsieh, T. H.; Liao, P. Y.; Liao, Z. Y.; Chang, C. W.; Shih, Y. C.; Yeh, W. H.; Chien, T. C. *Org. Lett.* **2014**, 16, 892.
- [11] (a) Kim, J. Y.; Cho, S. H.; Joseph, J.; Chang, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 9899.
- (b) Li, Y. M.; Liu, J.; Xie, Y. S.; Zhang, R.; Jin, K.; Wang, X. N.; Duan, C. Y. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 3715.
- (c) Li, Y. M.; Xie, Y. S.; Zhang, R.; Jin, K.; Wang, X. N.; Duan, C. Y. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 5444.
- (d) Monguchi, D.; Fujiwara, T.; Furukawa, H.; Mori, A. *Org. Lett.* **2009**, 11, 1607.
- (e) Pal, P.; Giri, A. K.; Singh, H.; Ghosh, S. C.; Panda, A. B. *Chem. Asian J.* **2014**, 9, 2392.
- (f) Xie, Y. J.; Qian, B.; Xie, P.; Huang, H. M. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 1315.
- (g) Gao, W. J.; Li, W. C.; Zeng, C. C.; Tian, H. Y.; Hu, L. M.; Little, R. D. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 9613.
- [12] (a) Gilchrist, T. L.; John Harris, C.; King, F. D.; Peek, M. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 2169.
- (b) Morofuji, T.; Shimizu, A.; Yoshida, J. *Chem.-Eur. J.* **2015**, 21, 3211.
- [13] (a) Wang, H.; Xu, B. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, 35, 588 (in Chinese).
- (王浩, 许斌, 有机化学, **2015**, 35, 588.)
- (b) Lv, Y.; Bao, P.; Yue, H.; Li, J.-S.; Wei, W. *Green Chem.* **2019**, 21, 6051.
- (c) Ma, C.; Li, X.; Chen, X.; He, X.; Zhang, S.-T.; Jiang, Y.-Q.; Yu, B. *Org. Lett.* **2023**, 25, 8016.
- [14] (a) Zhu, T.-H.; Wang, S.-Y.; Wang, G.-N.; Ji, S.-J. *Chem.-Eur. J.* **2013**, 19, 5850.
- (b) Zhu, T.-H.; Xu, X.-P.; Cao, J.-J.; Wei, T.-Q.; Wang, S.-Y.; Ji, S.-J. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 509.
- [15] Liu, J.; Hoover, J. M. *Org. Lett.* **2019**, 21, 4510.
- [16] Liu, B.; Yin, M.; Gao, H.; Wu, W.; Jiang, H. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 3009.
- [17] Vlaar, T.; Cioc, R. C.; Mampuy, P.; Maes, B. U. W.; Orru, R. V. A.; Ruijter, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 13058.
- [18] Wang, G.-N.; Zhu, T.-H.; Wang, S.-Y.; Wei, T.-Q.; Ji, S.-J. *Tetrahedron* **2014**, 70, 8079.
- [19] (a) Ji, H.-T.; Jiang, J.; He, W.-B.; Lu, Y.-H.; Liu, Y.-Y.; Li, X.; He, W.-M. *J. Org. Chem.* **2024**, 89, 4113.
- (b) Ji, H.-T.; Luo, Q.-X.; Wang, K.-L.; Ouyang, W.-T.; Li, H.-X.; He, W.-M. *Green Chem.* **2023**, 25, 7983.
- (c) Kihlberg, T.; Karimi, F.; Långström, B. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3687.
- [20] (a) Fei, N.; Wang, Y.; Gu, Y.; Wang, Z.; Zhu, Y.; Li, Y. *J. Org. Chem.* **2023**, 88, 13042.
- (b) Lin, J.-X.; Liu, G.-H.; Liu, L.-Q.; Wang, Y.-C.; He, Y. *J. Org. Chem.* **2024**, 89, 101.
- (c) Zhong, W.; Li, M.; Jin, Y.; Jiang, H.; Wu, W. *Chem. Commun.* **2022**, 58, 6522.
- (d) Shao, L.; Li, Y.; Lu, J.; Jiang, X. *Org. Chem. Front.* **2019**, 6, 2999.
- [21] (a) Duangkamol, C.; Phakhodee, W.; Pattarawarapan, M. *Synthesis* **2020**, 52, 1981.
- (b) Tran, D. T.; Huynh, T. N.; Nguyen, P. C.; Phan, N. T. S.; Nguyen, T. T. *Tetrahedron Lett.* **2023**, 122, 154510.
- (c) Xu, Y.; Li, F.; Zhao, N.; Su, J.; Wang, C.; Wang, C.; Li, Z.; Wang, L. *Green Chem.* **2021**, 23, 8047.

(Cheng, F.)