



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105693621 A

(43) 申请公布日 2016. 06. 22

(21) 申请号 201610236845. X

(22) 申请日 2016. 04. 15

(71) 申请人 温州医科大学

地址 325035 浙江省温州市学院西路 82 号

(72) 发明人 夏钦钦 付丽丽 鲍小栋 刘志国
梁广

(74) 专利代理机构 杭州天勤知识产权代理有限公司 33224

代理人 张勋斌

(51) Int. Cl.

C07D 235/22(2006. 01)

C07D 409/12(2006. 01)

C07D 231/16(2006. 01)

C07D 401/04(2006. 01)

权利要求书1页 说明书9页

(54) 发明名称

一种 N- 取代磺酰胺衍生物的制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种 N- 取代磺酰胺衍生物的制备方法,包括:以 NBS 或 NIS 作氧化剂,唑类化合物与芳亚磺酸钠在有机溶剂中发生反应,反应完全之后经过后处理得到所述的 N- 取代磺酰胺衍生物。该制备方法以唑类化合物和芳亚磺酸钠作为底物合成 N- 取代磺酰胺衍生物,反应原料廉价易得,制备方法简单。

1. 一种N-取代磺酰胺衍生物的制备方法,其特征在于,包括:以NBS或NIS作氧化剂,唑类化合物与芳亚磺酸钠在有机溶剂中发生反应,反应完全之后经过后处理得到所述的N-取代磺酰胺衍生物;

所述的N-取代磺酰胺衍生物的结构如式(I)或(II)所示:



所述的唑类化合物的结构如式(III)或(IV)所示:



所述的芳亚磺酸钠的结构如式(V)所示:



Ar为取代或者未取代的芳基,所述的芳基上的取代基选自C₁~C₄烷基或卤素;

R²和R³独立地选自H或C₁~C₄烷基;

R⁴独立地选自氢、甲基、卤素、苯基、吡啶基或R¹OOC-,其中R¹为C₁~C₄烷基;

X为Br或I。

2. 根据权利要求1所述的N-取代磺酰胺衍生物的制备方法,其特征在于,所述的芳基为苯基或者噻吩基。

3. 根据权利要求1所述的N-取代磺酰胺衍生物的制备方法,其特征在于,所述的R⁴为H。

4. 根据权利要求1所述的N-取代磺酰胺衍生物的制备方法,其特征在于,所述的Ar为取代或者未取代的苯基,所述的苯基上的取代基为甲基。

5. 根据权利要求1所述的N-取代磺酰胺衍生物的制备方法,其特征在于,所述的R²和R³独立地选自H或甲基。

6. 根据权利要求1所述的N-取代磺酰胺衍生物的制备方法,其特征在于,所述的唑类化合物与所述的芳亚磺酸钠的摩尔比为1:1~1:4;

所述的唑类化合物与所述的NBS或NIS的摩尔比为1:1~1:3。

7. 根据权利要求1所述的N-取代磺酰胺衍生物的制备方法,其特征在于,反应的温度为0~80℃;反应的时间为3~24h。

8. 根据权利要求1所述的N-取代磺酰胺衍生物的制备方法,其特征在于,所述的有机溶剂为乙酸乙酯、二氯甲烷、乙腈、1,2-二氯乙烷、甲苯和乙醇中的至少一种。

一种N-取代磺酰胺衍生物的制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于有机合成领域,具体涉及一种由NBS或NIS催化的制备N-取代磺酰胺衍生物的方法。

背景技术

[0002] 在20世纪30年代,磺酰胺类化合物被发现可有效治疗溶血性链球菌感染而被开始应用于临床治疗。磺酰胺类药物具有抗菌谱广、性质稳定、使用简便、价格便宜等特点,在长达50多年的时间里一直是抗菌治疗的主力军,即使到了目前,其仍是仅次于抗生素的常用抗菌药物。但是,随着药物学家们对磺酰胺类化合物研究的不断深入,这类结构广泛的生物活性也逐渐被发现,例如利尿、抗甲状腺、抗癌、抗糖尿病、抗低血糖、治疗白内障等。

[0003] 合成磺酰胺传统的方法是用胺在碱的作用下亲核进攻磺酰氯。以磺酰氯和胺为原料合成磺酰胺的方法非常有效,但是也有很多不足,比如需要取代的磺酰氯不易合成且不稳定,不易存放与操作,且磺酰氯为腐蚀物品,遇水放出有毒氯化氢及硫化物气体。受热产生有毒硫化物和氯化物烟雾,对人体健康不利。

[0004] 因此,发展一种操作简单,条件温和,经济便捷,环境友好的合成磺酰胺类化合物的方法就显得十分有意义了。

发明内容

[0005] 本发明提供了一种N-取代磺酰胺衍生物的制备方法,该制备方法可以采用稳定易得的原料作为反应底物,同时反应条件温和,操作简单。

[0006] 一种N-取代磺酰胺衍生物的制备方法,包括:以NBS或NIS作氧化剂,唑类化合物与芳亚磺酸钠在有机溶剂中发生反应,反应完全之后经过后处理得到所述的N-取代磺酰胺衍生物;

[0007] 所述的N-取代磺酰胺衍生物的结构如式(I)或(II)所示:



[0010] 所述的唑类化合物的结构如式(III)或(IV)所示:



[0013] 所述的芳亚磺酸钠的结构如式(V)所示:



[0015] Ar为取代或者未取代的芳基,所述的芳基上的取代基选自C₁~C₄烷基或卤素,优选为甲基或者卤素;

[0016] 所述的芳基包括苯基和噻吩基;

[0017] R²和R³独立地选自H或C₁~C₄烷基,优选为H或甲基;

[0018] R⁴独立地选自氢、甲基、卤素、苯基、吡啶基或R¹00C-,其中R¹为C₁~C₄烷基;

[0019] X为Br或I。

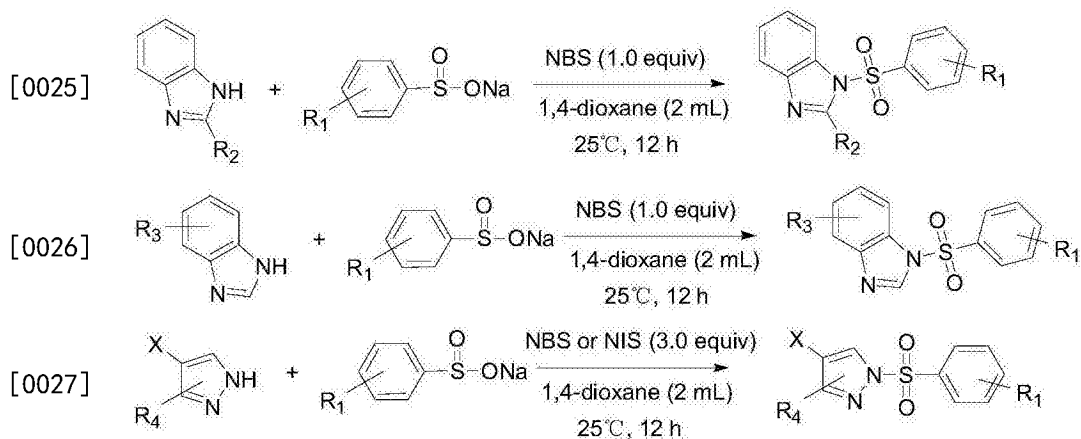
[0020] 优选地,所述的N-取代磺酰胺衍生物与唑类化合物中的R²均为氢原子;所述的N-取代磺酰胺衍生物与唑类化合物中的R³均为氢原子;所述的N-取代磺酰胺衍生物与唑类化合物中的R⁴均为氢原子;所述的Ar为甲基取代的苯基,以提高反应收率。

[0021] 所述的唑类化合物与所述的芳亚磺酸钠的摩尔比为1:1~1:8,以提高反应的产率。在实际操作过程中,并不严格控制氧化剂用量的上限,一般会加入过量的氧化剂,所述的唑类化合物与所述的氧化剂的摩尔比优选为1:1~1:3,所述的氧化剂为N-碘代丁二酰亚胺(NIS)或N-溴代丁二酰亚胺(NBS)。

[0022] 所述的合成的温度为0~80℃,所述的合成的时间为3~24h,延长反应时间,升高反应温度,能使催化反应进行得更彻底,可以提高原料的转化率,但反应温度过高,反应时间过长,不利于反应的实际应用,所述的合成的温度优选为0~50℃,更优选为25℃,所述的合成的时间优选为3~12h,更优选为12h。

[0023] 所述的有机溶剂为乙酸乙酯、二氯甲烷、1,4-二氧六环,乙腈、1,2-二氯乙烷、甲苯、乙醇中的一种,优选为1,4-二氧六环。

[0024] 所述的合成的反应方程式为:



[0028] 其中,R¹为氢、甲基或卤素;R²为氢、甲基;R³为氢或甲基;R⁴为氢、甲基、卤素、苯环、吡啶或酯基;X为Br原子或I原子。

[0029] 所述的合成反应原理为:芳亚磺酸钠在氧化剂作用下被氧化为磺酰基,唑类化合物亲核进攻磺酰基生成N-取代磺酰胺。

[0030] 与现有技术相比,本发明具有以下优点:

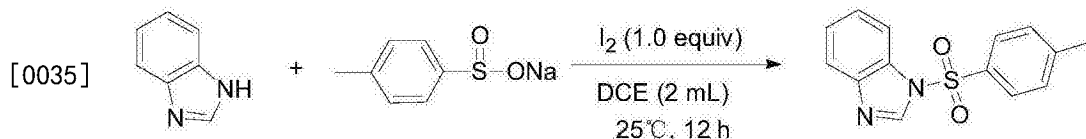
[0031] 本发明方法以唑类化合物与芳亚磺酸钠为底物进行反应合成N-取代磺酰胺,反应原料廉价易得,制备方法简单,用NIS或NBS作氧化剂,廉价易得,可大大降低成本。本发明方法可用于合成一系列N-取代磺酰胺,合成的产物具有生物活性。

具体实施方式

[0032] 下面结合具体实施例来详细说明本发明,但本发明并不仅限于此。

[0033] 实施例1

[0034] 在干燥的试管中,加入59mg的苯并咪唑和178mg的对甲基苯亚磺酸钠,再加入127mg的碘单质。然后再加入2mL的1,2-二氯乙烷溶解上述固体,得到的反应液在25℃下搅拌12小时。反应结束后,加乙酸乙酯和水萃取,得到的有机相用旋转蒸发仪浓缩,过硅胶柱(乙酸乙酯与石油醚的体积比为1:3),得到产物60mg,产率为44%,反应过程如下式所示:



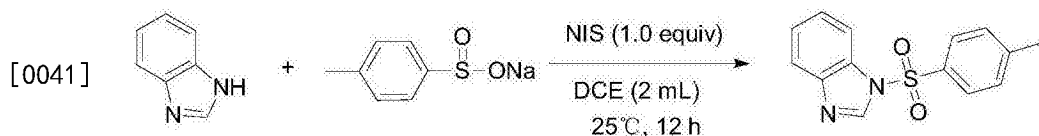
[0036] 对本实施例制备得到的产物(产物为已知化合物,见Organic Letters,2014,16(3),860-863)进行核磁共振分析:

[0037] ^1H NMR(500MHz, CDCl_3): δ 8.84(s, 1H), 8.04(d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 7.88(d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 7.76(d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.45~7.38(m, 4H), 2.33(s, 3H);

[0038] ^{13}C NMR(125MHz, CDCl_3): δ 146.5, 143.5, 142.4, 133.6, 130.6, 130.1, 127.3, 125.6, 124.9, 120.7, 112.4, 21.08。

[0039] 实施例2

[0040] 在干燥的试管中,加入59mg的苯并咪唑和178mg的对甲基苯亚磺酸钠,再加入112mg的NIS。然后再加入2mL的1,2-二氯乙烷溶解上述固体,得到的反应液在25℃下搅拌12小时。反应结束后,加乙酸乙酯和水萃取,得到的有机相用旋转蒸发仪浓缩,过硅胶柱(乙酸乙酯与石油醚的体积比为1:3),得到产物106mg,产率为78%,反应过程如下式所示:



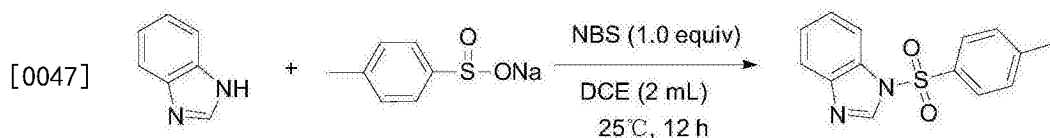
[0042] 对本实施例制备得到的产物进行核磁共振分析:

[0043] ^1H NMR(500MHz, CDCl_3): δ 8.84(s, 1H), 8.04(d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 7.88(d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 7.76(d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.45~7.38(m, 4H), 2.33(s, 3H);

[0044] ^{13}C NMR(125MHz, CDCl_3): δ 146.5, 143.5, 142.4, 133.6, 130.6, 130.1, 127.3, 125.6, 124.9, 120.7, 112.4, 21.08。

[0045] 实施例3

[0046] 在干燥的试管中,加入59mg的苯并咪唑和178mg的对甲基苯亚磺酸钠,再加入89mg的NBS。然后再加入2mL的1,2-二氯乙烷溶解上述固体,得到的反应液在25℃下搅拌12小时。反应结束后,加乙酸乙酯和水萃取,得到的有机相用旋转蒸发仪浓缩,过硅胶柱(乙酸乙酯与石油醚的体积比为1:3),得到产物118mg,产率为87%,反应过程如下式所示:



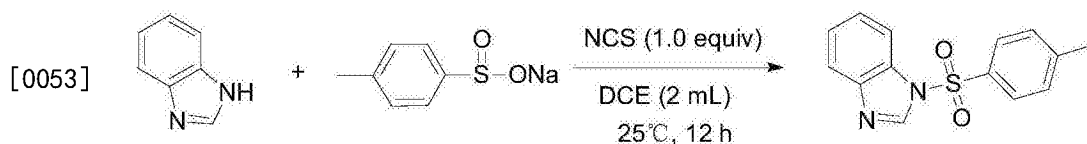
[0048] 对本实施例制备得到的产物进行核磁共振分析:

[0049] ^1H NMR(125MHz, CDCl_3): δ 8.84(s, 1H), 8.04(d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 7.88(d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 7.76(d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.45~7.38(m, 4H), 2.33(s, 3H);

[0050] ^{13}C NMR(125MHz, CDCl_3): δ 146.5, 143.5, 142.4, 133.6, 130.6, 130.1, 127.3, 125.6, 124.9, 120.7, 112.4, 21.08。

[0051] 实施例4

[0052] 在干燥的试管中,加入59mg的苯并咪唑和178mg的对甲基苯亚磺酸钠,再加入67mg的NCS。然后再加入2mL的1,2-二氯乙烷溶解上述固体,得到的反应液在25℃下搅拌12小时。反应结束后,加乙酸乙酯和水萃取,得到的有机相用旋转蒸发仪浓缩,过硅胶柱(乙酸乙酯与石油醚的体积比为1:3),得到产物71mg,产率为52%,反应过程如下式所示:



[0054] 对本实施例制备得到的产物进行核磁共振分析:

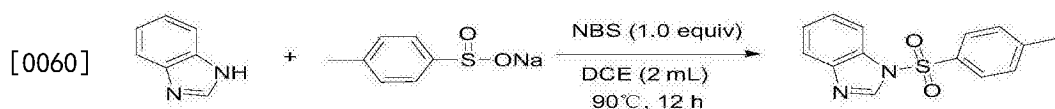
[0055] ^1H NMR(500MHz, CDCl_3): δ 8.84(s, 1H), 8.04(d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 7.88(d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 7.76(d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.45~7.38(m, 4H), 2.33(s, 3H);

[0056] ^{13}C NMR(125MHz, CDCl_3): δ 146.5, 143.5, 142.4, 133.6, 130.6, 130.1, 127.3, 125.6, 124.9, 120.7, 112.4, 21.08。

[0057] 实施例1~4的结果说明,氧化剂的种类对反应收率有着关键的影响,当氧化剂替换成NCS或者碘单质时,反应收率明显降低。

[0058] 实施例5

[0059] 在干燥的试管中,加入59mg的苯并咪唑和178mg的对甲基苯亚磺酸钠,再加入89mg的NBS。然后再加入2mL的1,2-二氯乙烷溶解上述固体,得到的反应液在90℃下搅拌12小时。反应结束后,加乙酸乙酯和水萃取,得到的有机相用旋转蒸发仪浓缩,过硅胶柱(乙酸乙酯与石油醚的体积比为1:3),得到产物82mg,产率为60%,反应过程如下式所示:



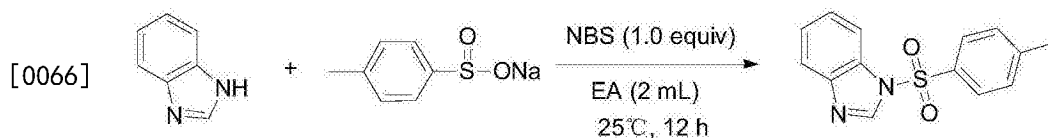
[0061] 对本实施例制备得到的产物进行核磁共振分析:

[0062] ^1H NMR(500MHz, CDCl_3): δ 8.84(s, 1H), 8.04(d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 7.88(d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 7.76(d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.45~7.38(m, 4H), 2.33(s, 3H);

[0063] ^{13}C NMR(125MHz, CDCl_3): δ 146.5, 143.5, 142.4, 133.6, 130.6, 130.1, 127.3, 125.6, 124.9, 120.7, 112.4, 21.08。

[0064] 实施例6

[0065] 在干燥的试管中,加入59mg的苯并咪唑和178mg的对甲基苯亚磺酸钠,再加入89mg的NBS。然后再加入2mL的乙酸乙酯溶解上述固体,得到的反应液在25℃下搅拌12小时。反应结束后,加乙酸乙酯和水萃取,得到的有机相用旋转蒸发仪浓缩,过硅胶柱(乙酸乙酯与石油醚的体积比为1:3),得到产物117mg,产率为86%,反应过程如下式所示:



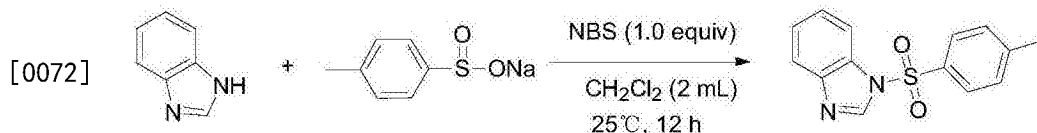
[0067] 对本实施例制备得到的产物进行核磁共振分析:

[0068] ^1H NMR(500MHz, CDCl_3): δ 8.84(s, 1H), 8.04(d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 7.88(d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 7.76(d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.45~7.38(m, 4H), 2.33(s, 3H);

[0069] ^{13}C NMR(125MHz, CDCl_3): δ 146.5, 143.5, 142.4, 133.6, 130.6, 130.1, 127.3, 125.6, 124.9, 120.7, 112.4, 21.08。

[0070] 实施例7

[0071] 在干燥的试管中,加入59mg的苯并咪唑和178mg的对甲基苯亚磺酸钠,再加入89mg的NBS。然后再加入2mL的二氯甲烷溶解上述固体,得到的反应液在25°C下搅拌12小时。反应结束后,加乙酸乙酯和水萃取,得到的有机相用旋转蒸发仪浓缩,过硅胶柱(乙酸乙酯与石油醚的体积比为1:3),得到产物84mg,产率为62%,反应过程如下式所示:



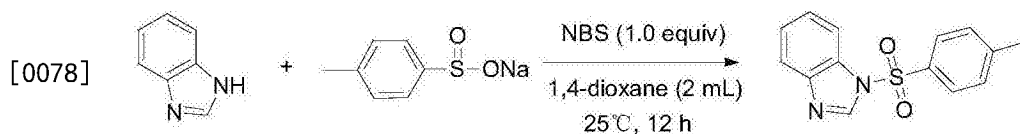
[0073] 对本实施例制备得到的产物进行核磁共振分析:

[0074] ^1H NMR(500MHz, CDCl_3): δ 8.84(s, 1H), 8.04(d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 7.88(d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 7.76(d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.45~7.38(m, 4H), 2.33(s, 3H);

[0075] ^{13}C NMR(125MHz, CDCl_3): δ 146.5, 143.5, 142.4, 133.6, 130.6, 130.1, 127.3, 125.6, 124.9, 120.7, 112.4, 21.08。

[0076] 实施例8

[0077] 在干燥的试管中,加入59mg的苯并咪唑和178mg的对甲基苯亚磺酸钠,再加入89mg的NBS。然后再加入2mL的1,4-二氧六环溶解上述固体,得到的反应液在25°C下搅拌12小时。反应结束后,加乙酸乙酯和水萃取,得到的有机相用旋转蒸发仪浓缩,过硅胶柱(乙酸乙酯与石油醚的体积比为1:3),得到产物126mg,产率为93%,反应过程如下式所示:



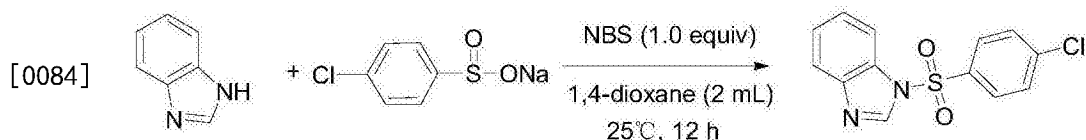
[0079] 对本实施例制备得到的产物进行核磁共振分析:

[0080] ^1H NMR(500MHz, CDCl_3): δ 8.84(s, 1H), 8.04(d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 7.88(d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 7.76(d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.45~7.38(m, 4H), 2.33(s, 3H);

[0081] ^{13}C NMR(125MHz, CDCl_3): δ 146.5, 143.5, 142.4, 133.6, 130.6, 130.1, 127.3, 125.6, 124.9, 120.7, 112.4, 21.08。

[0082] 实施例9

[0083] 在干燥的试管中,加入59mg的苯并咪唑和198mg的对氯苯亚磺酸钠,再加入89mg的NBS。然后再加入2mL的1,4-二氧六环溶解上述固体,得到的反应液在25°C下搅拌12小时。反应结束后,加乙酸乙酯和水萃取,得到的有机相用旋转蒸发仪浓缩,过硅胶柱(乙酸乙酯与石油醚的体积比为1:3),得到产物124mg,产率为85%,反应过程如下式所示:



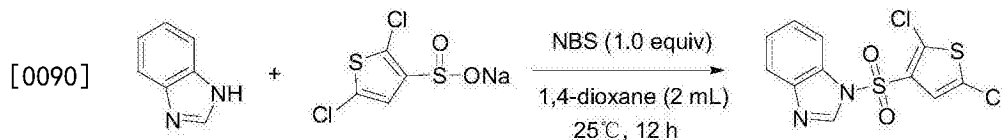
[0085] 对本实施例制备得到的产物进行核磁共振分析:

[0086] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ 8.37(s, 1H), 7.93(d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.84(d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.79(d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.49(d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.43~7.38(m, 2H);

[0087] $^{13}\text{C NMR}$ (125MHz, CDCl_3): δ 144.1, 141.7, 141.1, 136.0, 130.6, 130.1, 128.6, 125.8, 125.0, 121.3, 112.4.

[0088] 实施例10

[0089] 在干燥的试管中,加入59mg的苯并咪唑和238mg的2,5-二氯噻吩-3-亚磺酸钠,再加入89mg的NBS。然后再加入2mL的1,4-二氧六环溶解上述固体,得到的反应液在25°C下搅拌12小时。反应结束后,加乙酸乙酯和水萃取,得到的有机相用旋转蒸发仪浓缩,过硅胶柱(乙酸乙酯与石油醚的体积比为1:3),得到产物125mg,产率为75%,反应过程如下式所示:



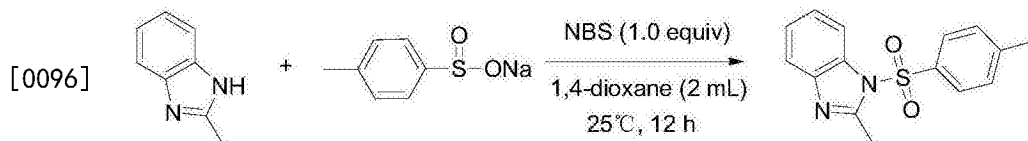
[0091] 对本实施例制备得到的产物进行核磁共振分析:

[0092] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ 8.43(s, 1H), 7.83(d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.76(d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 7.43~7.41(m, 2H), 7.30(s, 1H);

[0093] $^{13}\text{C NMR}$ (125MHz, CDCl_3): δ 144.1, 141.3, 133.9, 132.9, 130.6, 128.9, 125.9, 125.8, 125.2, 121.4, 112.3.

[0094] 实施例11

[0095] 在干燥的试管中,加入66mg的2-甲基苯并咪唑和178mg的对甲基苯亚磺酸钠,再加入89mg的NBS。然后再加入2mL的1,4-二氧六环溶解上述固体,得到的反应液在25°C下搅拌12小时。反应结束后,加乙酸乙酯和水萃取,得到的有机相用旋转蒸发仪浓缩,过硅胶柱(乙酸乙酯与石油醚的体积比为1:3),得到产物117mg,产率为82%,反应过程如下式所示:



[0097] 对本实施例制备得到的产物进行核磁共振分析:

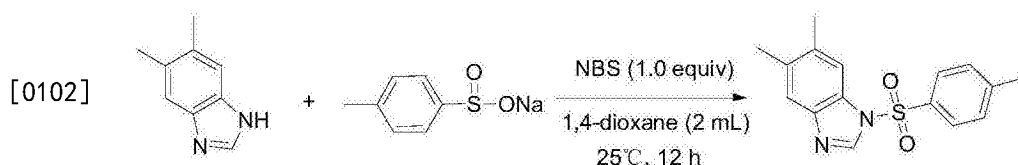
[0098] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ 8.02(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.81(d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.63(d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.36~7.28(m, 4H), 2.81(s, 3H), 2.39(s, 3H);

[0099] $^{13}\text{C NMR}$ (125MHz, CDCl_3): δ 151.4, 146.0, 141.9, 135.5, 133.2, 130.3, 126.8, 124.7, 124.6, 119.7, 113.5, 21.6, 16.9.

[0100] 实施例12

[0101] 在干燥的试管中,加入73mg的5,6-二甲基苯并咪唑和178mg的对甲基苯亚磺酸钠,再加入89mg的NBS。然后再加入2mL的1,4-二氧六环溶解上述固体,得到的反应液在25°C下搅拌12小时。反应结束后,加乙酸乙酯和水萃取,得到的有机相用旋转蒸发仪浓缩,过硅胶

柱(乙酸乙酯与石油醚的体积比为1:3),得到产物137mg,产率为91%,反应过程如下式所示:



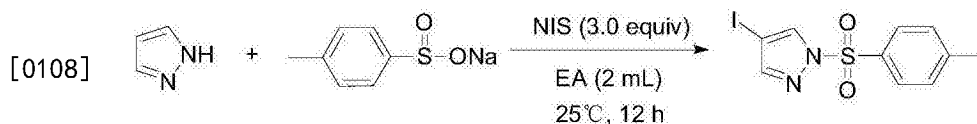
[0103] 对本实施例制备得到的产物进行核磁共振分析:

[0104] ^1H NMR(500MHz, CDCl_3): δ 8.26(s, 1H), 7.85(d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.61(s, 1H), 7.50(s, 1H), 7.29(d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 2.37(s, 6H), 2.33(s, 3H);

[0105] ^{13}C NMR(125MHz, CDCl_3): δ 145.9, 142.6, 140.5, 135.0, 134.9, 133.9, 130.3, 129.3, 127.1, 121.0, 112.7, 21.6, 20.6, 20.1.

[0106] 实施例13

[0107] 在干燥的试管中,加入34mg的吡唑和178mg的对甲基苯亚磺酸钠,再加入336mg的NIS。然后再加入2mL的乙酸乙酯溶解上述固体,得到的反应液在25°C下搅拌12小时。反应结束后,加乙酸乙酯和水萃取,得到的有机相用旋转蒸发仪浓缩,过硅胶柱(乙酸乙酯与石油醚的体积比为1:3),得到产物148mg,产率为85%,反应过程如下式所示:



[0109] 对本实施例制备得到的产物进行核磁共振分析:

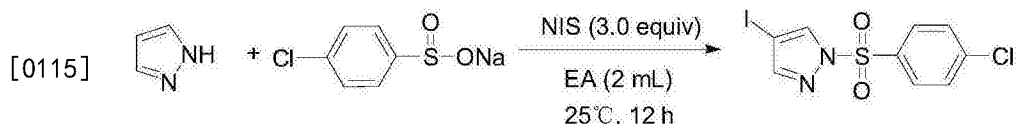
[0110] ^1H NMR(500MHz, CDCl_3): δ 8.14(s, 1H), 7.89(d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 7.68(s, 1H), 7.34(d, $J=7\text{Hz}$, 2H), 2.43(s, 3H);

[0111] ^{13}C NMR(125MHz, CDCl_3): δ 149.8, 146.5, 134.9, 133.6, 130.3, 128.5, 61.3, 21.9.

[0112] 实施例13的结果表明,当以咪唑为底物的时候,不仅在N上发生磺酰化反应,而且在咪唑的4-位会同时发生碘代反应,为进一步的衍生化提供了可能。

[0113] 实施例14

[0114] 在干燥的试管中,加入34mg的吡唑和198mg的对氯苯亚磺酸钠,再加入336mg的NIS。然后再加入2mL的乙酸乙酯溶解上述固体,得到的反应液在25°C下搅拌12小时。反应结束后,加乙酸乙酯和水萃取,得到的有机相用旋转蒸发仪浓缩,过硅胶柱(乙酸乙酯与石油醚的体积比为1:3),得到产物155mg,产率为84%,反应过程如下式所示:



[0116] 对本实施例制备得到的产物进行核磁共振分析:

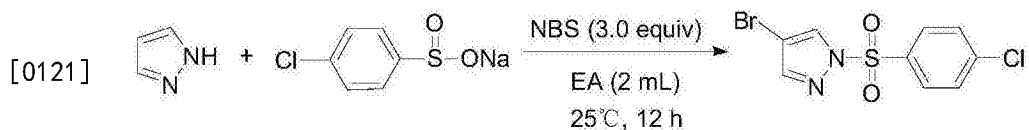
[0117] ^1H NMR(500MHz, CDCl_3): δ 8.14(s, 1H), 7.97(d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 7.71(s, 1H), 7.53(d, $J=9\text{Hz}$, 2H);

[0118] ^{13}C NMR(125MHz, CDCl_3): δ 150.1, 141.9, 134.9, 134.8, 129.9, 129.7, 61.6.

[0119] 实施例15

[0120] 在干燥的试管中,加入34mg的吡唑和198mg的对氯苯亚磺酸钠,再加入267mg的

NBS。然后再加入2mL的乙酸乙酯溶解上述固体,得到的反应液在25℃下搅拌12小时。反应结束后,加乙酸乙酯和水萃取,得到的有机相用旋转蒸发仪浓缩,过硅胶柱(乙酸乙酯与石油醚的体积比为1:3),得到产物109mg,产率为68%,反应过程如下式所示:



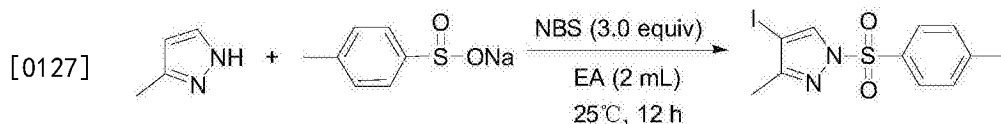
[0122] 对本实施例制备得到的产物进行核磁共振分析:

[0123] ^1H NMR(500MHz, CDCl_3): δ 8.11(s, 1H), 7.96(d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 7.68(s, 1H), 7.53(d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H);

[0124] ^{13}C NMR(125MHz, CDCl_3): δ 146.1, 142.0, 134.9, 130.5, 129.7, 129.7, 97.9。

[0125] 实施例16

[0126] 在干燥的试管中,加入41mg的吡唑和178mg的对甲基苯亚磺酸钠,再加入336mg的NIS。然后再加入2mL的乙酸乙酯溶解上述固体,得到的反应液在25℃下搅拌12小时。反应结束后,加乙酸乙酯和水萃取,得到的有机相用旋转蒸发仪浓缩,过硅胶柱(乙酸乙酯与石油醚的体积比为1:3),得到产物143mg,产率为79%,反应过程如下式所示:



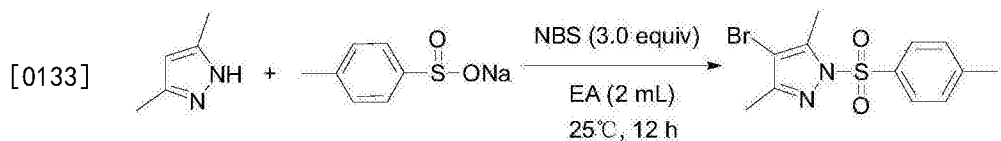
[0128] 对本实施例制备得到的产物进行核磁共振分析:

[0129] ^1H NMR(500MHz, CDCl_3): δ 8.05(s, 1H), 7.87(d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.33(d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 2.43(s, 3H), 2.23(s, 3H);

[0130] ^{13}C NMR(125MHz, CDCl_3): δ 157.0, 146.0, 135.6, 130.1, 128.2, 65.8, 21.7, 14.0。

[0131] 实施例17

[0132] 在干燥的试管中,加入48mg的吡唑和178mg的对甲基苯亚磺酸钠,再加入267mg的NBS。然后再加入2mL的乙酸乙酯溶解上述固体,得到的反应液在25℃下搅拌12小时。反应结束后,加乙酸乙酯和水萃取,得到的有机相用旋转蒸发仪浓缩,过硅胶柱(乙酸乙酯与石油醚的体积比为1:3),得到产物102mg,产率为62%,反应过程如下式所示:



[0134] 对本实施例制备得到的产物进行核磁共振分析:

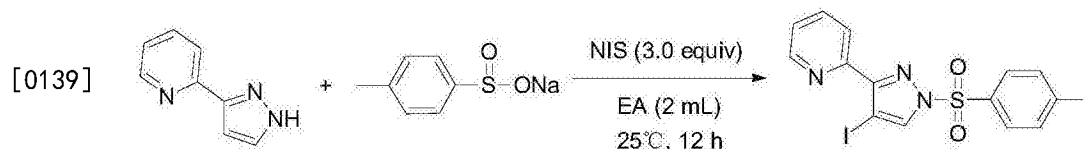
[0135] ^1H NMR(500MHz, CDCl_3): δ 7.84(d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.32(d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 2.51(s, 3H), 2.42(s, 3H), 2.22(s, 3H);

[0136] ^{13}C NMR(125MHz, CDCl_3): δ 152.1, 145.6, 141.1, 134.9, 130.0, 127.8, 100.9, 21.7, 12.8, 12.2。

[0137] 实施例18

[0138] 在干燥的试管中,加入72.5mg的3-吡啶吡唑和178mg的对甲基苯亚磺酸钠,再加入336mg的NIS下搅拌12小时。反应结束后,加乙酸乙酯和水萃取,得到的有机相用旋转蒸发仪浓缩,过硅胶柱(乙酸乙酯与石油醚的体积比为1:3),得到产物200mg,产率为94%,反应过

程如下式所示：



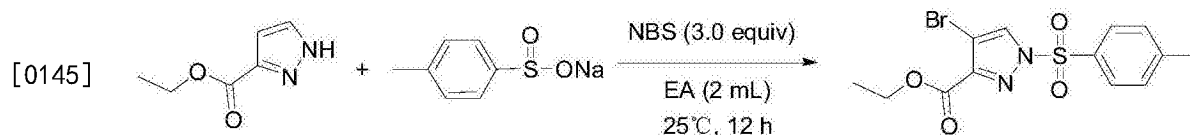
[0140] 对本实施例制备得到的产物进行核磁共振分析：

[0141] ^1H NMR(500MHz, CDCl_3): δ 8.69(d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 8.25(s, 1H), 7.94~7.91(m, 3H), 7.75(t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.34~7.30(m, 3H);

[0142] ^{13}C NMR(125MHz, CDCl_3): δ 154.7, 150.2, 148.9, 146.3, 137.6, 136.6, 133.6, 130.2, 128.4, 123.8, 122.9, 60.9, 21.7.

[0143] 实施例19

[0144] 在干燥的试管中,加入70mg的3-吡唑乙酸乙酯和178mg的对甲基苯亚磺酸钠,再加入267mg的NBS。然后再加入2mL的乙酸乙酯溶解上述固体,得到的反应液在25℃下搅拌12小时。反应结束后,加乙酸乙酯和水萃取,得到的有机相用旋转蒸发仪浓缩,过硅胶柱(乙酸乙酯与石油醚的体积比为1:3),得到产物175mg,产率为94%,反应过程如下式所示:



[0146] 对本实施例制备得到的产物进行核磁共振分析：

[0147] ^1H NMR(500MHz, CDCl_3): δ 8.20(s, 1H), 7.94(d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.37(d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 4.39(q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 2.44(s, 3H), 1.39(t, $J=7\text{Hz}$, 3H);

[0148] ^{13}C NMR(125MHz, CDCl_3): δ 160.4, 147.7, 147.0, 137.3, 132.9, 130.3, 128.7, 62.4, 61.9, 21.8, 14.2.