

芳基噻蒽盐分子内选择性C—S键 断裂合成苯并硫醚

南江, 许凯伦, 闫强

(陕西科技大学化学与化工学院, 中国轻工业轻工助剂重点实验室, 西安 710021)

摘要 发展了一种分子内芳基噻蒽盐亲核取代环化反应, 通过C—O键与C—S键的选择性断裂, 实现了芳基噻蒽盐的新化学转化, 高效合成了23例高共轭的三苯并九元硫醚化合物. 该反应官能团兼容性优良、产物收率高且无需过渡金属参与, 为在催化反应中应用广泛的冠醚的合成提供了一种新途径.

关键词 芳基噻蒽盐; C—S键断裂; 苯并硫醚

中图分类号 O626

文献标志码 A

doi: 10.7503/cjcu20240538

Synthesis of Benzo-thioethers Based on the Intramolecular Selective C—S Cleavage of Arylthianthreniums

NAN Jiang*, XU Kailun, YAN Qiang

(Shaanxi Key Laboratory of Chemical Additives for Industry, College of Chemistry and Chemical Engineering,
Shaanxi University of Science and Technology, Xi'an 710021, China)

Abstract Here reported is an intramolecular nucleophilic substitution reaction of aryl-thianthrenium salts, which conducts the selective cleavage of C—O and C—S chemical bonds and represents a novel conversion of aryl-thianthreniums, rapidly assembling the highly conjugated tribenzo-thioester compounds. This developed methodology is characterized by excellent functional group tolerance, good productivities, and metal-free trait. This conversion delivers 23 examples of structurally innovative nine-membered thioethers, which puts forward an alternative synthesizing route for the widely used crown ethers.

Keywords Arylthianthreniums; C—S bond cleavage; Benzo-thioester

冠醚因其空穴结构对阳离子, 尤其是碱金属离子有极强的络合作用, 且随环系的大小可与不同金属离子进行络合, 常在有机化学中作相转移催化剂使用^[1,2]. 若将氮、硫、硒等原子嵌入其中可发展出结构多样及性能独特的杂冠醚^[3,4]. 其常见的合成方法有醇分子间脱水法^[5]、Williamson醚合成法^[6]、Ullman偶联法^[7]、Friedel-Crafts醚化法^[8]以及醇对烯烃的加成等^[9]. 但此类方法主要用含氧脂肪冠醚类化合物进行制备, 探究高效、简洁且可合成结构更复杂的杂冠醚的方法具有十分重要的应用前景.

自Ritter课题组^[10]利用芳基噻蒽盐作为亲电偶联试剂实现了芳烃的位点选择性C—H键多官能团化反应以来, 众多关于芳基噻蒽盐的反应被陆续开发, 利用这些反应得到了一系列不同官能团化的单

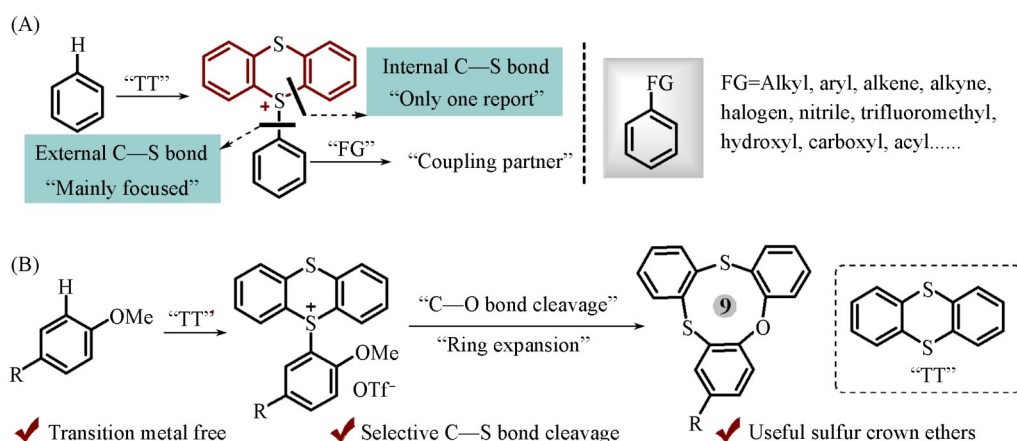
收稿日期: 2024-12-11. 网络首发日期: 2025-02-14.

联系人简介: 南江, 男, 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事有机合成方面的研究. E-mail: nanjiang@sust.edu.cn

基金项目: 国家自然科学基金(批准号: 22171171)、陕西省青年科技新星项目(批准号: 2022KJXX-15)和陕西省科协人才托举项目(批准号: 20200605)资助.

Supported by the National Natural Science Foundation of China(No. 22171171), the Innovative Talent Promotion Plan-Young Science and Technology Star Project, China(No.2022KJXX-15) and the Shaanxi Provincial Association for Science and Technology, China(No.20200605).

取代芳烃产物^[11-16],尤其在过渡金属催化体系以及光化学领域备受关注^[17-23].然而上述关于芳基噻蒎盐的反应主要集中于线性芳基化产物的生成,且噻蒎有机单元可以回收再利用^[24].反应机制方面,芳基噻蒎盐的C—S键绝大多数集中于高活性与小位阻的环外转化,对于环内C—S键的断裂报道极少[Scheme 1(A)]^[10-25].因此,发展更加多样性的芳基噻蒎盐转化类型以及构筑更为复杂的分子骨架研究亟待开展.基于本课题组前期对芳基噻蒎盐的探索^[26],本文提出了一种以芳基噻蒎盐为底物的自身骨架编排反应,得到了一系列结构新颖的九元及八元环芳基硫杂冠醚类化合物,且成功应用在活性分子的后修饰中[Scheme 1(B)].该策略巧妙利用C—S键断裂继而实现芳基噻蒎盐骨架的重组扩环.



Scheme 1 Preparation of method of aryl-thianthreniums reported in literatures^[10-25](A) and this work(B)

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

石油醚和乙酸乙酯,分析纯,上海泰坦科技股份有限公司;柱层析硅胶(200~300目),天津科密欧试剂有限公司;碳酸铯(Cs_2CO_3)、碳酸钾(K_2CO_3)、碳酸钠(Na_2CO_3)、氢氧化钠(NaOH)、三乙胺(Et_3N)、氢氧化钾(KOH)、苯甲酸酐(Bz_2O)、邻苯二甲酸酐(PA)、特戊酸酐(Piv_2O)、三氟甲烷磺酸酐(Tf_2O)、三氟乙酸酐(TFAA)、乙酸酐(Ac_2O)、二氯甲烷(DCM)、四氢呋喃(THF)、1,2-二氯乙烷(DCE)、甲苯(Toluene)、二甲基亚砜(DMSO)、 N,N -二甲基甲酰胺(DMF)、 N,N -二甲基乙酰胺(DMAc)和甲基吡咯烷酮(NMP),分析纯,北京安耐吉能源工程技术有限公司.

Bruker AVANCE III 400 MHz 型核磁共振波谱仪(NMR)和 Maxis UHR-TOF 型高分辨质谱(HRMS)仪,德国 Bruker 公司;SGW X-4B 型显微熔点仪,上海仪电物理光学仪器有限公司.

1.2 实验过程

1.2.1 芳基噻蒎盐的合成 在氧气环境下,向 100 mL 反应瓶中依次加入 10 mmol 噻蒎、1 mmol $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (10%)和 30 mL 冰乙酸溶液,在 50 °C 下搅拌 3 h.待反应结束后,用氢氧化钠溶液调至 pH 呈中性,再用二氯甲烷和饱和氯化铵水溶液萃取,收集有机相,用无水硫酸钠干燥,经减压浓缩后,收集目标产物 TTO,无需纯化.随后在氩气条件下,向 100 mL 反应瓶中依次加入 5 mmol TTO、5 mmol 取代芳烃和 20 mL DCM ,用注射器将 6 mmol Tf_2O 缓慢注入反应体系中,在 -40 °C 搅拌反应 30 min 后,室温下继续反应 12 h.待反应结束后,用饱和碳酸氢钠水溶液和二氯甲烷萃取,收集有机相,用无水硫酸钠干燥,经减压浓缩得到粗产物.最后以二氯甲烷/甲醇($V_{\text{DCM}}:V_{\text{MeOH}}=20:1$)为洗脱剂经柱色谱分离纯化得到芳基噻蒎盐化合物 **1a~1w**.

1.2.2 三苯并九元硫醚化合物的合成 在氩气环境下,向 15 mL 耐压管中依次加入 0.4 mmol Cs_2CO_3 、0.6 mmol 苯甲酸酐、0.2 mmol 底物 **1a~1w** 和 2 mL DMSO 溶剂,在 120 °C 下搅拌反应 12 h.待反应结束后,用饱和氯化铵水溶液和二氯甲烷萃取,收集有机相,用无水硫酸钠干燥,经减压浓缩得到粗产物.

最后以纯石油醚为洗脱剂经硅胶色谱分离纯化得到三苯并九元硫醚化合物 **2a~2w**。

2 结果与讨论

2.1 反应条件优化

以化合物 **1a** 为模板底物对反应条件进行筛选(表1)。首先,考察碱对反应的影响,发现当以碳酸铯(Cs_2CO_3)为碱时,反应产率可达最佳(表1中 Entries 1~4)。对溶剂的筛选结果表明,当溶剂是二甲基亚砜(DMSO)时,反应效果最佳(表1中 Entries 5~7)。在上述条件下进一步对反应体系中的添加剂进行筛选,包括邻苯二甲酸酐、特戊酸酐、乙酸酐、三氟甲烷磺酸酐、三氟乙酸酐与苯甲酸(表1中 Entries 8~13),实验结果表明,当苯甲酸酐作为添加剂时反应效率最高。考察温度对反应的影响发现,更低($100\text{ }^\circ\text{C}$)或者更高温度($140\text{ }^\circ\text{C}$)会导致目标产物产率一定程度的下降(表1中 Entries 14和15)。此外,空气环境也会导致产物的产率有所下降(表1中 Entry 16)。最后,将反应体系中添加剂的量减少至 0.2 mmol ,产率也在一定程度上有所降低,目标产物产率仅有 74% (表1中 Entry 17)。基于上述条件的筛选结果,最终确定反应的最佳条件为:氩气环境下,以碳酸铯为碱,苯甲酸酐为添加剂,二甲基亚砜为溶剂,在 $120\text{ }^\circ\text{C}$ 反应 12 h 。

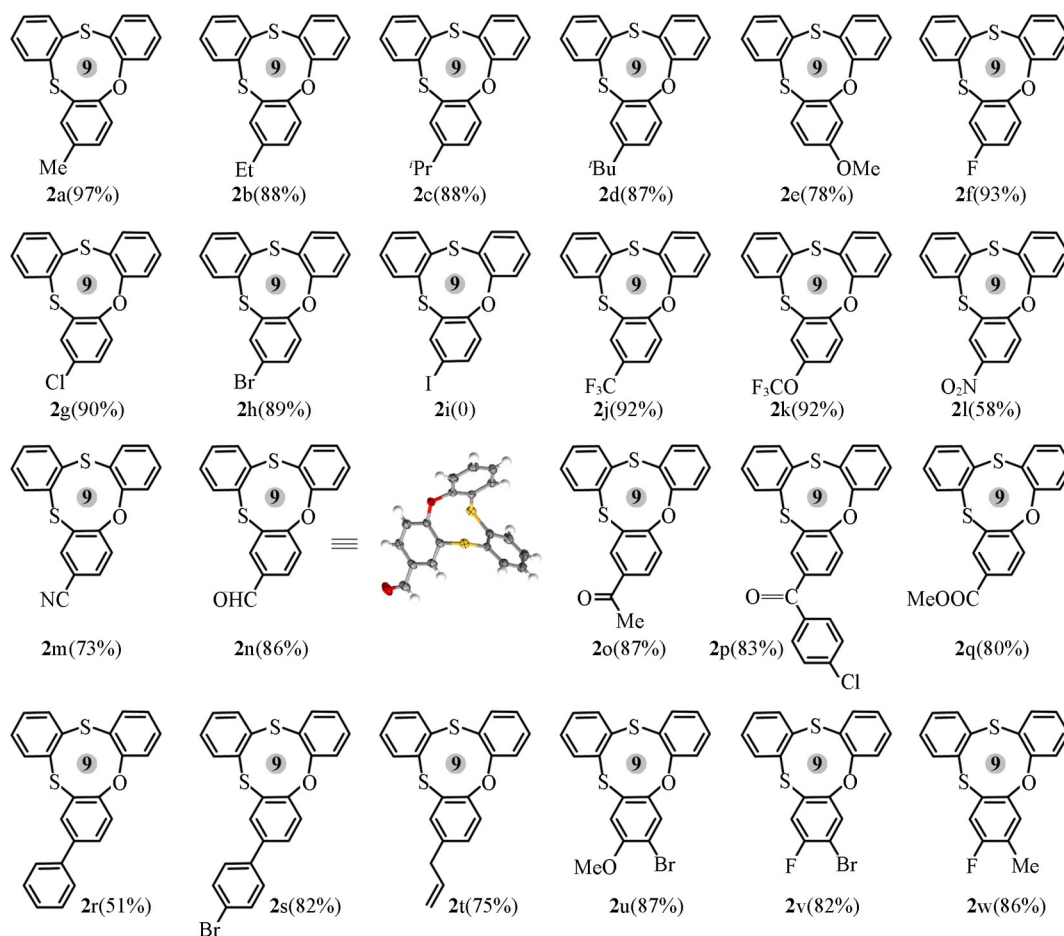
Table 1 Optimization of reaction conditions^a

Entry	Base	Solvent	Additive	Yield ^b (%)
1	K_2CO_3	DMSO	Bz_2O	87
2	Na_2CO_3	DMSO	Bz_2O	90
3	Cs_2CO_3	DMSO	Bz_2O	97
4	DBU	DMSO	Bz_2O	51
5	Cs_2CO_3	THF	Bz_2O	71
6	Cs_2CO_3	Toluene	Bz_2O	81
7	Cs_2CO_3	DMF	Bz_2O	75
8	Cs_2CO_3	DMSO	PA	80
9	Cs_2CO_3	DMSO	Piv_2O	96
10	Cs_2CO_3	DMSO	Ac_2O	93
11	Cs_2CO_3	DMSO	TF_2O	95
12	Cs_2CO_3	DMSO	TFAA	51
13	Cs_2CO_3	DMSO	Benzoic acid	72
14	Cs_2CO_3	DMSO	Bz_2O	87
15 ^c	Cs_2CO_3	DMSO	Bz_2O	90
16 ^d	Cs_2CO_3	DMSO	Bz_2O	79
17 ^e	Cs_2CO_3	DMSO	Bz_2O	74

a. Reaction conditions: 0.2 mmol compound **1a**, 0.4 mmol base, 0.6 mmol additive, 2 mL solvent under Ar atmosphere at $120\text{ }^\circ\text{C}$ for 12 h ; b. isolated yields; c. reaction temperature is $140\text{ }^\circ\text{C}$; d. under air atmosphere; e. additive amount is 0.2 mmol .

2.2 底物拓展与化合物的表征

在确定了最佳反应条件后,对含有不同取代基的底物进行了普适性考察(Scheme 2)。结果显示,无论芳基噻蒽盐上的取代基为富电子还是缺电子基团,均能以良好至优异的产率得到目标产物。首先,在对位上直接引入 $-\text{Me}$, $-\text{Et}$, $-\text{Pr}$ 和 $-\text{Bu}$ 等给电子性的烷基基团时,均以良好的产率($87\%\sim 97\%$)获得相应的目标产物 **2a~2d**。在底物间位上引入甲氧基,该反应同样能够以 78% 的收率得到目标产物 **2e**。随后,考察反应对吸电子基团的耐受性,在对位引入 $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{CF}_3$ 和 $-\text{OCF}_3$,反应均能以优异的产率($89\%\sim 93\%$)得到目标产物 **2f~2k**。然而,高活性的 $-\text{I}$ 取代化合物并未观察到期望的目标产物 **2i**,反应均以原料的形式留在了反应体系中。该反应还对一系列亲电性官能团表现出良好的耐受性,例如硝基(**2l**)、氰基(**2m**)、醛基(**2n**)、酮(**2o**, **2p**)与酯基(**2q**)等基团,反应产率为 $58\%\sim 80\%$ 。不同电性的芳基与烯基基团也能够有效被体系兼容,获得产物 **2r~2t**。此外,三取代噻蒽盐底物同样可以成功生成双取代的目标产物(**2u~2w**),收率为 $82\%\sim 87\%$,证明了位阻型底物也可以参与到反应体系中。利用X射线单晶衍射确认了化合物 **2n** 的结构。



Scheme 2 Substrate scope of synthesizing thioethers

化合物 2a~2w 的性状、产率、熔点和质谱数据列于表 2，核磁共振波谱表征数据 (^1H NMR 和 ^{13}C NMR) 列于表 3。化合物的核磁共振谱图见本文支持信息图 S1~S52。

Table 2 Appearance, yields, melting points(m. p.) and HRMS data of compounds 2a—2w

Compd.	Appearance	Yield (%)	m. p./ $^{\circ}\text{C}$	HRMS, m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (calcd.)
2a	White solid	97	105—107	322.0486(322.0487)
2b	White solid	88	88—90	336.0643(336.0648)
2c	White solid	88	95—98	350.0799(350.0810)
2d	White solid	87	107—109	364.0956(364.0949)
2e	White solid	78	122—123	338.0439(338.0435)
2f	White solid	93	100—101	326.0235(326.0225)
2g	White solid	90	113—114	341.9940(341.9938)
2h	White solid	89	135—136	385.9435(385.9440)
2i	—	0	—	—
2j	White solid	92	96—98	392.0153(392.0162)
2k	Yellow solid	92	166—169	353.0180(353.0171)
2l	White solid	58	168—172	333.0282(333.0290)
2m	White solid	73	155—158	336.0279(336.0284)
2n	White solid	86	126—128	350.0435(350.0448)
2o	White solid	87	130—132	446.0202(446.0197)
2p	White solid	83	136—139	366.0384(366.0394)
2q	White solid	80	274—275	352.0230(352.0228)
2r	White solid	51	149—152	386.0467(386.0463)
2s	White solid	82	173—175	461.9748(461.9756)
2t	White solid	75	108—110	348.0643(348.0638)

Continued

Compd.	Appearance	Yield(%)	m. p./°C	HRMS, m/z [M+H] ⁺ (calcd.)
2u	White solid	87	155—158	415.9540(415.9535)
2v	White solid	82	141—143	403.9340(403.9344)
2w	White solid	86	139—142	340.0396(340.0392)
2h'	White solid	57	83—86	423.0753(423.0756)
2n'	White solid	73	143—145	334.0482(334.0486)
2x	White solid	36	156—159	484.1527(484.1531)
5a	White solid	83	85—87	290.0760(290.0765)
5b	White solid	75	96—98	304.0552(304.0558)

Table 3 ¹H NMR and ¹³C NMR data of compounds 2a—2w^a

Compd.	¹ H NMR(400 MHz), δ	¹³ C NMR(100 MHz), δ
2a	7.52—7.47(m, 2H), 7.42(d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.26—7.20(m, 2H), 7.20—7.14(m, 2H), 7.09—7.00(m, 3H), 6.93(d, $J=8.2$ Hz, 1H), 2.30(s, 3H)	157.7, 155.3, 138.2, 138.2, 135.0, 134.8, 133.8, 133.6, 130.3, 129.6, 128.9, 128.9, 127.2, 126.7, 125.0, 122.2, 121.9, 21.2
2b	7.59—7.50(m, 2H), 7.47(t, $J=6.5$ Hz, 1H), 7.31(d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.25(t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.22—7.16(m, 2H), 7.13—7.04(m, 3H), 7.00(t, $J=6.8$ Hz, 1H), 2.63(q, $J=7.6$, 6.8 Hz, 2H), 1.26(t, $J=6.6$ Hz, 3H)	157.5, 155.3, 141.1, 138.1, 138.1, 134.9, 134.9, 133.3, 132.4, 129.5, 128.9, 128.9, 127.5, 126.9, 125.0, 122.3, 121.9, 28.5, 15.9
2c	7.56—7.48(m, 2H), 7.45(d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.29(d, $J=3.1$ Hz, 1H), 7.28—7.16(m, 3H), 7.14—7.03(m, 3H), 6.97(d, $J=8.3$ Hz, 1H), 2.96—2.81(m, 1H), 1.25(d, $J=6.9$ Hz, 6H)	157.5, 155.3, 145.8, 138.2, 138.1, 135.1, 135.0, 133.2, 131.0, 129.4, 129.0, 129.0, 127.9, 127.4, 127.2, 125.0, 122.4, 122.0, 33.9, 24.5
2d	7.50(q, $J=4.6$ Hz, 2H), 7.44(d, $J=6.5$ Hz, 2H), 7.24—7.19(m, 2H), 7.19—7.14(m, 2H), 7.10—7.01(m, 2H), 6.95(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 1.30(s, 9H)	157.5, 155.0, 148.2, 138.2, 138.1, 135.1, 135.0, 133.0, 129.8, 129.4, 129.0, 129.0, 128.2, 127.1, 126.4, 125.0, 122.5, 121.7, 35.0, 31.9
2e	7.5—7.4(m, 1H), 7.4(d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.3(d, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.3—7.2(m, 3H), 7.2—7.1(m, 2H), 7.0(d, $J=7.7$ Hz, 2H), 6.7(s, 1H), 6.6(d, $J=8.6$ Hz, H), 3.8(s, 3H)	138.6, 138.5, 137.7, 137.1, 136.5, 135.4, 135.2, 134.1, 133.8, 130.3, 128.6, 128.5, 125.1, 125.0, 121.0, 111.3, 110.1, 107.2, 55.6
2f	7.54—7.48(m, 2H), 7.46(d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.25—7.13(m, 4H), 7.09(t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.03(d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.01—6.96(m, 1H), 6.91(t, $J=8.2$ Hz, 1H)	160.4, 157.9, 157.3, 153.4(d, $J=3.1$ Hz), 138.1, 137.3, 135.2, 134.8, 133.5, 129.6, 129.3, 129.1, 127.6, 125.3, 123.0(d, $J=8.6$ Hz), 122.3, 119.2(d, $J=24.4$ Hz), 115.9(d, $J=23.0$ Hz)
2g	7.51—7.44(m, 2H), 7.41(d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.38(s, 1H), 7.24(t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.21—7.14(m, 3H), 7.07(t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.03(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.94(d, $J=8.6$ Hz, 1H)	157.3, 156.1, 138.1, 137.4, 135.3, 134.7, 134.2, 130.0, 129.7, 129.5, 129.3, 129.1, 128.3, 126.9, 125.5, 122.9, 122.1
2h	7.51(s, 1H), 7.50—7.44(m, 2H), 7.40(d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.30(d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.23(d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.21—7.15(m, 2H), 7.07(t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.02(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.88(d, $J=8.6$ Hz, 1H)	157.5, 156.8, 138.3, 137.6, 135.9, 135.3, 134.8, 134.4, 132.5, 130.0, 129.3, 129.1, 128.7, 126.9, 125.5, 123.4, 122.1, 117.2
2j	7.52—7.47(m, 2H), 7.44(d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.30—7.23(m, 2H), 7.23—7.17(m, 2H), 7.12—7.03(m, 3H), 7.00(d, $J=8.8$ Hz, 1H)	157.3, 155.7, 145.4, 138.1, 137.3, 135.5, 134.6, 134.0, 129.9, 129.4, 129.2, 128.7, 127.6, 125.6, 125.4, 122.8, 122.4, 122.2(q, $J=257.3$ Hz), 121.9
2k	7.53—7.47(m, 2H), 7.45(d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.32—7.23(m, 2H), 7.23—7.17(m, 2H), 7.13—7.03(m, 3H), 7.01(d, $J=8.8$ Hz, 1H)	157.3, 155.7, 145.4, 138.1, 137.2, 135.5, 134.0, 129.9, 129. (d, $J=18.9$ Hz), 128.7, 127.6, 125.6, 125.3, 122.7, 122.3, 121.8, 120.9(q, $J=257.5$ Hz)
2l	8.25(d, $J=2.8$ Hz, 1H), 8.11(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.54—7.45(m, 2H), 7.40(d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.36(t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.25—7.19(m, 2H), 7.13(t, $J=9.1$ Hz, 3H)	162.8, 157.5, 144.1, 138.0, 137.2, 136.2, 135.8, 134.1, 131.1, 130.7, 129.5, 129.3, 126.5, 125.5, 125.2, 125.0, 121.6, 121.3
2m	7.64(s, 1H), 7.51(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.50—7.44(m, 2H), 7.40(d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.34(t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.24—7.18(m, 2H), 7.15—7.06(m, 3H)	161.3, 157.5, 138.1, 136.1, 135.7, 134.1, 133.7, 131.0, 129.4, 129.2, 126.3, 125.7, 125.2, 121.9, 121.7, 118.6, 108.4

Continued

Compd.	¹ H NMR(400 MHz), δ	¹³ C NMR(100 MHz), δ
2n	9.86(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.78(d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.53—7.44(m, 2H), 7.39(d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.37—7.30(m, 1H), 7.21—7.08(m, 5H)	190.7, 162.7, 157.7, 138.0, 137.7, 137.4, 135.9, 135.5, 134.1, 133.2, 131.3, 130.9, 129.1, 129.1, 126.1, 125.2, 124.9, 121.7, 121.6
2o	7.96(s, 1H), 7.80(d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 7.50—7.39(m, 2H), 7.36(d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.26(t, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 7.16—7.09(m, 2H), 7.06(d, <i>J</i> =7.6 Hz, 3H), 2.49(s, 3H)	196.6, 161.4, 157.5, 137.8, 137.7, 135.4, 135.3, 135.2, 134.1, 133.7, 130.5, 130.2, 129.0, 128.9, 125.8, 125.7, 124.9, 121.7, 121.2, 26.9
2p	7.83(s, 1H), 7.74—7.62(m, 3H), 7.51—7.45(m, 2H), 7.41(d, <i>J</i> =8.5 Hz, 3H), 7.32(t, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.22—7.16(m, 2H), 7.12(d, <i>J</i> =8.3 Hz, 3H)	193.9, 161.3, 157.6, 139.3, 138.0, 137.8, 137.0, 136.2, 135.5, 135.4, 134.3, 133.5, 131.9, 131.8, 130.6, 129.1, 129.0, 129.0, 125.9, 125.6, 124.9, 121.7, 121.2
2q	8.08(s, 1H), 7.93(d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 7.53—7.43(m, 2H), 7.39(d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.30(t, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.18(d, <i>J</i> =4.6 Hz, 2H), 7.08(t, <i>J</i> =7.3 Hz, 3H), 3.87(s, 3H)	166.4, 161.5, 157.6, 138.0, 137.8, 136.6, 135.4, 135.3, 134.4, 131.5, 130.5, 129.0, 126.7, 125.8, 125.6, 124.8, 121.7, 121.2, 52.7
2r	7.6(s, 1H), 7.6—7.4(m, 8H), 7.3(t, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 7.2(d, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H), 7.2—7.1(m, 2H), 7.1(t, <i>J</i> =7.5 Hz, 3H)	157.7, 157.0, 140.3, 138.2, 138.1, 135.1, 135.0, 134.0, 132.3, 129.9, 129.4, 129.0, 128.3, 128.0, 127.5, 127.1, 125.3, 122.3, 122.2
2s	7.56(s, 1H), 7.53—7.44(m, 4H), 7.40(d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 7.36(d, <i>J</i> =8.5 Hz, 3H), 7.25—7.21(m, 1H), 7.19—7.12(m, 2H), 7.05(d, <i>J</i> =8.3 Hz, 3H)	157.6, 157.2, 139.1, 138.2, 138.0, 136.9, 135.3, 134.7, 134.2, 132.5, 131.9, 129.9, 129.1, 129.0, 128.1, 127.2, 127.1, 125.4, 122.3, 122.2
2t	7.5—7.5(m, 2H), 7.4(d, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H), 7.3—7.2(m, 2H), 7.2—7.1(m, 2H), 7.1—7.0(m, 3H), 7.0(d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 6.1—5.9(m, 1H), 5.1(s, 1H), 5.1(d, <i>J</i> =5.4 Hz, 1H), 3.3(d, <i>J</i> =6.7 Hz, 2H)	157.6, 155.8, 138.2, 138.1, 137.5, 137.0, 135.1, 134.9, 133.5, 133.2, 129.7, 129.6, 129.0, 128.9, 127.5, 127.1, 125.1, 122.3, 122.0, 116.8, 39.8
2u	7.51—7.46(m, 2H), 7.43—7.39(m, 1H), 7.34—7.28(m, 2H), 7.20—7.12(m, 2H), 7.06(t, <i>J</i> =7.3 Hz, 2H), 6.69(s, 1H), 3.89(s, 3H)	159.1, 158.2, 157.9, 140.2, 138.6, 137.8, 136.2, 135.2, 134.0, 130.8, 128.8, 128.7, 125.4, 122.9, 120.8, 114.6, 106.5, 105.1, 57.0
2v	7.50—7.41(m, 3H), 7.29—7.23(m, 1H), 7.22—7.14(m, 4H), 7.09(t, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.03(d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H)	157.2, 157.1, 154.6, 153.5(d, <i>J</i> =3.1 Hz), 138.0, 137.0, 135.7, 134.4, 134.2, 130.1, 129.4(d, <i>J</i> =19.7 Hz), 128.0(d, <i>J</i> =6.7 Hz), 127.5, 126.2, 125.8, 122.3, 119.5(d, <i>J</i> =25.0 Hz), 108.5(d, <i>J</i> =22.7 Hz)
2w	7.53—7.44(m, 2H), 7.41(d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 7.28—7.22(m, 1H), 7.21—7.14(m, 2H), 7.10—6.98(m, 3H), 6.87(d, <i>J</i> =6.8 Hz, 1H), 2.23(s, 3H)	159.1, 157.6, 156.6, 153.4(d, <i>J</i> =2.9 Hz), 138.2, 137.6, 135.1, 134.8, 133.8, 129.8, 129.0(d, <i>J</i> =11.4 Hz), 126.7(d, <i>J</i> =18.9 Hz), 126.7, 125.1, 125.0(d, <i>J</i> =8.2 Hz), 124.3(d, <i>J</i> =5.5 Hz), 122.0, 119.6(d, <i>J</i> =24.9 Hz), 15.1(d, <i>J</i> =3.0 Hz)
2h'	7.7(d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.5(d, <i>J</i> =8.4 Hz, 4H), 7.5(d, <i>J</i> =7.9 Hz, 2H), 7.4—7.3(m, 1H), 7.3(d, <i>J</i> =3.2 Hz, 2H), 7.2—7.1(m, 7H), 6.7(s, 1H)	157.8, 155.9, 138.4, 137.9, 136.6, 136.6, 135.4, 134.7, 134.5, 130.1, 129.9, 129.3, 129.1, 128.4, 128.1, 127.1, 125.5, 125.4, 123.1, 122.7, 122.3, 121.8, 121.1, 110.9, 104.4
2n'	7.6—7.5(m, 2H), 7.5(s, 1H), 7.4(d, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H), 7.3—7.2(m, 2H), 7.2—7.2(m, 2H), 7.1—7.0(m, 2H), 7.0(d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 6.7—6.5(m, 1H), 5.7(d, <i>J</i> =17.6 Hz, 1H), 5.2(d, <i>J</i> =10.9 Hz, 1H)	157.6, 157.2, 138.2, 138.0, 135.9, 135.1, 134.9, 134.8, 134.0, 131.6, 129.8, 129.0, 127.4, 126.9, 126.8, 125.2, 122.1, 122.0, 114.5
2x	7.5—7.4(m, 2H), 7.4(d, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H), 7.2(d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 7.2—7.1(m, 2H), 7.1—7.0(m, 2H), 6.8(s, 1H), 5.6(s, 1H), 2.8(d, <i>J</i> =5.0 Hz, 2H), 2.4—2.2(m, 3H), 2.2—2.0(m, 1H), 1.9(d, <i>J</i> =11.8 Hz, 2H), 1.8(td, <i>J</i> =11.2, 6.3 Hz, 1H), 1.7—1.5(m, 4H), 1.4(q, <i>J</i> =11.8, 10.5 Hz, 1H), 1.3(s, 1H), 1.0(s, 3H)	159.8, 157.8, 155.6, 138.7, 138.4, 138.2, 137.0, 135.1, 134.8, 133.8, 130.5, 129.7, 128.9, 128.8, 127.0, 125.6, 123.0, 122.1, 122.0, 115.0, 53.3, 46.4, 44.2, 36.9, 33.2, 29.5, 28.9, 27.1, 26.2, 15.3

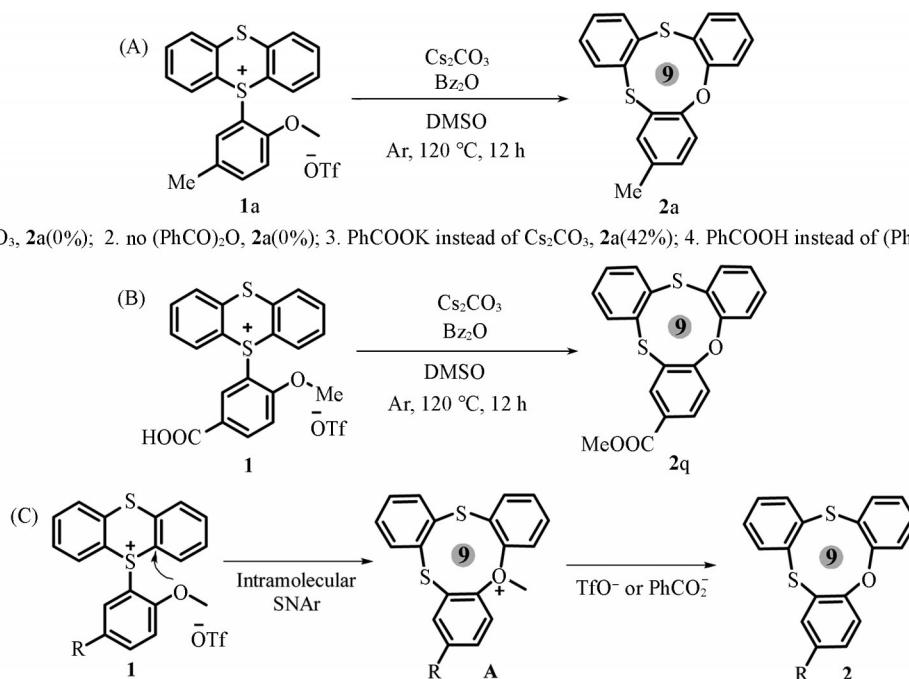
Continued

Compd.	¹ H NMR(400 MHz), δ	¹³ C NMR(100 MHz), δ
5a	7.8(d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.5(d, <i>J</i> =6.7 Hz, 2H), 7.4(t, <i>J</i> =6.7 Hz, 3H), 7.3(t, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 7.2(s, 1H), 7.2—7.1(m, 2H), 7.0(d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 2.3(s, 3H)	154.6, 152.6, 145.8, 137.5, 136.8, 134.6, 131.7, 130.9, 130.5, 130.3, 129.6, 129.0, 128.8, 128.6, 127.5, 125.4, 123.1, 121.8, 21.1
5b	9.9(s, 1H), 8.0(s, 1H), 7.8(d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 7.8(d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.6(d, <i>J</i> =6.3 Hz, 2H), 7.4(d, <i>J</i> =7.4 Hz, 3H), 7.4(d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.3(t, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 7.1(d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H)	191.0, 161.3, 151.5, 145.5, 137.2, 136.9, 134.0, 133.3, 131.3, 130.7, 129.9, 129.8, 129.3, 129.2, 128.9, 128.8, 126.2, 124.2, 121.7

* Characterization using deuterated chloroform as solvent for ¹H NMR and ¹³C NMR.

2.3 反应机理探究

为了探究该反应的反应机理,进行了相关的控制实验.首先以化合物 **1a** 为反应底物,发现在不加碳酸铯或苯甲酸酐的对照条件,均无目标产物 **2a** 生成;用苯甲酸钾替换碳酸铯能够以中等收率获得产物;用苯甲酸代替苯甲酸酐能够以 69% 的产率得到目标产物 [Scheme 3(A)].结合上述系列对照实验,猜测可能是反应体系中原位产生的苯甲酸盐对反应起到了促进作用.在底物拓展过程中发现,当底物为羧基取代的芳基噻蒎盐时,并没有得到相应的羧基产物,而是生成了原位甲酯化的产物 **2q** [Scheme 3(B)],揭示了反应过程中甲氧基 C—O 键的原位断裂是机理过程中的重要一环.综上所述,本研究提出了以下可能的机理 [Scheme 3(C)].首先,发生分子内的芳环亲核取代;随后,富电子的氧原子进攻 C—S 中缺电子的碳,导致 C—S 键断裂得到中间体 A;最后,在 TfO⁻ 或 PhCO₂⁻ 亲核试剂作用下脱掉甲基单元,得到目标产物 **2**.

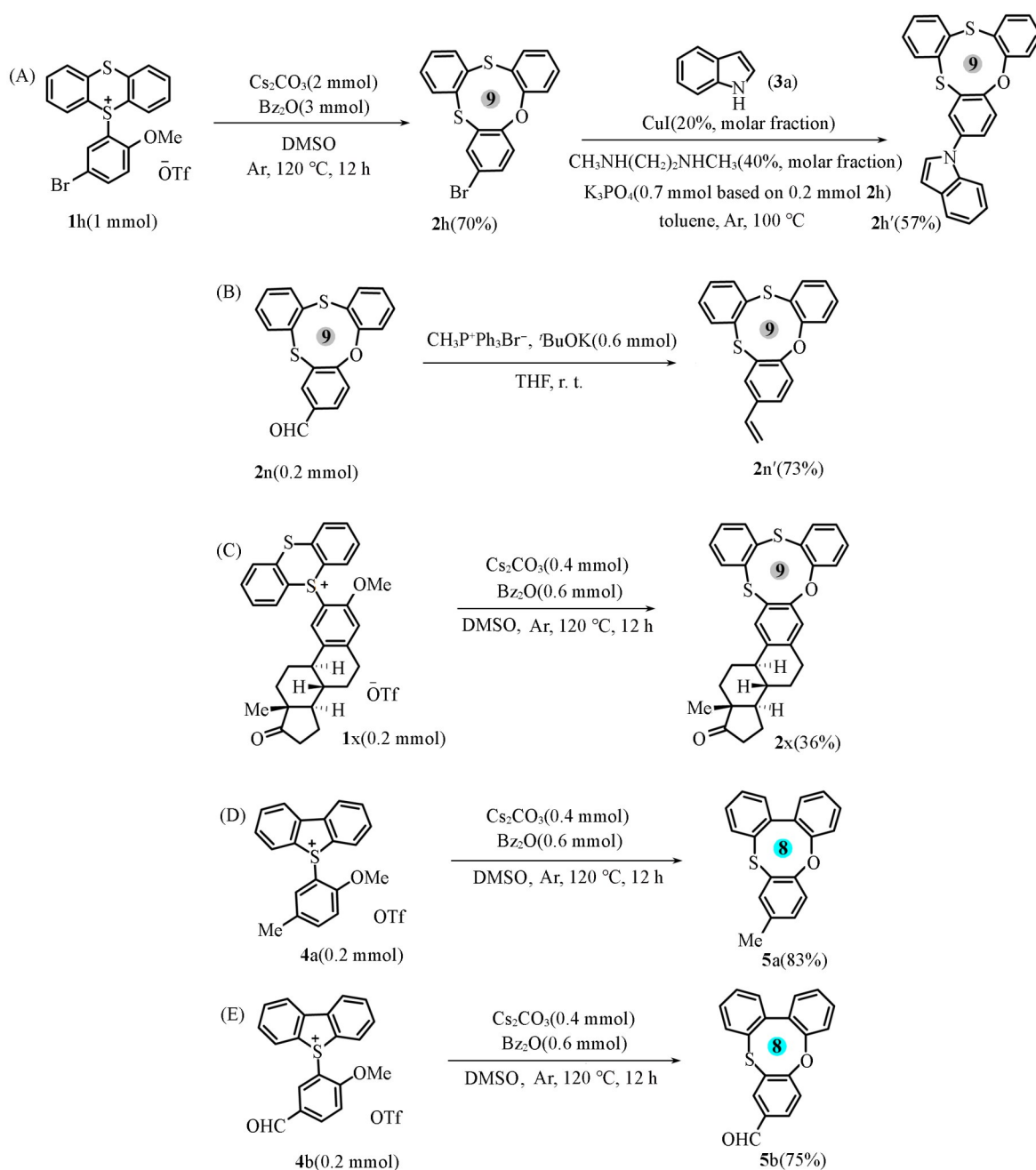


Scheme 3 Mechanism for the preparation of compound **2**

2.4 衍生化与合成应用考察

最后,为了进一步考察反应的应用性,先后考察了相应的放大与衍生化反应 [Scheme 4(A)].实验结果表明,将化合物 **1h** 放大到 1 mmol 反应规模,得到目标产物 **2h** 的反应收率依然可观.衍生化方面,在碘化亚铜与 *N,N*-二甲基乙二胺的催化体系下,目标产物 **2h** 能够与呋啉分子 **3a** 进一步发生 Ullman 偶联构建 C—N 单元,反应以 57% 的产率生成化合物 **2h'**;在叔丁醇钾的作用下,化合物 **2n** 可以与甲基三苯基溴化磷发生 Wittig 反应成功构建 C=C 键,得到烯基化合物 **2n'**,反应产率为 73% [Scheme 4(B)];生物活性分子雌酮修饰的芳基噻蒎盐底物 **1x** 同样能够发生目标反应 [Scheme 4(C)],

以36%的产率成功获得相应的苯并硫醚分子2x. 上述实验结果表明, 该反应体系具有良好的进一步功能化研究意义, 为后续进行结构修饰提供了可能, 同时也为复杂活性分子的结构修饰提供了新的策略. 除了制备九元硫醚, 该合成策略同样能够用于制备苯并八元硫醚环. 如方案[Scheme 4(D)和(E)]所示, 以苯并噻吩盐4a和4b为原料, 在标准条件下能够分别以83%和75%的产率合成相应的苯并八元硫醚5a和5b化合物. 此类底物的可兼容性进一步证实了该合成方法的多功能性, 为多元硫醚化合物的合成提供了新思路.



Scheme 4 Further transformation of this developed protocol

3 结 论

以邻甲氧基取代的芳基噻吩盐为原料, 通过分子内的芳基亲核取代反应与C—O/C—S键原位断裂, 实现了芳基噻吩盐骨架的重组扩环, 高效合成了23种结构新颖的三苯并中环硫醚分子. 在该反应

体系中,目标产物产率高且能够兼容一系列官能团.该反应不仅拓宽了芳基噻蒎盐试剂的有机转化类型,而且为九元和八元苯并硫杂醚类化合物的合成提供了可靠方法.

支持信息见 <http://www.cjcu.jlu.edu.cn/CN/10.7503/cjcu20240538>.

参 考 文 献

- [1] Lovely A. E., Wenzel T. J., *Org. Lett.*, **2006**, 8(13), 2823—2826
- [2] Cheng X. K., Hou X., Tian H., Zhang M. L., Wei H., Zhao Z., *Chem. J. Chinese Universities*, **2019**, 40(9), 1881—1887(程衍锬, 侯雪, 田欢, 张梦龙, 魏昊, 赵卓. 高等学校化学学报, **2019**, 40(9), 1881—1887)
- [3] Tian H., Zhang M. L., Wang L. S., Tong B. H., Zhao Z., *Chem. J. Chinese Universities*, **2018**, 39(6), 1191—1196(田欢, 张梦龙, 王莉莎, 童碧海, 赵卓. 高等学校化学学报, **2018**, 39(6), 1191—1196)
- [4] Zhang Y. J., He Z. F., Li G. W., *Chem. J. Chinese Universities*, **2010**, 31(7), 1456—1460(张瑀健, 何振峰, 李国文. 高等学校化学学报, **2010**, 31(7), 1456—1460)
- [5] Wang P., Lin J. W., Guo Z., Mao L. L., *Chem. Mater.*, **2024**, 36(21), 10651—10660
- [6] Xu Z. H., Liao W. L., Liu D. Y., *Chemical World*, **2006**, 47(7), 417—419(许招会, 廖维林, 刘德永. 化学世界, **2006**, 47(7), 417—419)
- [7] Chen Z. X., Jiang Y. W., Zhang L., Guo Y. L., Ma D. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, 141(8), 3541—3549
- [8] Wang L., Liu M., Jiang M., Wan L., Li W., Cheng D., Chen F., *Chem. Eur. J.*, **2022**, 28(45), e202201420
- [9] Luo C. S., Alegre-Requena J. V., Sujansky S. J., Pajk S. P., Gallegos L. C., Paton R. S., Bandar J. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **2022**, 144(22), 9586—9596
- [10] Berger F., Plutschack M. B., Riegger J., Yu W. W., Speicher S., Ho M., Frank N., Ritter T., *Nature*, **2019**, 567(7747), 223—228
- [11] Engl P. S., Häring A. P., Berger F., Berger G., Pérez-Bitrián A., Ritter T., *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, 141(34), 13346—13351
- [12] Li J. K., Chen J. T., Sang R. C., Ham W. S., Plutschack M. B., Berger F., Chhabra S., Schnegg A., Genicot C., Ritte T., *Nat. Chem.*, **2020**, 12(1), 56—62
- [13] Aukland M. H., Šiaučiulis M., West A., Perry G. J. P., Procter D. J., *Nat. Catal.*, **2020**, 3(2), 163—169
- [14] Chen C., Wang Z. J., Lu H. J., Zhao Y., Shi Z. Z., *Nat. Commun.*, **2021**, 12(1), 4526
- [15] Liu Y. W., Wang M. M., Zhang Y. Q., Xu H., Dai H. X., *Org. Lett.*, **2023**, 25(29), 5406—5410
- [16] Xu H., Li X. F., Wang Y. F., Song X. Y., Shi Y. J., Lv J., Yang D. S., *Org. Lett.*, **2024**, 26(9), 1845—1850
- [17] Cai Y., Roy T. K., Zähringer T. J. B., Lansbergen B., Kerzig C., Ritter T., *J. Am. Chem. Soc.*, **2024**, 146(44), 30474—30482
- [18] Gan Z. Y., Chen J. J., Wang H., Xue Z. Y., Chen Z. Y., Zhang Y. Q., Wang L. F., Zi H., Liu S. Y., Shi L., Jin Y. H., *Org. Lett.*, **2024**, 26(36), 7751—7756
- [19] Nayak S., Ackerman-Biegasiewicz L. K. G., *Nat. Catal.*, **2024**, 7(8), 855—856
- [20] Zhang J. J., Wang L. C., Bao Z. P., Wu X. F., *Chem. Sci.*, **2023**, 14(28), 7637—7641
- [21] Peng B. Y., Dai L. C., Liu R. Z., *Org. Lett.*, **2023**, 25(15), 2606—2610
- [22] Giri R., Zhilin E., Kissling M., Patra S., Fernandes A. J., Katayev D., *J. Am. Chem. Soc.*, **2024**, 146(46), 31547—31559
- [23] Chen C., Zhang X. X., Wang Z. Y., Ni C. J., Zhu B. L., *Org. Chem. Front.*, **2024**, 11(12), 3333—3340
- [24] Meng H., Liu M. S., Shu W., *Chem. Sci.*, **2022**, 13(46), 13690—13707
- [25] Liu M. S., Du H. W., Meng H., Xie Y., Shu W., *Nat. Commun.*, **2024**, 15(1), 529
- [26] Nan J., Xiao H. Y., Ma Y. M., Fan L. X., Wang J., *Org. Lett.*, **2024**, 26(16), 3332—3337

(Ed.: L, V, K, M)