S-苯并噻吩盐的合成方法及其反应的研究进展

张变香* 常 姣 杨 祺 吴 群

(山西大学化学化工学院 太原 030006)

摘要 综述了近年来合成苯并噻吩盐的多种方法, 讨论了其存在的优缺点, 并详细介绍了 S-苯基苯并噻吩盐的[4+2] Diels-Alder 反应、加热反应、光解反应以及开环反应, 并对其发展前景做出了展望。

关键词 S-苯并噻吩盐; 加热反应; 光解反应; 开环反应; [4+2] Diels-Alder 反应

Progress in Synthesis and Reaction of S-Benzothiophenium Salts

Zhang, Bianxiang* Chang, Jiao Yang, Qi Wu, Qun

(School of Chemistry and Chemical Engineering, Shanxi University, Taiyuan 030006, China)

Abstract The synthetic methods of S-benzothiophenium salts is reviewed and the advantages and disadvantages of various methods are discussed. The [4 + 2] Diels-Alder reaction, thermolysis, photolysis, ring-opening reaction of S-phenylbenzothiophenium salts are introduced in details. And the development of the chemistry and applications of S-phenylbenzothiophenium salts is also prospected.

Keywords S-benzothiophene salt; [4 + 2] Diels-Alder reaction; thermolysis; photolysis; ring-opening reaction

苯并噻吩及其衍生物是自然界中存在的含硫杂原子的环状化合物之一, 不仅是重要的有机合成中间体, 而且作为医药、农药、功能性材料等的基本骨架被广泛利用^[1~3]。苯并噻吩通常指苯并[*b*]噻吩, 许多含有苯并噻吩结构的化合物都具有消炎镇痛的作用, 而且在医药合成上带有噻吩环的抗生素比苯基同系物具有更好的疗效^[4~9]。苯并噻吩常用来合成一些目标产物的中间体, 但因其特殊芳香性结构, 反应的转化率较低^[10]。当噻吩环上的硫原子被氧化后, 其反应活性明显提高, 可以作为双烯体系有效地进行[4+2]环加成反应^[11,12]。苯并噻吩及其衍生物的研究在我国还处在起步阶段, 相关试剂及药物价格比较昂贵, 对其化合物的合成及其性质进行讨论、研究具有十分重要的意义。三芳基硫鎓盐是一类重要的有机硫化合物, 它可用作阳离子光引发剂、相转移催化剂、光生酸剂、阳离子荧光探针以及生物传感器等, 在有机合成上硫鎓盐可以进行多种类型的反应^[13~15]。因此, 以苯并噻吩为骨架的硫鎓盐的合成及性质研究受到了广泛关注。本文将结合自己的研究较详

细地介绍苯并噻吩盐的几种合成方法以及其有趣的结构性质和反应特征(Scheme 1)。

Scheme 1

1 苯并噻吩盐的合成

1.1 S-烷基苯并噻吩盐的合成

1969年, Acheson等^[16~20]的研究发现 AgBF_4 是一种对硫进行烷基化的较好催化剂, 在它的作用下, 苯并噻吩及其衍生物与碘代甲烷反应可以得到产率较好的 S-烷基苯并噻吩盐 **1** (Eq. 1)。

* E-mail: zbxtth@sxu.edu.cn

Received October 27, 2011; revised January 10, 2012; published online February 4, 2012.

Project supported by the Shanxi Science and Technology Department (No. 20110321040-02) and the Shanxi Scholarship Council of China (No. 2010-001).

山西省科技攻关项目(No. 20110321040-02)和山西省回国留学人员科研(No. 2010-001)资助项目。

S-烷基苯并噻吩盐在亲核性溶剂中不稳定, 很容易脱去烷基回到苯并噻吩反应底物. 为了更好地研究苯并噻吩盐的化学性质, 稳定的 S—C 键的形成成为研究的热点. 1986 年, Kitamura 等^[21a]利用邻位有芳硫基的取代苯乙烯合成了 *S*-苯基苯并噻吩盐 **2** (Eq. 2). 由于 S—Ph 键较 S—Me 稳定, *S*-苯基苯并噻吩盐在极性溶剂中可以稳定存在, 如甲醇和 DMSO 等, 这为研究苯并噻吩盐的化学性质提供了保障.

在这个反应体系中, *S*-芳基苯并噻吩盐生成的容易程度, 与取代基溶剂的极性有关. R¹ 为芳基 R² 为烷基时, 溶剂的影响效果以 AcOH > CH₂Cl₂ > CCl₄ 的顺序递减, 极性溶液 AcOH 中因存在游离的离子对, 目标产物的产率较高, 有利于分子内环化^[21].

同样, 与以上取代苯乙烯相对应, 1989 年, Kitamura 等^[22]用 2-硫芳基-苯乙炔的分子内环化合成了 *S*-苯基苯并噻吩盐. 在 C≡C 的亲电反应中, 经过了桥架正离子的分子内环化反应, 生成了硫盐 **3** (Scheme 2). 在这个体系中, 反应条件温和, 而且可以通过亲电试剂导入官能性基团. 当 R¹ 为苯基或对甲氧基苯基时, 桥架的中间体由于有硫原子的存在, 容易发生分子内环化生成稳定的苯并噻吩盐.

Scheme 2

在以上两个反应中, 亲电诱导环化合成 *S*-苯基苯并

噻吩盐的反应底物较难合成, 需要多步反应, 产率和原子经济性都不高, 并且还必须满足中间正离子产物能够稳定地存在. 这两种方法不能用于无取代基的 *S*-苯基苯并噻吩盐的合成.

1997 年, Kitamura 等^[23]用苯并噻吩与二苯基高碘盐反应, 成功地合成了在有机合成上被认为是难以合成的无取代 *S*-苯基苯并噻吩盐. 在 1 mol% 醋酸铜催化下, 苯并噻吩与 1.2 equiv. 的二苯基碘三氟甲磺酸盐, 140 °C 下, 反应 30 min 后, 可以得到较高产率的 *S*-苯基苯并噻吩盐 (Eq. 3). 这种方法非常简单实用, 弥补了亲电诱导环化合成 *S*-苯基苯并噻吩盐的不足. 当 C-2 和 C-3 位都有苯基或对甲氧基苯基时, 目标化合物 **5i** 和 **5j** 的产率明显降低, 说明了两个苯基和对甲氧基苯基对硫的苯基化有空间位阻的影响.

铜(II)催化苯并噻吩苯基化反应的可能机理如 Scheme 3 所示. 早年 Beringer^[24]和 Caserio 等^[25]报道了二价铜催化二芳基碘鎓盐的分解反应, 在反应机理中讨论了在甲醇、水等溶剂中 Cu(II)被还原成 Cu(I). 同样, 1983 年 Lockhart 等^[26]报道了 Cu(I)是催化二芳基碘鎓盐分解反应的原因, 2008 年 Phipps 等^[27]详细讨论了 Cu(II)催化吲哚的芳基化反应. 由此, 可以推测在苯并噻吩苯基化反应机理中, 首先 Cu(II)在苯并噻吩的作用下被还原成 Cu(I), 一价铜与二芳基碘鎓盐结合生成 PhCu(III) 中间体, 然后苯基铜(III)中间体进攻硫原子, 生成了 *S*-苯基苯并噻吩盐和有催化活性的 Cu(I).

Scheme 3

2 *S*-苯基苯并噻吩的晶体结构紫外光谱分析

S-苯基苯并噻吩盐(**5a**)的构造和对应的苯并噻吩不同, 由其 X 射线单晶衍射(图 1)测试分析可以得出以下

几点很有趣的特征: (1)三氟甲磺酸根负离子(OTf^-)的氧原子和硫原子的距离小于氧原子和硫原子的范德华半径之和, 存在较强的相互作用力. (2)硫原子周围是四面体结构, 属于 sp^3 杂化, 苯基和苯并噻吩不在同一个平面. (3)与对应苯并噻吩比较, 键长发生了变化, $\text{C}(2)-\text{C}(3)$ 的键长为 $1.308 \text{ \AA}$, 比苯并噻吩的 $\text{C}(2)-\text{C}(3)$ 的键长 ($1.352 \text{ \AA}$) 短^[28], 介于苯乙烯双键 ($1.30 \sim 1.37 \text{ \AA}$) 之间. 由此可知, 硫原子苯基化后, 噻吩环的结构及立体构造发生了较大的变化, 苯并噻吩盐噻吩环的芳香性已经破坏, 它的 $\text{C}(2)-\text{C}(3)$ 键具有了烯键的性质^[19a].

图 1 S-苯基苯并噻吩盐 **5a** 的晶体结构

Figure 1 Crystal structure of S-phenylbenzothiophenium salt **5a**

图 2 S-苯基苯并噻吩盐 **5a** 和苯并噻吩的紫外吸收光谱图

Figure 2 Spectrum of the product **5a** and benzothiophene

另外, 从苯并噻吩、S-苯基苯并噻吩盐 **5a** 的紫外吸收光谱(图 2)可知: 从苯并噻吩到苯并噻吩盐, 其深色位移和增色效应均消失. 这是由于 **5a** 中硫原子上不再存在孤电子对, 即无孤电子对与苯环及噻吩环的双键共轭, 硫原子阻止了其间的共轭作用, 即具有隔离效应, 因而破坏了噻吩环闭合的共轭体系. 另外, 苯并噻吩成盐后, 硫原子上带了部分正电荷, 表现出很强的吸电子

性, 为进行 $[4+2]$ 环化反应提供了有利条件. 由此可判断, 噻吩环上的碳碳双键的活性被提高, 可以明显地表现出烯烃的性质.

3 S-苯基苯并噻吩盐的反应

3.1 与双烯的 $[4+2]$ Diels-Alder 反应

3.1.1 **5a** 与环戊二烯的环加成反应

1999 年, Kitamura 等^[29]第一次报到了 **5a** 与环戊二烯在 CH_2Cl_2 中反应得到产率为 96% 的环加成产物 **6a** (Eq. 4).

从化合物 **6a** 的 NOE 测定结果(图 3)及 X 射线单晶衍射的解析结果(图 4)表明: **6a** 中的苯基是在噻吩环的上面, 环戊二烯组分在噻吩环的下面, **6a** 是内向型 (*endo*) 环加成产物. 即化合物 **5a** 与环戊二烯反应选择性的生成了环加成产物.

图 3 化合物 **6a** 的主要 NOE 相关
Figure 3 NOE relation in the adduct **6a**

图 4 **6a** 的晶体结构

Figure 4 Crystal structure of **6a**

当噻吩环上带有不同取代基时, 反应在 CH_2Cl_2 中没有进行. 当溶剂为 MeCN, 反应温度为 $60\text{ }^\circ\text{C}$ 时, 以较高的产率得到了对应的环化产物(Eq. 5). 化合物 **5** 的 C-2 和 C-3 位上的取代基对环加成反应有阻碍作用, 尤其是 C-2 位的取代基对环加成反应有强的空间位阻效应, 当 C-2 位、C-3 位有苯基取代基时, 没有得到对应的产物.

3.1.2 与 1,3-二苯基异苯并呋喃反应

将环戊二烯替换成 1,3-二苯基异苯并呋喃与 *S*-苯基苯并噻吩盐 **5** 进行反应时, 得到了较高产率的对应的环加成产物 **7a~7c**. 而当噻吩环上有取代基时, 特别是 C-2 位上有苯取代基时, 与硫原子上的苯基相互排斥, 立体阻碍较强, 环加成反应不能够顺利进行(Eq. 6).

3.2 加热反应及其机理

将 *S*-苯基苯并噻吩盐 **5** 在固体状态下, $180\text{ }^\circ\text{C}$ 加热 30 min 后, 经柱色谱分离后得到的产物是硫原子上的苯基发生迁移的取代苯并噻吩^[30]. 无取代基的情况下, *S*-苯基选择性的迁移到 C-2 位; 当 C-2 位上有取代基时, *S*-苯基选择性地迁移到 C-3 位(Eqs. 7, 8).

$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$ 86%
 $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{Me}$ 73%
 $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{Ph}$ 86%

$\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = \text{H}$ 78%
 $\text{R}^1 = \text{Ph}, \text{R}^2 = \text{H}$ 74%

另一方面, 当 C-2 位上有对甲基苯基(Tol)时, 在 $180\text{ }^\circ\text{C}$ 下加热 1 h 后, 得到了 *S*-苯基迁移到 C-3 位的产物 **a** 和 *S*-苯基迁移到 C-2 位、Tol 迁移到 C-3 位的产物 **b**(物质的量比 **a** : **b** = 3 : 1)(Eq. 9).

由以上实验结果可以推测: *S*-苯基苯并噻吩盐的加热分解反应机理如 Scheme 4 所示, 硫原子上的苯基首先进行[1,5]-Ph 迁移, 当 C-2 位、C-3 位无取代时, 迅速发生脱氢反应, 生成稳定的 2-苯基苯并噻吩; 当 C-2 位上有取代基时苯基首先进行一次[1,5]-Ph 迁移到 C-2 位, 生成中间体 **I**. 当两个基团不一致时, 将与 C-2 位原有的取代基发生迁移竞争, 最后生成两种较稳定的迁移产物. 例如, 当 C-2 位有对甲基苯基(Tol)时, 苯基的迁移优先于对甲基苯基, 得到了发生两次[1,5]-Ph 的主产物 **a**.

3.3 光解反应及其机理

与以上加热反应相对应, 将 *S*-苯基苯并噻吩盐在 N_2 保护下 CH_2Cl_2 溶剂中, 用 Hg 灯(100 W)光照 1 h 后, 得到了不同的光解产物^[31] (Eq. 10).

在同样的条件下, 化合物 **5c** 光解成产率为 36%的 **4g** 和 2%的 **4c**, 而化合物 **5b** 的光解反应没有得到苯基迁移的产物, 得到了产率为 66%的单一化合物 **4b** (Eqs. 11, 12).

在 *S*-苯基苯并噻吩盐的加热分解中, Ph—S 键断裂, 苯基发生了选择性的迁移. 在光分解反应中, 不仅有苯基发生迁移的产物, 而且还有随着 Ph—S 的断裂脱苯基化的苯并噻吩产物. 由此可知: 在光解反应中, 与加热分解的情况不同, 没有进行 S—C 键的断裂, 而是发生了 Ph—S 键的均裂, 产生的苯基自由基和苯并噻吩自由基在溶剂效应中进行再结合 (Scheme 5).

3.4 苯并噻吩盐在亲核试剂中发生开环反应

在 *S*-苯并噻吩盐与亲核试剂的反应中, 是否发生取代或者消除反应取决于 C-2 位、C-3 位上的取代基^[32]. **8**

与甲醇钠在室温下反应 12 h 后, 得到了产率为 73%的开环产物 **11**, 在室温下 **9** 和 **10** 不与甲醇钠反应, 当在甲醇中回流 24 h 后, 得到了产率分别为 100%的甲氧基取代的产物 **12** 和 **13**.

当 C-3 位上有苯基, C-2 位上有甲基或丙基取代基时, 苯并噻吩盐与甲醇钠反应没有生成有甲氧基取代的开环产物, 得到了相应的消除产物. 例如化合物 **14** 与甲醇钠在室温下反应 12 h, 得到了产率为 89%的联二烯 **16**, 在相同条件下, 化合物 **15** 与甲醇钠反应得到了产率为 100%的二烯 **17**.

C-3 位无取代基时, 苯并噻吩盐与甲醇钠反应生成了开环产物, 例如化合物 **18**, **19** 和 **5a** 与甲醇钠在室温反应 12 h 后, 得到了产率几乎为 100%的 **20**, **21** 和 **22** 的炔化合物.

由 *S*-苯基苯并噻吩为原料进行[4+2]反应后得到的环状加成产物 **6** 和 **7** 室温下在甲醇钠的醇溶液中较稳定, 当反应温度升高到 50 °C, **6a** 开环生成了产率为 86% 的 **23**. 在同样的条件下, **7a** 开环生成了产率为 96% 的 **24**. 但是有取代基的环状加成产物 **6c** 没有发生开环反应, 可能是多环结构阻碍了亲核试剂甲醇钠的对硫进攻^[29b].

4 结论展望

用醋酸铜作催化剂, 在无溶剂的条件下, 由苯并噻吩与高碘盐反应, 可以一步合成在有机合成上被认为是困难的 *S*-苯并噻吩盐, 为苯并噻吩盐的合成提供了一个非常简便而有效的绿色型方法. 从理论的角度和[4+2] Diels-Alder 反应的实验结果可以证明苯并噻吩成盐以后原有的芳香性发生变化, 噻吩环上的 C=C 双键表现出明显的烯烃的性质, 能够合成系列新型的苯并噻吩衍生物, 不仅为天然化合物以及农药、医药品的合成提供了原料, 而且为新药的开发提供了理论依据. 目前有关苯并[*b*]噻吩盐的实际应用例子较少. 三芳基钨盐可用作阳离子光引发剂、相转移催化剂、光生酸剂、阳离子荧光探针以及生物传感器. 以苯并噻吩为骨架的钨盐在波长为 270~340 nm 之间有较强的紫外吸收, 同时在光照和加热条件下硫原子上的芳基能发生分子内迁移并放出强酸, 有望作为光引发剂在功能性材料、紫外光固化领域得到应用.

References

- [1] Liu, H.; Bolton, J. L.; Thatcher, G. R. *Chem. Res. Toxicol.* **2006**, *19*, 779.
- [2] Li, J.-Y.; Zhou, X.-R.; Zhao, D.-F. *Chemistry* **2005**, *68*, 399 (in Chinese).
(李建源, 周新锐, 赵德丰, 化学通报, **2005**, *68*, 399.)
- [3] (a) Iwasaki, T.; Kohinata, Y.; Nishide, H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 755.

- (b) Zhang, B.-X.; Shi, G.-S.; Wang, Q.; Kang, J.-L. *J. Shanxi Univ.* **2011**, *34*, 90 (in Chinese).
(张变香, 石高升, 王琼, 杨祺, 康婧玲, 山西大学学报, **2011**, *34*, 90.)
- [4] Chen, Q.; Ngui, J. S. *Chem. Res. Toxicol.* **2002**, *15*, 907.
- [5] Xiong, F.; Prince, Chen, C.; Yang, X.-P. *J. East China Normal Univ.* **2001**, (3), 109 (in Chinese).
(熊飞, Prince, 陈春, 杨琳苹, 华东师范大学学报, **2001**, (3), 109.)
- [6] Takimiya, K.; Ebata, H.; Sakamoto, K.; Izawa, T.; Otsubo, T.; Kunugi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12604.
- [7] Britton, T. C.; Spinazze, P. G.; Hipskind, P. A.; Zinuncrman, D. M.; Zardnmayeh, H.; Schober, D. A.; Ghlerlert, D. R.; Bruns, R. F. *Bio-org. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 475.
- [8] Efange, S. M. N.; Mash, D. C.; Khare, A. B.; Ouyang, Q. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4486.
- [9] Wallace, O. B.; Bryant, H. U.; Shetler, P. K.; Adrian, M. D.; Geiser, A. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5103.
- [10] Jacobi, P. A.; Touchette, K. M.; Selnick, H. G. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6305.
- [11] Bailey, J.; Cummins, E. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1936.
- [12] Raasch, M. S. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 856.
- [13] Crivello, J. V.; Lam, J. H. W. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3055.
- [14] Wang, M.-L.; Wang, W.-G.; Han, Y.-L. *Imaging Sci. Photochem.* **2008**, *26*, 88 (in Chinese).
(王美丽, 王文广, 韩元利, 影像科学与光化学, **2008**, *26*, 88.)
- [15] Wang, W.-J. *J. Envir. Manage. College China* **2005**, *15*, 55 (in Chinese).
(王文君, 中国环境管理干部学院学报, **2005**, *15*, 55.)
- [16] (a) Achee, R. M.; Harrison, D. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1969**, 724.
(b) Achee, R. M.; Harrison, D. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 612.
- [17] Shiraishi, Y.; Taki, Y.; Hirai, T.; Komasa, I. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2001**, *40*, 1213.
- [18] Brummond, K. M.; Chen, D. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3473.
- [19] Green, T. K.; Whitley, P.; Wu, K. N.; Lloyd, W. J.; Gan, G. Z. *Energy Fuels* **1994**, *8*, 244.
- [20] Brumlik, G. C.; Kosak, A. I.; Pitcher, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5360.
- [21] (a) Kitamura, T.; Kawasato, H.; Kobayashi, S.; Taniguchi, H. *Chem. Lett.* **1986**, *38*, 399.
(b) Kitamura, T.; Soda, S.; Kawasato, H.; Taniguchi, H.; Shiro, M. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 5055.
- [22] (a) Kitamura, T.; Takachi, T.; Kawasato, H.; Kobayashi, S.; Taniguchi, H. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7445.
(b) Kitamura, T.; Takachi, T.; Miyaji, M.; Kawasato, H.; Taniguchi, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 1907.
- [23] (a) Kitamura, T.; Yamane, M.; Furuki, R.; Taniguchi, H.; Shiro, M. *Chem. Lett.* **1993**, 1703.
(b) Kitamura, T.; Yamane, M.; Zhang, B. X.; Fujiwara, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 1215.
- [24] Beringer, F. M.; Gindler, E. M.; Rapoport, M.; Tayler, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 351.
- [25] Caserio, M. C.; Glusker, D. L.; Roberts, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 336.
- [26] Lockhart, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1940.
- [27] Phipps, R. J.; Grimster, N. P.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8172.
- [28] Dewar, M. J. S.; Trinajstić, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 1453.
- [29] (a) Kitamura, T.; Zhang, B. X.; Fujiwara, Y.; Shiro, M. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 257.

- (b) Kitamura, T.; Zhang, B. X.; Fujiwara, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 731.
- (c) Zhang, B.-X.; Wang, Q. *J. Shanxi Univ.* **2008**, *31*, 80 (in Chinese).
(张变香, 王琼, 山西大学学报, **2008**, *31*, 80.)
- [30] Kitamura, T.; Zhang, B. X.; Fujiwara, Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2239.
- [31] Kitamura, T.; Morizane, K.; Taniguchi, H.; Fujiwara, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5157.
- [32] Kitamura, T.; Yamane, M.; Soda, S.; Taniguchi, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1375.

(Zhao, X.)