铜催化下苯并五元杂环化合物的 C—S 偶联反应

张变香* 陈凯 杨丽花 许钰涛 张瑞杰
张利娜 史瑞雪

(山西大学化学化工学院 太原 030006)

摘要 以二苯二硫醚为硫源, 在无强碱和配体的条件下, 通过碘化亚铜催化促进 S—S 键断裂, 再与苯并五元杂环化合物反应生成了芳基硫醚, 采用 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 对目标化合物进行了表征, 并确定了最佳反应条件. 在苯并五元杂环化合物和二苯二硫醚的物质的量比为 2 : 1, 催化剂 CuI 用量为 10 mol%, 溶剂为二甲亚砜(DMSO), 反应温度 110 $^{\circ}\text{C}$, 时间 12 h 时, 产率达到 89.9%. 同时, 通过高效液相色谱(HPLC)进行跟踪监测, 对该反应的机理进行了探讨.

关键词 芳基硫醚; 苯并五元杂环; 二苯二硫醚; 高效液相色谱

C—S Coupling Reaction of Heteroaromatic Compounds via Copper Catalyst

Zhang, Bianxiang* Chen, Kai Yang, Lihua Xu, Yutao Zhang, Ruijie
Zhang, Lina Shi, Ruixue

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

Abstract In this study, the direct copper-catalyzed C—S coupling reaction of heterocyclic compounds with diphenyl disulfide, without the existence of ligands and alkalis, has been developed. It showed that the yield of target product was 89.9% when the reaction was carried out at 110 $^{\circ}\text{C}$, the reaction time was 12 h, dimethylsulfoxide (DMSO) was used as solvents, and the molar ratio of heterocyclic compound to biphenyl disulfide was 2 : 1. The structures of the target products were confirmed with ^1H NMR and ^{13}C NMR. The effects of various conditions on the reaction were investigated by high performance liquid chromatography (HPLC) analysis and its reaction mechanism was discussed.

Keywords aryl thioether; benzo heterocyclic compounds; diphenyl disulfide; HPLC

芳硫醚是一类为人熟知的重要有机化合物, 广泛应用于医药、农业、染料工业和功能材料领域, 特别是含杂原子的芳硫醚作为某些生物活性物质和药物的关键结构片段, 使其成为当今研究领域的热门课题之一^[1]. 例如: 芳基硫代吲哚(Arylthioindole)是一种新型微管蛋白抑制剂; 奥美拉唑硫醚(Ufiprazole)是一种合成治疗胃食管反流性疾病药物——埃索美拉唑的重要中间体; 头孢唑啉(Cefazolin)对葡萄球菌、肺炎球菌、链球菌(肠球菌除外)、大肠杆菌、奇异变形杆菌、克雷白氏菌、流感杆菌作用较强. 早期的芳基硫醚的合成通常采用芳基卤化物与硫酚钠等试剂反应, 这类反应温度高且时间

长, 大大限制了它在实际生产中的应用. 近几十年来, 随着过渡金属催化偶联反应的迅猛发展, 一系列新的催化体系被用于有机合成中, 给芳基硫醚的合成带来了新的思路.

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

Received October 9, 2014; revised December 3, 2014; published online December 10, 2014.

Project supported by the Science and Technology Basic Conditions Platform Construction Project of Shanxi Province (No. 2013091026) and the Provincial Training Program of Innovation and Entrepreneurship for Undergraduates (No. 2014013).

山西省科技基础条件平台建设(No. 2013091026)、山西大学本科科研训练(No. 2014013)资助项目.

目前合成含杂原子的芳硫醚的方法大致可以分为两类,一类是采用二芳基二硫醚作为硫源进行 C—S 键偶联的反应^[2~13](Eq. 1), 另一类是在过渡金属催化下,以卤代芳烃与 2-巯基苯并五元杂环化合物发生 C—S 偶联反应,得到相应的芳基硫醚化合物(Eq. 2). 然而,在这些反应中大都都需要采用重金属催化,强碱性条件或者使用一些复杂的配体,同时所采用的硫源一般是易氧化且具有难闻气味的硫酚类化合物,这些条件在一定程度上提高了实验的成本,也给后续的处理带来了困难. 最近,在我们准备论文的同时, Azeredo^[14], Kumar^[15], Yang 等^[16]分别报道了用碘作催化剂进行吲哚的硫芳基化反应,其底物主要讨论了吲哚类的合成. 本实验针对苯并五元杂环化合物的硫芳基化反应进行了讨论,以二苯二硫醚为硫源,在无强碱和配体的条件下,通过碘化亚铜催化促进 S—S 键断裂,再与苯并五元杂环化合物反应生成了芳基硫醚(Eq. 3). 该方法符合原子经济性且无卤化氢等副产物生成,为合成含苯并五元杂环的硫醚药物中间体提供了理论和实验依据.

表 1 反应条件的优化^a

Table 1 Optimization of the reaction conditions

Entry	CuI/mol%	Solvent	Time/h	Temp./°C	Yield/%
1	1	DMSO	12	100	24.9
2	5	DMSO	12	100	53.6
3	10	DMSO	12	100	79.7
4	15	DMSO	12	100	67.3
5	10	DMSO	12	80	44.3
6	10	DMSO	12	110	72.1
7	10	DMSO	12	130	78.3
8	10	Xylene	12	110	Trace
9	10	DMF	12	110	15.7
10	10	DMSO	9	110	67.9
11	10	DMSO	12	110	89.9
12	10	DMSO	15	110	83.9

^a Isolated yields after silica gel chromatography.

1 结果与讨论

1.1 合成条件的选择

以 *N*-甲基吲哚与二苯二硫醚的反应为模板反应,讨论了催化剂用量、反应温度、时间和溶剂对反应的影响,结果如表 1 所示.

从表 1 可以看出,当反应温度为 100 °C,反应时间为 12 h,所用溶剂为 DMSO 时,在反应体系中加入不同催化量的 CuI,产率有所不同.当 CuI 从 1 mol% 增加到 10 mol% 时,产率明显提高,当加至 15 mol% 时,产率又有所下降.这可能是 Cu 过量导致的催化剂中毒,引起的催化剂失活.在使用 DMSO、DMF、二甲苯作溶剂的讨论中发现,用 DMSO 作溶剂时产率最高.随着反应时间的增加,产率也逐渐增加,但当反应时间超过 12 h 后,产率提高不明显. CuI 的量为 10 mol%,溶剂为 DMSO,反应时间为 12 h 时,随着反应温度的升高,产率逐渐增加,但当反应温度超过 110 °C 后,由于副产物的增加,产率有所下降.通过以上反应条件的探索可知:在 *N*-甲基吲哚与二苯二硫醚的反应体系中,最佳的反应条件是: CuI 用量为 10 mol%,溶剂为 DMSO,反应温度为 110 °C,时间 12 h,产率达到 89.9%.

为了扩大反应的适用范围,在上述优化的反应条件下,进行了系列苯并五元杂环与二苯二硫醚的反应,结果如表 2 所示.从表 2 可以得知,吲哚类、苯并噻吩类的反应性好,选择性地得到了产率较高的 3 位苯硫基产

表 2 芳基硫醚 **3a~3f** 的合成^a
Table 2 Synthesis of aryl thioethers **3a~3i**

^a Isolated yields after silica gel chromatography.

物 **3a~3f**; 当 3 位有取代基时得到了 2 位苯硫基产物; 当 2 位有取代基时得到了 3 位苯硫基产物, 并且取代基的空间位阻影响了生成物的产率(**3c**、**3e**、**3f**). 在相同的反应体系中, 苯并呋喃反应后没有得到相应的产物, 可能是氧原子的电负性比较大, 一定程度上约束了 π 电子云的自由极化趋势; 而苯并咪唑、苯并噻唑、苯并噁唑类的反应性较差, 目的产物的产率不高, 其反应条件需进一步探讨.

1.2 反应机理的讨论

铜盐具有廉价、稳定和底物适用范围较广的特点, 但许多铜盐催化的反应中仍然需要使用强碱和种类单一的配体^[17-25]. 在 Fukuzawa 报道的苯并噁唑与二芳基二硫醚的反应中需要加入碱、配体及 101 kPa 氧气. 作者推测该反应经过了 Cu(I)-Cu(II)-Cu(0)-Cu(I) 的催化循环及 ArCuSPh 中间体的生成. 在我们进行的实验中, 没有充入氧气, 反应均在空气中进行. 为了验证空气中的氧气对反应的影响, 尝试了在氮气保护下进行该反应, 结果产率由 78% 提高到了 80%. 因此, 可以推测该反应机理不同于 Fukuzawa 报道的苯并噁唑与二苯二硫醚的反应. 另外, 在 Taniguchi 报道的酸性条件下铜盐催化烯烃与二苯二硫醚的加成反应中, 他们认为该反应中 Cu(I) 首先与硫原子配位形成苯硫酐正离子, 再进攻双键碳原子, Cu(I) 没有明显的氧化还原变化. 为了探明其反应机理, 我们以 1-甲基-2-苯基吡咯(**1e**)和二苯二硫醚的反应为例(Eq. 4), 在相同的反应条件下, 通过改变反应物物质的量比, 并利用高效液相色谱对反应进行跟踪, 讨论了反应 24 h 后生成物的比例关系(图 1 和表 2).

从图 1 可以看出, 反应非常干净, 几乎没有副产物

图 1 液相色谱图比较

Figure 1 Performance liquid chromatogram
(a) **1e** : **2** = 1 : 1; (b) **1e** : **2** = 2 : 1. 1, Material; 2, naphthalene (internal standard); 3, product **3e**

生成. 从峰面积比得知: 当 1-甲基-2-苯基吡咯(**1e**)与二苯二硫醚的物质的量比为 2:1 时, 所得产物的量大约是 1:1 时的 2 倍. 有趣的是两个反应体系中原料二苯二硫醚的剩余量并没有达到接近 2 倍的关系. 由此推测机理如图 2 所示: 首先在碘化亚铜作用下, 二苯二硫醚的 S—S 键断裂生成一分子的苯硫酚正离子和一分子的 PhSCu 中间体, 然后苯硫酚正离子进攻苯并五元杂环化合物电子密度较大的 3 位碳原子, 生成一分子的产物, 同时体系中两分子的 PhSCu 中间体在 DMSO 的作用下形成二苯二硫醚和碘化亚铜, 完成循环过程. 因此, 在反应 24 h 后反应体系中还会有一定量的原料二苯二硫醚存在.

图 2 可能的反应机理

Figure 2 Possible catalytic cycle

2 结论

本实验通过二苯二硫醚与苯并噻类化合物反应, 得到了系列含杂环的芳香硫醚化合物. 该反应体系中使用碘化亚铜作催化剂, 无需碱性环境即可反应; 反应操作容易, 后处理简便. 同时, 利用高效液相色谱对其可能的反应机理进行了推测. 本研究不仅为合成含有复杂杂环取代基的硫醚类化合物提供了理论依据, 而且为新药的开发提供了新的方向.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

ZF-C 型三用紫外仪, 85-3 型恒温磁力搅拌器, X-4 数字显示显微熔点测定仪, TU-1901 型紫外吸收光谱仪, BS223S 型分析天平, SHZ-D (III) 循环水式真空泵, RE-52C 旋转蒸发器, 300 MHz 超导核磁共振仪(Bruker DLX 300). R2030 高效液相色谱仪(SunriseC18, 5 μ m). 所用试剂均为分析纯.

3.2 实验方法

在 100 mL 圆底烧瓶中加入化合物 **1** (2 mmol) 和二苯二硫醚(**2**) (1 mmol), 加入 5 mL 二甲基亚砜(DMSO) 将其溶解后, 加入 10 mol% 碘化亚铜. 将其置于 110 $^{\circ}$ C

油浴中反应 12 h. 反应结束后, 将混合物转入分液漏斗, 加入乙酸乙酯并分离出有机层, 用蒸馏水洗涤(10 mL $\times$ 3) 有机层, 之后用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤后旋干溶剂, 进行柱层析分离得到目标产物 **3**.

3-苯硫基苯并噻吩(**3a**): 无色液体. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.11~7.26 (m, ArH, 5H), 7.38~7.39 (m, ArH, 2H), 7.72 (m, ArH, 1H), 7.79~7.81 (m, ArH, 1H), 7.88~7.91 (m, ArH, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 125.5, 128.6, 129.0, 129.7, 130.4, 131.2, 133.1, 135.4, 135.8, 138.5, 138.9, 140.4.

3-苯硫基吡咯(**3b**): 白色固体. m.p. 150~152 $^{\circ}$ C (lit.^[26a] 152~154 $^{\circ}$ C); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.04~7.15 (m, ArH, 6H), 7.17~7.28 (m, ArH, 1H), 7.28~7.31 (m, ArH, 2H), 7.43~7.45 (m, ArH, 1H), 8.35 (s, NH, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 175 MHz) δ : 103.4, 111.1, 119.2, 120.1, 122.2, 126.2, 129.0, 129.1, 130.4, 134.6, 135.4, 136.4.

5-甲基-3-苯基-2-苯硫基噻吩(**3c**): 无色液体. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.42 (s, CH_3 , 3H), 7.04~7.11 (m, ArH, 1H), 7.16~7.27 (m, ArH, 7H), 7.40~7.48 (m, ArH, 4H), 7.64~7.78 (m, ArH, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 22.4, 123.1, 123.2, 125.5, 127.9, 128.9, 129.8, 130.5, 132.1, 134.1, 135.4, 135.8, 138.5, 138.9, 140.4, 141.5, 141.5.

1-甲基-3-苯硫基吡咯(**3d**): 白色固体. m.p. 82~84 $^{\circ}$ C (lit.^[26b] 84.9~87.2 $^{\circ}$ C); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 3.85 (s, CH_3 , 3H), 7.05~7.22 (m, ArH, 6H), 7.26~7.35 (m, ArH, 2H), 7.40~7.42 (m, ArH, 1H), 7.64~7.66 (m, ArH, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 32.9, 101.4, 109.2, 120.5, 120.8, 122.6, 124.7, 125.7, 128.7, 129.8, 134.1, 137.7, 138.7.

1-甲基-2-苯基-3-苯硫基吡咯(**3e**): 白色固体. m.p. 105~106 $^{\circ}$ C (lit.^[26c] 98~100 $^{\circ}$ C); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 3.75 (s, CH_3 , 3H), 7.01~7.19 (m, ArH, 7H), 7.22~7.26 (m, ArH, 1H), 7.32~7.37 (m, ArH, 5H), 7.41 (m, ArH, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 30.6, 106.9, 110.8, 120.4, 123.5, 124.4, 128.3, 129.1, 129.8, 130.2, 130.4, 131.7, 133.1, 133.3, 136.2, 137.1, 140.0.

2-甲基-3-苯硫基吡咯(**3f**): 黄色固体. m.p. 112~115 $^{\circ}$ C (lit.^[26b] 110.9~111.2 $^{\circ}$ C); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.50 (s, CH_3 , 3H), 7.01~7.04 (m, ArH, 3H), 7.08~7.24 (m, ArH, 4H), 7.32~7.34 (m, ArH, 1H), 7.51~7.54 (m, ArH, 1H), 8.21 (s, NH, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 20.6, 103.9, 111.4, 119.1, 120.4, 122.3, 125.7, 129.1, 129.2, 129.5, 131.7, 136.4, 137.0.

2-苯硫基苯并咪唑(**3g**): 白色固体. m.p. 200~202 °C (lit.^[27] 202~205 °C); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ : 7.16~7.48 (m, ArH, 9H), 12.79 (s, NH, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz) δ : 110.3, 118.4, 121.9, 122.0, 127.5, 127.6, 130.9, 131.7, 135.7, 140.1, 145.0.

2-苯硫基苯并噻唑(**3h**): 无色液体. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.24~7.25 (m, ArH, 3H), 7.39~7.46 (m, ArH, 4H), 7.59~7.61 (m, ArH, 1H), 7.69~7.70 (m, ArH, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ : 120.6, 121.7, 124.1, 126.0, 129.6, 129.8, 132.2, 135.1, 135.3, 153.6, 169.2.

2-苯硫基苯并噻唑(**3i**): 白色固体. m.p. 52~53 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.06~7.21 (m, ArH, 1H), 7.21~7.34 (m, ArH, 1H), 7.34~7.44 (m, ArH, 3H), 7.44~7.58 (m, ArH, 1H), 7.58~7.67 (m, ArH, 2H), 7.81~7.83 (m, ArH, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ : 121.6, 121.6, 122.8, 125.1, 127.0, 130.7, 131.3, 136.0, 136.1, 154.7, 170.5.

辅助材料(Supporting Information) 产物 **3a**~**3i** 的核磁表征谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] (a) Liu, G.; Huth, J. R.; Olejniczak, E. T.; Mendoza, R.; DeVries, P.; Leitza, S.; Reilly, E. B.; Okasinski, G. F.; Fesik, S. W.; von, Geldern, T. W. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1202.
(b) Gangjee, A.; Zeng, Y. B.; Talreja, T.; McGuire, J. J.; Kisliuk, R. L.; Queener, S. F. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 3046.
(c) Liu, G.; Link, J. T.; Pei, Z.; Reilly, E. B.; Leitza, S.; Nguyen, B.; Marsh, K. C.; Okasinski, G. F.; von, Geldern, T. W.; Ormes, M.; Fowler, K.; Gallatin, M. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4025.
(d) Beard, R. L.; Colon, D. F.; Song, T. K.; Davies, P. J.; Kochhar, D. M.; Chandraratna, R. A. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3556.
(e) Martino, G. D.; Edler, M. C.; Regina, G. L.; Coluccia, A.; Barbera, M. C.; Barrow, D.; Nicholson, R. I.; Chiosis, G.; Brancale, A.; Hamel, E.; Artico, M.; Silvestri, R. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 947.
(f) Rakitin, O. A. *Sci. Synth.* **2007**, *31*, 975.
(g) Chen, H. Y.; Peng, W. T.; Lee, Y. H. *Organometallics* **2013**, *32*, 5514.
- [2] Song, H.; Leninger, M.; Lee, N.; Liu, P. H. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4854.
- [3] Yang, M.; Pei, J.; Yan, G.; Weng, Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 343 (in Chinese).
(杨明华, 裴吉, 严国兵, 翁秋月, 有机化学, **2013**, *33*, 343.)
- [4] Qin, Y.; Peng, Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 1169 (in Chinese).
(秦元成, 彭强, 有机化学, **2011**, *31*, 1169.)
- [5] Liu, K.; Ou, H.; Shi, X.; Dong, X.; Ma, W.; Wei, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 681 (in Chinese).
(刘课艳, 偶辉, 石先莹, 董雪芬, 马文娟, 魏俊发, 有机化学, **2014**, *34*, 681.)
- [6] Huang, X.; Zhu, Q.; Xu, Y. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2823.
- [7] Mondal, J.; Borah, P.; Modak, A.; Zhao, Y. L.; Bhaumik, A. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 257.
- [8] Varala, R.; Ramu, E.; Alam, M. M.; Adapa, S. R. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 1614.
- [9] Pino, C. J.; Algarra, A. G.; Basallote, M. G. *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 14334.
- [10] Qiao, Z. J.; Liu, H.; Xiao, X.; Fu, X. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2594.
- [11] Zhang, X. Y.; Zeng, W. L.; Yang, Y.; Huang, H.; Liang, Y. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 876.
- [12] Krief, A.; Dumont, W.; Robert, M. *Synlett* **2006**, 484.
- [13] Wang, B.; Graskemper, J. W.; Qin, L.; DiMaggio, S. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 4079.
- [14] Azeredo, J. B.; Godoi, M.; Martins, G. M.; Silveira, C. C.; Braga, A. L. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4125.
- [15] Kumar, P. P.; Reddy, Y. D.; Reddy, C. V.; Devi, B. R.; Dubey, P. K. *J. Sulfur Chem.* **2014**, *35*, 356.
- [16] Yang, F. L.; Tian, S. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 4929.
- [17] Ajiki, K.; Hirano, M.; Tanaka, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4193.
- [18] Kumat, S.; Engman, L. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5400.
- [19] Li, Z.; Hong, J. Q.; Zhou, X. G. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3690.
- [20] Luo, P.; Yu, M.; Tang, R.; Zhong, P.; Li, J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1066.
- [21] Ge, W.; Wei, Y. *Green Chem.* **2012**, *14*, 2066.
- [22] Zhang, B. X.; Chang, J.; Yang, Q.; Wu, Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 1150 (in Chinese).
(张变香, 常姣, 杨祺, 吴群, 有机化学, **2012**, *32*, 1150.)
- [23] Fukuzawa, S.; Shimizu, E.; Atsuumi, Y.; Haga, M.; Ogata, K. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2374.
- [24] Nobukazu, T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7874.
- [25] Deshmukh, K. M.; Madyal, R. S.; Qureshi, Z. S.; Gaikar, V. G.; Bhanage, B. M. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2013**, *52*, 4747.
- [26] (a) Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Wolf, L.; Martins, G. M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2014.
(b) Fang, X. L.; Tang, R. Y.; Zhong, P.; Li, J. H. *Synthesis* **2009**, *24*, 4183.
(c) Chen, Y.; Cho, C. H.; Shi, F.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6802.
- [27] Allin, S. M.; Bowman, W. R.; Karim, R.; Rahman, S. S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4306.

(Li, L.; Lu, Z.)