铜促进硫代色酮类化合物的合成研究

李明 宁加彬 于乐 文丽荣*

(青岛科技大学化学与分子工程学院 生态化工国家重点实验室培育基地 青岛 266042)

摘要 基于底物设计的概念,建立了一种以 β -羰基二硫代羧酸酯和取代邻溴代苯乙酮为合成子,在碘化亚铜/邻菲罗啉促进下高化学选择性地合成硫代色酮类衍生物的新方法.该方法高效、简便且收率高.

关键词 硫代色酮; β -羰基二硫代羧酸酯; 取代邻溴代苯乙酮; 铜; Ullmann 偶联反应; 合成

Copper-Promoted Synthesis of Thiochromones Derivatives

Li, Ming Ning, Jiabin Yu, Le Wen, Lirong*

(State Key Laboratory Base of Eco-Chemical Engineering, College of Chemistry and Molecular Engineering, Qingdao University of Science and Technology, Qingdao 266042)

Abstract A new methodology to high chemoselectively synthesize thiochromone derivatives from β -oxodithioesters and substituted *o*-bromoacetophenones promoted by CuI/1,10-phen system based on the substrate-design concept has been developed. This approach has advantages of simple and efficient operation, and high yields.

Keywords thiochromones; β -oxodithioesters; substituted *o*-bromoacetophenones; copper; Ullmann coupling reaction; synthesis

硫代色酮是苯并吡喃酮的硫代同系物,是一类具有潜力的候选药物.研究表明,该类化合物易于通过真菌的细胞膜,改变真菌细胞的超微结构,进而破坏其细胞膜及细胞壁的结构与功能,引起细胞内容物流出而导致真菌死亡.因此,许多硫代色酮类化合物都表现出抗菌^[1]、抗病毒^[2]等活性.一些衍生物被用作抗疟疾药物^[3],具有可逆地抑制人体巨细胞病毒的功能^[4].另外,此类化合物还可作为关键中间体用来合成其它具有生物活性的化合物^[5]以及光不稳定化合物的保护剂^[6].尽管硫代色酮的合成方法已有很多文献报道^[7],但往往存在一些缺陷.例如,使用酰氯、酸或强碱,反应条件较为苛刻,步骤繁琐且收率不高等.

在过去的几十年中,关于铜催化卤代芳基化合物的偶联反应备受关注.由于铜催化剂往往比钯、铑、镍等金属催化剂价廉低毒,对环境相对更友好,现已成为有效构建 C—C 和 C—X (N, O, S, Se 等)键的一种重要手段^[8].

β -羰基二硫代羧酸酯是一种非常用的多官能团

合成子,具有 1,3-二羰基化合物类似的性质.过去几十年 β -羰基二硫代羧酸酯已经被广泛应用在合成各种含硫化合物中^[9]. β -羰基二硫代羧酸酯存在两个亲电和三个亲核反应活性中心,可以与各种双亲电试剂反应,根据双亲电试剂的性质结构的不同、反应条件的不同可形成不同的含硫杂环或含硫取代基杂环化合物.本课题组在近年来以 β -羰基二硫代羧酸酯为合成子的各种反应研究基础上^[10],建立了一种碘化亚铜促进 β -羰基二硫代羧酸酯和取代邻溴代苯乙酮发生 Ullmann 偶联反应,高效快速地合成 2-(2-氧代-2-芳乙基)-4*H*-苯并噻喃-4-酮衍生物的新方法.

1 结果与讨论

β -羰基二硫代羧酸酯与不同的双官能团试剂反应时,反应产物中硫原子可能存在于环内或者环外,形成不同的杂环结构.本研究中, β -羰基二硫代羧酸酯与邻溴代苯乙酮在铜促进下可能存在两种偶联模式(Scheme 1).

* E-mail: wenlirong@qust.edu.cn

Received May 17, 2016; revised June 12, 2016; published online July 7, 2016.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21572110, 21372137) and the Natural Science Foundation of Shandong Province (No. ZR2014BM006).

国家自然科学基金(Nos. 21572110, 21372137)和山东省自然科学基金(No. ZR2014BM006)资助项目.

图式 1 底物 2 与 1 反应的化学选择性

Scheme 1 Chemoselectivity of the reaction of substrates 2 with 1

在模式 I 中, 底物 2 的硫羰基中硫原子与取代邻溴苯乙酮 1 经 Ullmann 偶联反应和分子内亲核取代反应得到苯并噻喃-4-酮类化合物 3 或 4; 在模式 II 中, 偶联发生在 β -羰基二硫代羧酸酯的亚甲基上, 经 Hurtley 偶联反应^[10a]得到 3-巯基萘-1-(4H)-酮类化合物 3'. 通过重水交换核磁共振分析排除了产物 3'; 但是由于化合物 3 和 4 互为同分异构体且结构相似, 通过简单的核磁氢谱、碳谱和质谱检测手段难以鉴定其结构, 且多次单晶培养均未成功. 最终通过化合物 3d 的二维核磁共振 HMBC 谱图分析确定了产物结构为 3(图 1).

图 1 化合物 3d 的 HMBC 谱图及 ^1H - ^{13}C 远程偶合关系(部分)
Figure 1 HMBC spectrum and ^1H - ^{13}C long-range couple correlation of compound 3d (part)

根据化合物 3d 的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 谱图可知, 在图 1 中, δ_{H} 4.28 处为饱和氢 H^5 、 H^6 的吸收峰, δ 6.93

处为 $\text{C}=\text{C}-\text{H}$ 氢 H^7 的吸收峰, δ 8.49 处氢为 H^8 的吸收峰; δ 180.26 处是取代邻溴苯乙酮骨架中的羰基碳, δ 192.43 处是 β -羰基二硫代羧酸酯骨架中羰基碳. 由 HMBC 谱图可知 H^8 与 δ 180.26 羰基碳偶合, 化合物饱和氢 H^5 、 H^6 与 δ 192.43 处羰基碳远程相关, 烯烃氢 H^7 与 δ 180.26 处羰基碳远程相关, 从而确定目标化合物结构为 3 而非 4. 更详细的解析见表 1. 此谱图分析结果与文献报道的该化合物结构一致^[11].

表 1 化合物 3d 的 HMBC 谱图解析(部分)

Table 1 The analysis of the HMBC spectrum of compound 3d (part)

序号	δ_{H}	氢数	峰型	J/Hz	远程相关的 δ_{C}
1	4.28	2	s		126.98, 147.16, 192.43
2	6.93	1	s		46.23, 147.16, 130.70
3	7.48	2	d	8.50	129.30, 129.91, 133.92
4	7.95	2	d	8.55	129.30, 140.66, 192.43
5	8.49	1	d	8.05	131.60, 137.40, 180.26

1.1 最佳反应条件的选择

以邻溴苯乙酮(1a)和苯甲酰基二硫代乙酸甲酯(2a)的反应为模型反应, 分别对铜催化剂、配体、碱、溶剂、温度等反应条件进行了筛选, 结果见表 2.

首先, 该反应在甲苯溶剂中 $80\text{ }^\circ\text{C}$ 条件下, 不添加催化剂和碱、或有催化剂无碱、或无催化剂只加碱时, 均没有产物生成(表 2, Entries 1~3). 令人高兴的是, 当同时加入 1 倍量的 CuI 作催化剂(无配体)和 4 倍量的 $t\text{-BuONa}$ 作碱时, 获得了目标物 2-(2-氧代-2-苯基乙基)-4H-苯并噻喃-4-酮(3a), 产率 63% (Entry 4). 接着, 2 倍量的配体邻菲罗啉的加入显著提高了反应产率, 达到 82% (Entry 5). 于是, 另外 2 种常用铜配体 N,N -四甲基乙二胺(L2)和 L -脯氨酸(L3)也被考察, 但结果都不如邻菲罗啉(L1) (Entries 6, 7). 随后对碱进行了筛选, 结果显示: 碱性稍弱的 $t\text{-BuOK}$ 、 NaOEt 、 Cs_2CO_3 和碱性更强

表 2 铜催化合成化合物 **3a** 的反应条件优化^aTable 2 Cu-catalyzed reaction condition optimization for **3a**

Entry	Cu source	L (equiv.)	Base (equiv.)	Solvent	T/°C	Isolated yield/%
1	—	—	—	Toluene	80	NP
2	CuI	—	—	Toluene	80	NP
3	—	—	<i>t</i> -BuONa	Toluene	80	NP
4	CuI	—	<i>t</i> -BuONa	Toluene	80	63
5	CuI	L1 (2)	<i>t</i> -BuONa	Toluene	80	82
6	CuI	L2 (2)	<i>t</i> -BuONa	Toluene	80	72
7	CuI	L3 (2)	<i>t</i> -BuONa	Toluene	80	76
8	CuI	L1 (2)	<i>t</i> -BuOK	Toluene	80	70
9	CuI	L1 (2)	NaOEt	Toluene	80	14
10	CuI	L1 (2)	Cs ₂ CO ₃	Toluene	80	NP
11	CuI	L1 (2)	NaH	Toluene	80	65
12	CuI	L1 (2)	<i>t</i> -BuONa (3)	Toluene	80	44
13	CuI	L1 (2)	<i>t</i> -BuONa (5)	Toluene	80	78
14	CuBr	L1 (2)	<i>t</i> -BuONa	Toluene	80	57
15	CuCl	L1 (2)	<i>t</i> -BuONa	Toluene	80	Trace
16	Cu ₂ O	L1 (2)	<i>t</i> -BuONa	Toluene	80	56
17	CuI	L1 (1)	<i>t</i>-BuONa	Toluene	80	82 (91)^b
18	CuI	L1 (1)	<i>t</i> -BuONa	DMF	80	25
19	CuI	L1 (1)	<i>t</i> -BuONa	MeCN	80	20
20	CuI	L1 (1)	<i>t</i> -BuONa	DCE	80	10
21	CuI	L1 (1)	<i>t</i> -BuONa	EtOH	80	18
22	CuI	L1 (1)	<i>t</i> -BuONa	Toluene	70	66
23	CuI	L1 (1)	<i>t</i> -BuONa	Toluene	90	29
24	CuI	L1 (1)	<i>t</i> -BuONa	Toluene	80	34 ^c
25	CuI	L1 (1)	<i>t</i> -BuONa	Toluene	80	61 ^d

^a 除特别说明外, 反应条件为: **1a** (2 equiv.), **2a** (0.5 mmol), Cu salt (1 equiv.), 碱(4 equiv.), 溶剂(1.5 mL), 氮气下反应 4 h; ^b 使用邻碘苯乙酮, 反应时间 1.5 h; ^c CuI (0.5 equiv.); ^d 在空气中反应.

的 NaH, 均给出更低的产率, 甚至无产物生成(Entries 8~11). 确定了 *t*-BuONa 为最佳碱后, 碱量被研究, 实验结果表明更少的碱对该反应不利(Entry 12); 而更多的碱也没能改善反应的产率(Entry 13). 随后, 考察了其它常用的一价铜盐如 CuBr、CuCl、Cu₂O, 但它们给出的产率都低于 CuI (Entries 14~16). 有意思的是, 当配体 **L1** 的量降低为 1 倍时, 仍然获得了很好的结果(Entry 17). 其它溶剂如 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)、乙腈、二氯乙烷和乙醇均使产率降低(Entries 18~21). 降低反应温度, 产率略微降低, 升高反应温度目标物产率降低至 29%, 原料邻溴苯乙酮大量生成自身缩合产物(Entries 22, 23). 最后, 尝试降低催化剂碘化亚铜的用量为 0.5

倍时, 产率降低为 34% (Entry 24). 在空气中的对照实验表明, 该反应需要 N₂ 保护. 最终, 确定该反应的最佳条件是: CuI/邻菲罗啉(1 equiv.)作促进剂, *t*-BuONa (4 equiv.)作碱, 甲苯作溶剂, 80 °C, N₂ 保护下反应 4 h (Entry 17).

值得一提的是, 使用邻碘苯乙酮替代邻溴苯乙酮进行该反应时, **3a** 的产率达到 91%, 同时反应时间也缩短至 1.5 h (Entry 17); 相反, 使用邻氯苯乙酮时, 反应变得复杂, 只观察到少量的 **3a**. 考虑到碘代物价格较溴代物高, 本文均采用取代邻溴苯乙酮进行研究.

1.2 底物拓展

为了考察该合成方法的普遍适用性, 我们在上述最佳反应条件下进行了底物拓展研究(表 3). 从表 3 可以看出, 对于底物 β -羰基二硫代羧酸酯(**2**), R²为脂肪族取代基(例如 **3n** 和 **3u**)或杂环取代基如噻吩环和呋喃环(例如 **3l** 和 **3m**)时, 产物 **3** 的产率明显低于芳香族取代基. 而

表 3 化合物 3 的合成^{a,b}
Table 3 Synthesis of compounds 3

^a 反应条件: **1** (1.0 mmol), **2** (0.5 mmol), CuI (0.5 mmol), 邻菲罗啉 (0.5 mmol), *t*-BuONa (2 mmol), 甲苯 (1.5 mL), 80 °C, 氮气下反应 4 h; ^b 分离后的产率。

且, 苯环上在对位连有供电子基时, 其活性要远远大于带有吸电子基的活性, 其中苯环连有强吸电子的三氟甲基时产率低至 36% (**3g**)。而且, 2,4-二取代 β -羰基二硫代羧酸酯的反应也能顺利进行, 并给出较好的产率(**3j** 和 **3k**)。然而, 邻氯取代的 β -羰基二硫代羧酸酯的反应产率较低(**3b**)。对于底物取代邻溴苯乙酮 **1**, 当苯环上带有吸电子基如氟原子时, 产率略有降低(**3o**)。

所有产物结构均经 IR、¹H NMR、¹³C NMR、HRMS 方法表征。

1.3 可能的反应机理

基于以上的实验结果, 我们推测了该反应可能的机理, 如 Scheme 3 所示。

β -羰基二硫代羧酸酯(**2**)的活泼亚甲基在强碱 *t*-BuONa 作用下被夺氢, 生成稳定的负离子中间体 **A**, 负电荷由碳原子转移到硫原子上, 与碘化亚铜和配体邻菲罗啉形成的配合物 **L**-Cu-I 作用, 脱去碘负离子, 形成底物 **2** 参与的配合物中间体 **B**^[10a], **B** 随后与底物 **1**

发生氧化加成, 生成中间体 **C**, 随后 **C** 发生还原反应, 同时消除一价铜的溴配合物 **L**-Cu-Br, 得到中间体 **D**。在强碱作用下, 该中间体 **D** 的邻溴苯乙酮片段中的甲基失去质子得到碳负阴离子 **E**, 它接着发生分子内的亲核取代生成中间体 **4**, 同时失去一分子 CH₃SH。最后经 1,3-H 迁移得到目标物 **3**。

2 结论

我们发展了一种铜催化 β -羰基二硫代羧酸酯和邻溴苯乙酮经 Ullmann 偶联反应, 高效合成硫代色酮类衍生物的合成方法。该方法一步构建了一个 C-S 键和一个 C=C 键, 相信该合成方法将在有机化学和药物化学方面得到很好的应用。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

Nicolet iS10 傅立叶变换红外光谱仪, KBr 压片;

图式 3 可能的铜催化反应机理

Scheme 3 Possible copper-catalyzed reaction mechanism

Bruker AC-500 型核磁共振仪, TMS 为内标, CDCl_3 为溶剂; Bruker Esquire Hct 质谱仪, ESI 源(电喷雾离子源); EYELA, N-1100 型旋转蒸发器(上海爱朗仪器有限公司); DLSB-10/40 型低温冷却液循环泵(巩义市予华仪器有限责任公司); RY-1 型毛细管显微熔点仪, 天津分析仪器厂, 温度计未校正; 薄层色谱(TLC, Thin layer chromatography)所用硅胶为 GF254, 青岛海洋化工厂产品, 紫外 254 nm 或 365 nm 观察. 所有溶剂和试剂均为分析纯.

3.2 实验方法

3.2.1 β -羰基二硫代羧酸酯(2)的合成

参考文献[12]合成, 以无取代 β -羰基二硫代羧酸酯(2a)为例. 向 125 mL 三口瓶中加入无取代苯乙酮 1.20 g (10 mmol), 及经无水处理的 N,N -二甲基甲酰胺(DMF) 6 mL 和正己烷 24 mL, 然后加入氢化钠 0.8 g (20 mmol, 60%), 常温搅拌 5 min 之后, 缓慢滴加三硫代碳酸二甲酯 1.38 g (10 mmol), 在 5 min 内滴完, 继续常温搅拌 4 h 至反应完成, 将上层正己烷尽量倒出, 剩余物倒入冰水中(20 mL), 用稀盐酸(2 mol/L)调 pH=2~3, 用二氯甲烷(20 mL $\times$ 3)萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水洗后再用无水硫酸镁干燥, 抽滤, 将滤液旋蒸, 柱层析(石油醚作展开剂)分离得黄色固体 2a^[12a], 产率 80%.

3.2.2 硫代色酮类衍生物 3 的合成

以 2-(2-氧代-2-苯基乙基)-4H-苯并噻喃-4-酮(3a)为例. 称取苯甲酰基二硫代乙酸甲酯(2a) (0.5 mmol, 0.105 g), CuI (0.5 mmol, 0.095 g), 邻菲罗啉(L1) (0.5 mmol, 0.0901 g), t -BuONa (2.0 mmol, 0.192 g)于史莱克管中, 充换氮气三次, 用注射器加入溶剂甲苯(1.5 mL), 80 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌, 称取邻溴苯乙酮(1a) (1.0 mmol, 0.190 g)缓慢滴入体系, 30 min 滴完, 继续反应, 至 TLC 检测 2a 反应完全

后终止反应, 加水(10 mL), 用稀盐酸(1 mol/L)调至弱酸性, 用乙酸乙酯(10 mL $\times$ 3)萃取, 合并有机相, 有机相盐洗后用无水硫酸镁干燥, 抽滤, 将滤液旋蒸, 柱层析($V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=6:1\sim 1:1$ 作展开剂梯度洗脱)分离得黄色固体 3a.

3.2.3 化合物 3a~3q 的物理性质和光谱数据如下:

2-(2-氧代-2-苯基乙基)-4H-苯并噻喃-4-酮(3a): 115 mg 黄色固体, 产率 82%. m.p. 122~123 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 4.31 (s, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.49~7.52 (m, 3H), 7.56~7.59 (m, 2H), 7.62 (t, $J=7$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=8$ Hz, 2H), 8.49 (d, $J=8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 46.3, 126.2, 126.9, 127.7, 128.5, 128.9, 130.0, 130.7, 131.5, 134.0, 135.7, 137.6, 147.6, 180.3, 193.6; IR (KBr) ν : 3061, 2916, 1686, 1625, 1594, 1439, 1332, 1215, 778, 750, 684, 638 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 281.0636, found 281.0641.

2-[2-(2-氯苯基)-2-氧代乙基]-4H-苯并噻喃-4-酮(3b): 96 mg 黄色固体, 产率 61%. m.p. 97~98 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 4.32 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.34~7.37 (m, 1H), 7.44~7.46 (m, 2H), 7.52~7.53 (m, 2H), 7.57~7.60 (m, 2H), 8.50 (d, $J=8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 50.1, 126.2, 127.1, 127.2, 127.8, 128.6, 129.6, 130.7, 131.6, 132.7, 137.6, 137.8, 146.8, 180.4, 196.6; IR (KBr) ν : 3141, 1692, 1623, 1591, 1439, 1349, 1204, 1102, 976, 784, 746 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{SCl}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 315.0247, found 315.0250.

2-[2-(3-氯苯基)-2-氧代乙基]-4H-苯并噻喃-4-酮(3c): 133 mg 黄色固体, 产率 84%. m.p. 117~118 $^{\circ}\text{C}$; ^1H

NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 4.29 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.46 (t, $J=8$ Hz, 1H), 7.52~7.55 (m, 1H), 7.57~7.62 (m, 3H), 7.89 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.98 (t, $J=2$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J=8$ Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 46.3, 126.2, 126.6, 127.1, 127.8, 128.6, 128.6, 130.3, 130.7, 131.6, 134.0, 135.4, 137.2, 137.4, 146.9, 180.3, 192.4; IR (KBr) ν : 3078, 2909, 1684, 1607, 1591, 1345, 1211, 778, 732 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) calcd for C₁₇H₁₂O₂SCl [M+H]⁺ 315.0247, found 315.0253.

2-[2-(4-氯苯基)-2-氧代乙基]-4H-苯并噻喃-4-酮 (**3d**): 128 mg 黄色固体, 产率 81%. m.p. 166~167 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 4.28 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.48 (d, $J=9$ Hz, 2H), 7.53 (t, $J=7$ Hz, 1H), 7.56~7.61 (m, 2H), 7.95 (d, $J=9$ Hz, 2H), 8.50 (d, $J=8$ Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 46.2, 126.2, 127.0, 127.8, 128.6, 129.3, 129.9, 130.7, 131.6, 133.9, 137.4, 140.7, 147.2, 180.3, 192.4; IR (KBr) ν : 3070, 2919, 1687, 1621, 1592, 1438, 1213, 1087, 986, 832, 776, 736 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) calcd for C₁₇H₁₂O₂SCl [M+H]⁺ 315.0247, found 315.0242.

2-[2-(4-溴苯基)-2-氧代乙基]-4H-苯并噻喃-4-酮 (**3e**): 139 mg 黄色固体, 产率 77%. m.p. 165~166 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 4.27 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.52 (d, $J=7$ Hz, 1H), 7.56~7.60 (m, 3H), 7.65 (d, $J=9$ Hz, 2H), 7.87 (d, $J=9$ Hz, 2H), 8.49 (d, $J=8$ Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 45.2, 125.2, 126.0, 126.9, 127.7, 128.5, 129.0, 129.8, 130.6, 131.3, 133.4, 136.5, 146.2, 179.3, 191.6; IR (KBr) ν : 3062, 2919, 2852, 1688, 1622, 1587, 1438, 1330, 1211, 1072, 987, 777, 735, 594 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) calcd for C₁₇H₁₂O₂SBr [M+H]⁺ 358.9741, found 358.9752.

2-[2-(4-氟苯基)-2-氧代乙基]-4H-苯并噻喃-4-酮 (**3f**): 118 mg 黄色固体, 产率 79%. m.p. 139~140 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 4.28 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.18 (t, $J=9$ Hz, 2H), 7.51~7.54 (m, 1H), 7.57~7.62 (m, 2H), 8.05 (dd, $J=9, 5$ Hz, 2H), 8.50 (d, $J=8$ Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 45.3, 115.2 (d, ²J_{C-F}=22 Hz), 125.2, 126.0, 126.8, 127.6, 129.7, 130.3, 130.4, 130.6, 131.1, 136.5, 146.5, 165.3 (d, ¹J_{C-F}=257 Hz), 179.4, 191.1; IR (KBr) ν : 3063, 2949, 2916, 1687, 1625, 1594, 1552, 1509, 1438, 1329, 1241, 1211, 1158, 990, 831, 733 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) calcd for C₁₇H₁₂O₂SF [M+H]⁺ 299.0542, found 299.0553.

2-[2-(4-三氟甲基苯基)-2-氧代乙基]-4H-苯并噻喃-4-酮 (**3g**): 63 mg 黄色固体, 产率 36%. m.p. 187~189 °C;

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 4.34 (s, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.52~7.55 (m, 1H), 7.57~7.62 (m, 2H), 7.78 (d, $J=8$ Hz, 2H), 8.12 (d, $J=8$ Hz, 2H), 8.50 (d, $J=8$ Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 46.5, 60.4, 126.1 (d, ²J_{C-F}=22 Hz), 127.1, 127.8, 127.9, 128.6, 128.9, 130.4, 130.65, 131.7, 137.3, 138.2, 146.8, 171.2, 180.3, 192.7; IR (KBr) ν : 2926, 1689, 1612, 1594, 1439, 1411, 1327, 1125, 1112, 1067, 990, 840, 781, 770, 736, 600 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) calcd for C₁₈H₁₅O₂SF₃ [M+H]⁺ 351.0667, found 351.0672.

2-(2-氧代-2-对甲苯基)-4H-苯并噻喃-4-酮 (**3h**): 127 mg 黄色固体, 产率 86%. m.p. 134~135 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 2.42 (s, 3H), 4.28 (s, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.30 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7.49~7.52 (m, 1H), 7.55~7.58 (m, 2H), 7.91 (d, $J=8$ Hz, 2H), 8.49 (d, $J=8$ Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 21.6, 46.2, 126.2, 126.8, 127.6, 128.5, 128.7, 129.6, 131.4, 133.2, 137.6, 145.0, 147.9, 180.3, 193.2; IR (KBr) ν : 3051, 2949, 2856, 1682, 1611, 1595, 1343, 810, 777 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) calcd for C₁₈H₁₅O₂S [M+H]⁺ 295.0793, found 295.0786.

2-[2-(4-甲氧苯基)-2-氧代乙基]-4H-苯并噻喃-4-酮 (**3i**): 137 mg 黄色固体, 产率 88%. m.p. 125~126 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 3.88 (s, 3H), 4.26 (s, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.96 (d, $J=9$ Hz, 2H), 7.49~7.53 (m, 1H), 7.56~7.60 (m, 2H), 7.99 (d, $J=9$ Hz, 2H), 8.49 (d, $J=8$ Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 45.1, 54.6, 113.2, 125.2, 125.8, 126.7, 127.6, 130.0, 130.5, 136.7, 147.2, 163.3, 179.4, 191.1; IR (KBr) ν : 3065, 3023, 2919, 2852, 1682, 1614, 1601, 1574, 1309, 1261, 1176, 1029, 976, 831, 775 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) calcd for C₁₈H₁₅O₃S [M+H]⁺ 311.0742, found 311.0752.

2-[2-(2,4-二甲基苯基)-2-氧代乙基]-4H-苯并噻喃-4-酮 (**3j**): 134 mg 黄色固体, 产率 87%. m.p. 130~131 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 2.36 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 4.24 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.09~7.11 (m, 2H), 7.49~7.52 (m, 1H), 7.55~7.59 (m, 2H), 7.69 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J=8$ Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 20.4, 20.8, 47.7, 125.2, 125.6, 125.8, 126.7, 127.6, 128.5, 129.8, 130.5, 132.1, 132.4, 136.7, 139.1, 142.3, 147.2, 179.4, 194.9; IR (KBr) ν : 3441, 3057, 2922, 1676, 1626, 1593, 1440, 1347, 1323, 1212, 984, 774, 733 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) calcd for C₁₉H₁₇O₂S [M+H]⁺ 309.0952, found 309.0952.

2-[2-(2,4-二氯苯基)-2-氧代乙基]-4H-苯并噻喃-4-酮 (**3k**): 126 mg 黄色固体, 产率 72%. m.p. 173~174 °C; ¹H

NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 4.31 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.34~7.36 (m, 1H), 7.49~7.55 (m, 3H), 7.57~7.63 (m, 2H), 8.50 (d, $J=9$ Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 50.0, 126.2, 127.1, 127.7, 127.9, 128.6, 130.7, 130.8, 131.6, 132.3, 135.9, 137.4, 138.6, 146.5, 180.3, 195.3; IR (KBr) ν : 3093, 2920, 1694, 1620, 1594, 1581, 1440, 1197, 1102, 981, 772 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) calcd for C₁₇H₁₀Cl₂O₂S [M+H]⁺ 348.9857, found 348.9862.

2-[2-氧代-2-(噻吩-2-基)乙基]-4H-苯并噻喃-4-酮 (**3l**): 98 mg 黄色固体, 产率 68%. m.p. 111~112 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 4.22 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.18 (t, $J=4$ Hz, 1H), 7.50~7.53 (m, 1H), 7.55~7.61 (m, 2H), 7.73 (d, $J=5$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=4$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J=8$ Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 47.0, 126.2, 126.9, 127.8, 128.5, 130.7, 131.6, 133.2, 135.4, 137.5, 142.7, 147.2, 180.3, 186.2; IR (KBr) ν : 3082, 3017, 2921, 1656, 1603, 1590, 1440, 1413, 1348, 1282, 1102, 776, 738, 601, 537 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) calcd for C₁₅H₁₂O₂S₂ [M+H]⁺ 287.0200, found 287.0205.

2-[2-氧代-2-(呋喃-2-基)乙基]-4H-苯并噻喃-4-酮 (**3m**): 83 mg 黄色固体, 产率 61%. m.p. 129.5~130 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 4.17 (s, 2H), 6.61 (d, $J=2$ Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.34 (d, $J=4$ Hz, 1H), 7.51~7.54 (m, 1H), 7.57~7.61 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 8.49 (d, $J=8$ Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 46.1, 113.0, 118.8, 126.2, 126.9, 127.7, 128.5, 130.7, 131.6, 137.6, 147.0, 147.4, 151.6, 180.4, 182.3; IR (KBr) ν : 3118, 3023, 1660, 1625, 1592, 1467, 1318, 1007, 779, 737, 596, 530 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) calcd for C₁₅H₁₂O₃S [M+H]⁺ 271.0429, found 271.0432.

2-(2-氧代丙基)-4H-苯并噻喃-4-酮(**3n**): 58 mg 黄色固体, 产率 53%. m.p. 106~107 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 2.30 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.51~7.54 (m, 1H), 7.56~7.62 (m, 2H), 8.50 (d, $J=8$ Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 29.6, 51.3, 126.2, 126.8, 127.8, 128.6, 130.7, 131.6, 137.4, 146.8, 180.3, 201.6; IR (KBr) ν : 3066, 2916, 1714, 1626, 1593, 1439, 1348, 1320, 1166, 1100, 776, 739, 532 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) calcd for C₁₂H₁₁O₂S [M+H]⁺ 219.0480, found 219.0482.

7-氟-2-(2-氧代-2-苯乙基)-4H-苯并噻喃-4-酮(**3o**): 121 mg 黄色固体, 产率 81%. m.p. 143.5~144.5 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 4.31 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.20~7.26 (m, 2H), 7.52 (t, $J=8$ Hz, 2H), 7.64 (t, $J=7$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=8$ Hz, 2H), 8.51 (dd, $J=9, 6$ Hz, 1H);

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 46.1, 112.0 (d, ² $J_{C-F}=25$ Hz), 116.3 (d, ² $J_{C-F}=22$ Hz), 127.1, 127.5, 128.5, 129.0, 131.7 (d, ³ $J_{C-F}=8$ Hz), 134.1, 135.6, 139.7, 139.7, 147.2, 164.0 (d, ¹ $J_{C-F}=256$ Hz), 179.3, 193.3; IR (KBr) ν : 3060, 2924, 1697, 1674, 1630, 1604, 1478, 1247, 1214, 1170, 1092, 972, 866, 677, 612 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) calcd for C₁₇H₁₂O₂FS [M+H]⁺ 299.0542, found 299.0549.

2-[2-(4-溴苯基)-2-氧代乙基]-7-氟-4H-苯并噻喃-4-酮(**3p**): 145 mg 黄色固体, 产率 77%. m.p. 196~197 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 4.27 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.21~7.25 (m, 2H), 7.66 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7.87 (d, $J=8$ Hz, 2H), 8.52 (dd, $J=8.85, 5.90$ Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 45.6, 45.7, 112.1 (d, ² $J_{C-F}=24$ Hz), 116.5 (d, ² $J_{C-F}=22$ Hz), 127.1, 127.4, 129.6, 130.0, 131.7 (d, ³ $J_{C-F}=9$ Hz), 132.4, 134.3, 139.5, 146.8, 164.1 (d, ¹ $J_{C-F}=256$ Hz), 179.3, 192.5; IR (KBr) ν : 3093, 1930, 1681, 1622, 1600, 1587, 1478, 1397, 1243, 1212, 1071, 983, 854, 818, 565 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) calcd for C₁₇H₁₁O₂FSBr [M+H]⁺ 376.9647, found 376.9649.

7-氟-2-(2-氧代-2-对甲基苯基)-4H-苯并噻喃-4-酮 (**3q**): 130 mg 黄色固体, 产率 83%. m.p. 174~175 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 2.43 (s, 3H), 4.27 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.19~7.27 (m, 2H), 7.30 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J=8$ Hz, 2H), 8.50 (dd, $J=9, 6$ Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 21.7, 46.0, 112.0 (d, ² $J_{C-F}=24$ Hz), 116.3 (d, ² $J_{C-F}=22$ Hz), 127.0, 127.4, 128.7, 129.7, 131.7, 133.1, 139.8, 145.2, 147.6, 164.0 (d, ¹ $J_{C-F}=256$ Hz), 179.4, 193.0; IR (KBr) ν : 2960, 2920, 1928, 1677, 1624, 1604, 1477, 1207, 1093, 979, 854, 814, 542 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) calcd for C₁₈H₁₄O₂FS [M+H]⁺ 313.0699, found 313.0692.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **2a** 的 IR 谱图及合成的所有新化合物的 ¹H NMR、¹³C NMR 谱图。这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载。

References

- [1] Nakazumi, H.; Ueyama, T.; Kitao, T. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, 22, 1593.
- [2] Hoettecke, N.; Rotzoll, S.; Albrecht, U.; Lalk, M.; Fischer, C.; Langer, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 10319.
- [3] Razdan, R. K.; Bruni, R. J.; Mehta, A. C.; Weinhardt, K. K.; Papanastassiou, Z. B. *J. Med. Chem.* **1978**, 21, 643.
- [4] Dhanak, D.; Keenan, R. M.; Burton, G.; Kaura, A.; Darcy, M. G.; Shah, D. H.; Ridgers, L. H.; Breen, A.; Lavery, P.; Tew, D. G.; West, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 3677.
- [5] (a) Nakib, T. A.; Bezjak, V.; Meegam, M. J.; Chandy, R. *Eur. J.*

- Med. Chem.* **1990**, 25, 455.
- (b) Gotoda, S.; Takahashi, N.; Nakagawa, H.; Murakami, M.; Takechi, T.; Komura, T.; Uchida, T.; Takagi, Y. *Pestic. Sci.* **1998**, 52, 309.
- (c) Dhanak, D.; Keenen, R. M.; Burton, G.; Kaura, A.; Darcy, M. G.; Shah, D. H.; Ridgers, L. H.; Breen, A.; Lavery, P.; Tew, D. G.; West, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 3677.
- (d) Wang, H.-K.; Bastow, K. F.; Cosentino, L. M.; Lee, K. H. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 1975.
- (e) Charris, J.; Dominguez, J.; Labo, G.; Riggione, F. *Pharm. Pharmacol. Commun.* **1999**, 5, 107.
- [6] (a) Kitani, S.; Sugawara, K.; Tsutsumi, K.; Morimoto, T.; Kakiuchi, K. *Chem. Commun.* **2008**, 18, 2103.
- (b) Zhang, Y.-L.; Tanimoto, H.; Nishiyama, Y.; Morimoto, T.; Kakiuchi, K. *Synlett* **2012**, 23, 367.
- (c) Sugiura, R.; Kozaki, R.; Kitani, S.; Goshō, Y.; Tanimoto, H.; Nishiyama, Y.; Morimoto, T.; Kakiuchi, K. *Tetrahedron* **2013**, 69, 3984.
- (d) Tasuku, I.; Takuya, K.; Seiji, M. *Org. Lett.* **2014**, 16, 5660.
- [7] (a) Inami, T.; Kurahashi, T.; Matsubara, S. *Org. Lett.* **2014**, 16, 5660.
- (b) Sangeetha, S.; Muthupandi, P.; Sekar, G. *Org. Lett.* **2015**, 17, 6006.
- (c) Mal, K.; Kaur, A.; Haque, F.; Das, I. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 6400.
- (d) Jenifer Vijay, T. A.; Nandeesh, K. N.; Raghavendra, G. M.; Rangappa, K. S.; Mantelingu, K. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 6533.
- (e) Li, N.-G.; Shi, Z.-H.; Tang, Y.-P.; Ma, H.-Y.; Yang, J.-P.; Li, B.-Q.; Wang, Z.-J.; Song, S.-L.; Duan, J.-A. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, 47, 785.
- (f) Bondock, S.; Metwally, M. A. *J. Sulfur Chem.* **2008**, 29, 623.
- (g) Kumar, P.; Rao, A. T.; Pandey, B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 21, 1580.
- (h) Wang, H.-K.; Bastow, K. F.; Cosentino, L. M.; Lee, K.-H. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 1975.
- (i) Kataoka, T.; Watanabe, S.; Mori, E.; Kadomoto, R.; Tanimura, S.; Kohno, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 2397.
- (g) Zhou, C.-X.; Dubrovsky, A. V.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1626.
- [8] (a) Evano, G.; Blanchard, N.; Toumi, M. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3054.
- (b) Bariwal, J.; Eycken, E. V. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 9283.
- (c) Sun, Y.-Y.; Yi, J.; Lu, X.; Zhang, Z.-Q.; Xiao, B.; Fu, Y. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 11060.
- (d) Lou, Z.-B.; Zhang, S.; Chen, C.; Pang, X.-L.; Li, M.; Wen, L.-R. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 153.
- (e) Yan, X.-Y.; Yang, X.-H.; Xi, C.-J. *Catal. Sci. Technol.* **2014**, 4, 4169.
- (f) Wen, L.-R.; Jin, X.-J.; Niu, X.-D.; Li, M. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 90.
- (g) Liao, Q.; Yang, X.-H.; Xi, C.-J. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 8507.
- (i) Liao, S.; Xi, C.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, 32, 986 (in Chinese).
- (廖骞, 席婵娟, 有机化学, **2012**, 32, 986.)
- (g) Liu, W.; Bi, Y.-L. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, 32, 1041 (in Chinese).
- (刘伟, 毕艳兰, 有机化学, **2012**, 32, 1041.)
- [9] (a) Singh, M. S.; Nandib, G. C.; Chanda, T. *RSC Adv.* **2013**, 3, 14183.
- (b) Ramulu, B. J.; Nagaraju, A.; Chowdhury, S.; Koley, S.; Singh, M. S. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 530.
- (c) Nagaraju, A.; Ramulu, B. J.; Shukla, G.; Srivastava, A.; Verma, G. K.; Raghuvanshi, K.; Singh, M. S. *Green Chem.* **2015**, 17, 950.
- (d) Ramulu, B. J.; Koley, S. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 434.
- (e) Koley, S.; Chowdhury, S.; Chanda, T.; Ramulu, B. J.; Anand, N.; Singh, M. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 409.
- [10] (a) Wen, L.-R.; Yuan, W.-K.; Li, M. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 4942.
- (b) Wen, L.-R.; Li, Z.-R.; Li, M.; Cao, H. *Green Chem.* **2012**, 14, 707.
- [11] Mabe, P. J. C.; Knick, S. L.; Shuler, W. G.; Carlisle, S. S.; Smith, E. A.; Puciaty, A. J.; McFadden, T. M. C.; Potter, C.; Metz, C. R.; Beam, C. F.; Pennington, W. T.; VanDerveer, D. G.; McMillan, C. D. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2015**, 54, 7207.
- [12] (a) Singh, G.; Bhattacharjee, S. S.; Ila, H.; Junjappa, H. *Synthesis* **1982**, 693.
- (b) Satheesh, K. N.; Asokan, C. V. *Synth. Commun.* **1999**, 29, 791.

(Li, L.; Lu, Z.)