水相中无催化剂条件下直接合成苯并噻吩吡咯烷酮

邢慧聪 解沛忠*

(南京工业大学化学与分子工程学院 南京 211816)

Construction of Benzothiophene Fused Pyrrolidone in Water under Catalyst-Free Conditions

Xing, Huicong Xie, Peizhong*

(School of Chemistry and Molecular Engineering, Nanjing Tech University, Nanjing 211816)

利用简便易得的原料, 在环境友好溶剂中, 以高原子/步骤经济性构筑目标化合物是现代有机合成的追求目标之一^[1]. 苯并噻吩骨架在生物活性分子及药物分子中分布广泛^[2], 使相关有机功能材料具备独特的性能^[3]. 因此, 苯并噻吩及相关骨架的构筑方法研究受到广泛关注. 通常情况下, 苯并噻吩构筑依赖过渡金属(Pd/Cu、Au 等)催化的环化反应^[4]. König 报道^[5]的有机光催化策略实现了苯并噻吩的高效合成, 遗憾的是反应的原子经济性较低. 最近, Procter 课题组^[6]巧妙利用苯环 C—H 键官能团化实现了一锅多步法合成苯并噻吩, 同时避免了过渡金属使用. 然而该方法需要以化学计量添加剂和氧化剂为代价. 基于制药及材料等相关领域的需求, 环境友好条件下, 发展绿色高效的苯并噻吩及相关骨架构筑方法是一项十分重要也是具有挑战性的课题.

近年来, 多米诺反应为多种环类化合物的合成提供了高原子经济性和步骤经济性策略^[7]. 天津理工大学化学化工学院孟祥太课题组^[8]致力于杂环化合物的绿色多米诺构筑方法研究, 在无金属条件下实现了以硫代靛红为原料的多样性导向合成, 用于多类含硫环状化合物的高效构筑(图 1a). 近日, 该团队^[9]在水相条件下, 利用简便易得的原料, 通过三组分多米诺反应高效合成了一系列苯并噻吩吡咯烷酮化合物(图 1b). 值得注意的是, 该反应无需使用催化剂/添加剂, 可以将硫代靛红、4-氯乙酰乙酸乙酯、伯胺快速转化为目标化合物, 也是首例在水相中实现多官能团化苯并噻吩吡咯烷酮构筑. 该团队以胺对 C—S 键的活化突破口, 巧妙构筑了 C—S、C—C 及两种类型的 C—N 化学键, 使反应具有很高的步骤经济性的同时还得到了较高的目标产物收率.

(a) Meng's strategy towards benzothiophene fused framework

(b) This work

图 1 水相中直接合成苯并噻吩吡咯烷酮

Figure 1 Construction of benzothiophene fused pyrrolidone in water

水是一种廉价、安全和环境友好的理想溶剂. 因此, 使用水作为反应介质在绿色合成及生物医药研究中受到广泛的关注^[10]. 研究表明, 在有机合成中, 水能够加快某些反应的反应速率. 孟祥太团队着重研究了水相中该反应的效果. 作者研究发现, 相对于多类有机溶剂, 水能给出较好的反应效果. 在 120 °C 条件下仅仅 4 h, 目标产物能以 89% 的收率被分离得到.

在最优条件基础上, 作者对反应的底物适用性进行了详细研究. 对于胺类化合物, 苄胺的苯环上无论是吸电子基团还是给电子基团, 反应都能顺利进行(图 2, 4a~4h). 值得注意的是, 当苯环上带有吸电子基团时(4g, 4h), 会生成一部分脱羧产物 5. 芳环上取代基的位置对反应影响不大(4i~4m), 即使是 2-吡啶苄胺也能很好地进行反应, 只是收率略低. 随后, 作者又研究了硫

* Corresponding author. E-mail: peizhongxie@njtech.edu.cn. Published online December 31, 2020.

代酞红苯环上不同取代基对反应的影响。取代基的电子效应和空间效应对反应的影响都是有限的,无论是大位阻的基团、强吸电子基团,还是强给电子基团,该反应都能很好地进行(**4n**~**4v**)。芳环上有拉电子基团时,反应也有脱羧产物**5**生成。除了苄胺之外,苯胺、有特定位阻的脂肪族伯胺都能很好地参与反应(**4w**~**4z**),进一步证实了该反应的适用范围广泛,官能团兼容性好。

图2 底物适用性研究

Figure 2 Substrate scope of this protocol

在研究反应底物适用性基础上,作者对产物**4**进行了转化研究。研究发现,对甲苯磺酸可以将**4**脱水转化成苯并噻吩;使用 *m*-CPBA 可以将产物中的硫氧化为砜。随后,作者还将反应规模扩大到克级,收率依然达到了72%。

在实验基础上,作者通过密度泛函理论(DFT)对该反应机理进行了研究。首先,苄胺作为亲核试剂,通过加成-消除过程对 C—S 键进行活化,生成酰胺中间体**A**。中间体**A**随后和4-氯乙酰乙酸乙酯发生亲核取代反应,构筑了 C—S 化学键,经过硫的烷基化过程生成中间体**B**。随后,与硫相近的亚甲基在分子内对羰基进行亲核加成,构筑了 C—C 化学键,实现了五元环的构建

(**C**)。然后,中间体**C**中的NH对来自另一侧的羰基进行亲核加成,构建第二个五元环吡咯烷酮。该过程是整个反应的决速步骤,水分子参与该反应过程并对 C—N 键的形成起到明显的促进作用,该过程也很好地解释了副产物**5**的生成。最后**D**通过分子内脱水生成目标产物。

图3 推测的反应机理

Figure 3 Proposed reaction mechanism

综上所述,孟祥太课题组巧妙地以胺对 C—S 键的活化突破口,通过多米诺过程高效构筑了 C—S、C—C 及两种类型的 C—N 化学键,使反应具有很高的步骤经济性。同时,使用水作为溶剂,将反应的污染降到更低,以中等到较高的收率得到苯并噻吩吡咯烷酮化合物。通过 DFT 计算对反应机理进行了阐释。该研究对绿色有机合成研究、苯并噻吩相关生物活性分子的构架新方法研究有重要启发意义,同时也对推动硫代酞红的新反应研究打下了坚实的基础。

References

- [1] Xie, P.; Wang, J.; Liu, Y.; Fan, J.; Wo, X.; Fu, W.; Sun, Z.; Loh, T. *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 1321.
- [2] Li, L.; Chang, L.; Pellet-Rostaing, S.; Liger, F.; Lemaire, M.; Buchet, R.; Wu, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 7290.
- [3] Takimiya, K.; Osaka, I.; Mori, T.; Nakano, M. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1493.
- [4] Nakamura, I.; Sato, T.; Yamamoto, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 4473.
- [5] Hari, D. P.; Hering, T.; König, B. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5334.
- [6] Yan, J.; Pulis, A. P.; Perry, G. J. P.; Procter, D. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 15675.
- [7] Huang, H.-M.; Garduno-Castro, M. H.; Morrill, C.; Procter, D. J. *Chem. Soc. Rev.* **2019**, *48*, 4626.
- [8] Shen, J.; Yang, Y.; Hou, X.; Zeng, W.; Yu, A.; Zhao, X.; Meng, X. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 3487.
- [9] Shen, J.; Yu, A.; Zhang, L.; Meng, X. *Green Chem.* **2020**, *22*, 6798.
- [10] Kobayashi, S.; Manabe, K. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 209.

(Lu, Y.)