

· 快递论文 ·

5-甲基-3-对甲苯基-2-对氯苯硫基-1*H* 茚酮的合成及晶体结构

刘长青¹, 樊建², 袁明^{1*}

(1. 蚌埠医学院 药物合成教研室, 安徽 蚌埠 233030; 2. 安徽省科学技术研究院, 安徽 合肥 230088)

摘要: 单质碘与三苯基膦促进的对氯苯亚磺酸钠与 1,3-二对甲苯基丙炔-1-醇的自由基加成-分子内氧化碳氢键环化的多步骤串联反应, 以 70% 的产率得到化合物 5-甲基-3-对甲苯基-2-对氯苯硫基-1*H*-茚酮。化合物经 ¹H NMR、¹³C NMR、IR 和 HR-MS 等表征, 其结构经 X-射线单晶衍射分析确证。晶体属于三斜晶系, 空间群 *P*-1, 晶胞参数: $a = 10.7305(7) \text{ \AA}$, $b = 13.0234(8) \text{ \AA}$, $c = 14.7071(9) \text{ \AA}$, $\alpha = 105.289(3)^\circ$, $\beta = 101.273(3)^\circ$, $\gamma = 98.623(3)^\circ$, $V = 1899.7(2) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, $D_c = 1.318 \text{ mg/m}^3$, $\mu = 0.320 \text{ mm}^{-1}$, $F(000) = 784$ 。结构偏离因子 $R_1 = 0.0705$, $wR_2 = 0.1903$, 共收集到 8687 个独立衍射点, 其中 $I > 2\sigma(I)$ 的可观测点为 5542 个。

关键词: 对氯苯亚磺酸钠; 硫代茚酮; 晶体结构; 串联环化; 自由基加成; 合成

中图分类号: O625.72

文献标志码: A

DOI: 10.15952/j.cnki.cjsc.1005-1511.22098

Synthesis and Crystal Structure of 2-((4-chlorophenyl)thio)-5-methyl-3-(*p*-tolyl)-1*H*-inden-1-one

LIU Changqing¹, FAN Jian², YUAN Ming^{1*}

(1. Bengbu Medical College, Department of Drug Synthesis, Anhui 233030, China;

2. Anhui Academy of Science and Technology, Anhui, 230088, China)

Abstract: I₂-PPh₃ mediated one-pot cascade reaction of 1,3-di-*p*-tolylprop-2-yn-1-ol and 4-chlorobenzene sodium sulfinate was studied and the title compound 2-((4-chlorophenyl)thio)-5-methyl-3-(*p*-tolyl)-1*H*-inden-1-one was conveniently supplied in 70% yields. The reaction may proceed through radical addition-intramolecular oxidative C—H bond cyclization sequence. The compound was characterized by ¹H NMR, ¹³C NMR, IR and HRMS and the structure was determined by X-ray diffraction analysis. The crystal belongs to triclinic system, space group *P*-1 with $a = 10.7305(7) \text{ \AA}$, $b = 13.0234(8) \text{ \AA}$, $c = 14.7071(9) \text{ \AA}$, $\alpha = 105.289(3)^\circ$, $\beta = 101.273(3)^\circ$, $\gamma = 98.623(3)^\circ$, $V = 1899.7(2) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, $D_c = 1.318 \text{ mg/m}^3$, $\mu = 0.320 \text{ mm}^{-1}$, $F(000) = 784$, the final $R_1 = 0.0705$, $wR_2 = 0.1903$ for 5542 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$ in 8687 independent reflections.

Keywords: 4-chlorobenzene sodium sulfinate; sulfenylindenone; crystal structure; tandem cyclization; radical addition; synthesis

茚酮骨架广泛存在于天然产物和生物活性分子中^[1], 例如, 从苔藓中分离得到的具有茚酮骨

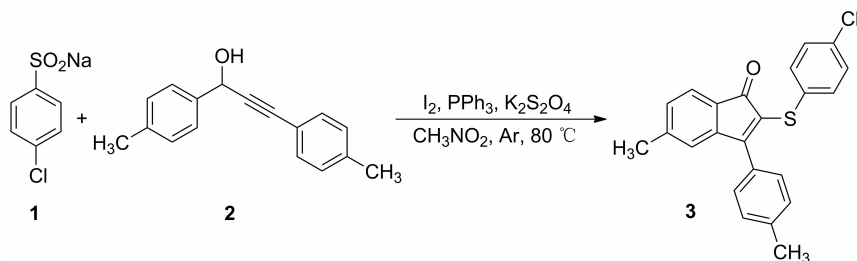
架的天然产物 *Euplectin*, 具有很强的抗肿瘤活性^[2]; *Pauciflorol F* 是来自白藜芦醇的多酚天然产

收稿日期: 2022-06-20; 修订日期: 2022-07-20

基金项目: 安徽省高校自然科学研究重点项目(KJ2021A0708); 安徽省生化药物工程技术研究中心开放课题(2022SYKFD02)

第一作者简介: 刘长青(1987-), 男, 汉族, 安徽泗县人, 博士, 主要从事药物合成反应研究。

通信联系人: 袁明, 博士, 副教授, E-mail: yuanm1004@126.com



Scheme 1

物,具有广泛的生物活性,如抗 HIV、抗真菌、炎症症和抗癌活性^[3]。同时茚酮还是一个富有价值的合成前体,在茚、茚满酮、赤霉素和类固醇合成中具有良好的应用^[4]。因此,茚酮骨架的合成方法一直以来都是有机化学研究的热点之一。传统茚酮骨架的构建方法是分子内的傅-克酰基化反应^[5]。钯、金和铜等过渡金属催化的各种芳烃与炔烃的偶联环化反应用来合成茚酮类化合物是一种高效、原子经济性的方法,受到了很好的发展^[6-8]。2018 年, Satyanarayana 等报道了钯催化的邻溴苯甲醛与炔烃的偶联环化反应,合成了 2,3-二取代的茚酮类化合物^[6]。同年, Guo 等人报道了金催化的 1,5-烯炔类化合物的氧化环化反应,获得了 2-芳基茚酮类化合物^[7]。然而,目前通过自由基串联和碳氢键官能团化反应来合成硫代茚酮的报道仍然较少^[9-10]。2017 年,武汉大学的雷爱文课题组以亚磺酸为硫源,使用电化学的方法实现对炔基酮的自由基加成环化反应,以中等以上的产率合成 2-磺酰基取代的茚酮类化合物^[9]。2016 年,温州大学的张兴国课题组以二硫化物为硫源,对炔丙醇完成了这一转化,以中等到良好的产率获得一系列 2-硫代茚酮类化合物^[10]。尽管合成茚酮的方法取得了很好的发展,然而结构复杂的底物以及苛刻的反应条件使其应用受到了限制。因此开发一种无金属催化的方法来合成茚酮是必要的。

亚磺酸钠具有来源广泛、结构稳定、无味且使用方便等特点,已被广泛用于含硫化合物的合成中。近年来,本课题组以亚磺酸钠为硫源,合成了硫醚^[11]和磺类化合物^[12]。基于此,本文探索了单质碘与三苯基膦促进的对氯苯亚磺酸钠与 1,3-二对甲苯基丙炔-1-醇的反应。结果表明,反应可能经过炔丙醇的 Meyer-Schuster 重排-自由基加成-碳氢键氧化环化等过程,并以 70% 的产率得到 5-甲基-3-对甲苯基-2-对氯苯硫基-1*H*-茚酮。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

XT4A 型显微熔点仪; Bruker Avance 500 MHz 型核磁共振仪; Agilent 6220 型质谱仪; FT-IR8400S 型傅立叶红外光谱仪。

化合物 1,3-二对甲苯基丙炔-1-醇根据文献方法制备^[11]。所用试剂均为市售化学纯和分析纯。

1.2 5-甲基-3-对甲苯基-2-对氯苯硫基-1*H*-茚酮的合成^[11]

80 °C 氩气条件下,将 0.30 mmol 对氯苯亚磺酸钠,0.30 mmol 碘,0.60 mmol 三苯基膦,0.25 mmol 1,3-二对甲苯基丙炔-1-醇,0.50 mmol 过硫酸钾和 2 mL 硝基甲烷加入到 Schlenk 反应管中,搅拌,TLC 跟踪直到原料完全消失,冷却至室温。采用 5 mL 饱和 Na₂S₂O₃ 溶液淬灭反应,加入 10 mL 二氯甲烷萃取 3 次,有机层用无水 Na₂SO₄ 干燥。过滤、浓缩、快速柱层析分离(正己烷/乙酸乙酯 = 50/1, V/V)得到化合物 3 (Scheme 1)。用二氯甲烷-正己烷重结晶后得到单晶,并对其进行 X-射线衍射分析得红色固体,产率 70%,熔点: 101 ~ 102 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.20 ~ 7.15 (m, 4H), 7.09 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.36 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 192.7, 162.3, 144.7, 144.6, 140.7, 133.6, 132.3, 130.2, 129.5, 129.3, 129.0, 128.7, 128.6, 128.5, 126.2, 123.5, 123.1, 22.1, 21.6; IR (KBr): ν (cm⁻¹) 1715, 1599, 1471, 1345, 1182, 1083, 1005, 819; HRMS (APCI) [M + H]⁺: *m/z* calcd for C₂₃H₁₈OSCl: 377.0761, found: 377.0767。

1.3 晶体结构测定

在衍射仪上使用经石墨单色化的 Mo-K α ($\lambda = 0.71073$ Å) 射线,以 $\omega/2\theta$ 扫描方式收集化合物 **3** 衍射点。在 $2.96^\circ \leq \theta \leq 27.38^\circ$ 之间共收集 77600 个衍射点。晶体结构经过多轮 Fourier 合成获得全部非氢原子坐标参数。全部的非氢原子坐标和各项同性热参数经全矩阵最小二乘法修正至收敛,最终的偏离因子为 $R^1 = 0.0705$, $wR^2 = 0.1903$, ($w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.1065P)^2 + 1.7006P]$, 其中 $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$), 共收集到 8687 ($R_{int} = 0.0985$) 个独立衍射点,其中 $I > 2\sigma(I)$ 的可观测点为 5542 个。最终差值电子密度的最高峰为 $0.857 \text{ e} \cdot \text{\AA}^{-3}$, 最低峰为 $-0.382 \text{ e} \cdot \text{\AA}^{-3}$ 。

($\Delta\sigma$) $_{\max} = 0.065$, $S = 1.042$ 。

2 结果与讨论

单质碘与三苯基膦促进的对氯苯亚磺酸钠与 1,3-二对甲苯基丙炔-1-醇的自由基加成-分子内氧化碳氢键环化的多步骤串联反应,以 70% 的产率合成了 5-甲基-3-对甲苯基-2-对氯苯硫基-1*H*-茚酮。化合物经 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、IR、和 HR-MS 等表征,数据均与其分子结构吻合。核磁共振碳谱中化学位移在 192.7 cm^{-1} 的单峰信号以及红外光谱中的 1715 cm^{-1} 吸收峰均显示化合物 **3** 中有羰基官能团存在。

表 1 化合物 **3** 的部分晶体学数据

Table 1 Crystallographic data for the compound **3**

Correlation parameter	Experimental data
Identification code	test
Empirical formula	$\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{ClOS}$
Formula weight	376.88
Temperature	273(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Triclinic
Space group	<i>P</i> -1
Unit cell dimensions	$a = 10.7305(7) \text{ Å}$ $\alpha = 105.289(3)^\circ$.
	$b = 13.0234(8) \text{ Å}$ $\beta = 101.273(3)^\circ$.
	$c = 14.7071(9) \text{ Å}$ $\gamma = 98.623(3)^\circ$.
Volume	$1899.7(2) \text{ Å}^3$
<i>Z</i>	4
Density (calculated)	1.318 mg/m^3
Absorption coefficient	0.320 mm^{-1}
$F(000)$	784
Crystal size	$0.210 \times 0.200 \times 0.190 \text{ mm}^3$
Theta range for data collection	$2.926^\circ \sim 27.596^\circ$
Index ranges	$-13 \leq h \leq 13$, $-16 \leq k \leq 16$, $-19 \leq l \leq 19$
Reflections collected	77600
Independent reflections	8687 [$R(\text{int}) = 0.0985$]
Completeness to $\theta = 25.242^\circ$	99.7%
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data/restraints/parameters	8687/0/473
Goodness-of-fit on F^2	1.042
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R^1 = 0.0705$, $wR^2 = 0.1903$
R indices (all data)	$R^1 = 0.1151$, $wR^2 = 0.2176$
Extinction coefficient	<i>n/a</i>
Largest diff. peak and hole	0.857 and $-0.382 \text{ e} \cdot \text{\AA}^{-3}$

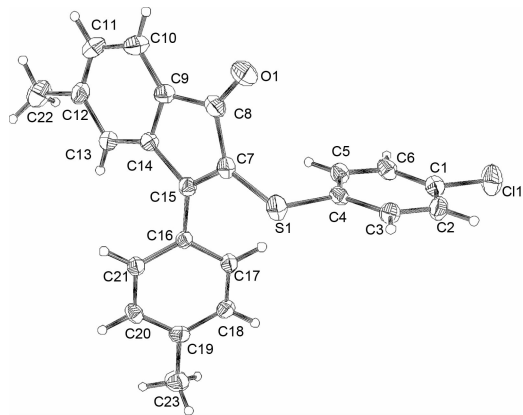


图 1 化合物 3 的分子结构(椭球概率 30%)
Figure 1 The molecular structure of the compound 3
(The thermal ellipsoids are drawn at the 30% probability level)

化合物 3 的分子结构如图 1 所示。由图 1 可知, 标题化合物为 1,3-二对甲苯基丙炔-1-醇的 Meyer-Schuster 重排-自由基加成-碳氢键氧化环化反

应的产物,C(7)—S(1)是通过自由基加成形成的新的 C—S,C(14)—C(15)是分子内碳氢键氧化环化形成的新的 C—C。

化合物 3 的晶体学数据、主要键长和键角分别列于下表 1、2 和 3。从表 1 中可以获得,该晶体(Crystal system)属于三斜晶系(Triclinic),空间群(Space group)为 *P*-1,晶胞参数(Unit cell dimensions): $a = 10.7305(7) \text{ \AA}$, $b = 13.0234(8) \text{ \AA}$, $c = 14.7071(9) \text{ \AA}$, $\alpha = 105.289(3)^\circ$, $\beta = 101.273(3)^\circ$, $\gamma = 98.623(3)^\circ$, $V = 1899.7(2) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, $D_c = 1.318 \text{ mg/m}^3$, $\mu = 0.320 \text{ mm}^{-1}$, $F(000) = 784$ 。从表 2 中的键长数据和表 3 中的键角数据可以看出,C(7)—C(8)的键长为 1.508(5) nm,表明为 C—C 键。C(7)—C(15)的键长为 1.358(4) nm,表明为 C = C 键。C(8)—O(1)的键长为 1.210(4) nm,为典型的 C = O 键的键长,C(4)—S(1)与 C(7)—S(1)的键长分别为

表 2 化合物 3 的主要键长(Å)
Table 2 Selected Bond Lengths(Å) of the compound 3

Bond	Length/ nm	Bond	Length/ nm	Bond	Length/ nm
C(1)—C(2)	1.372(5)	C(7)—C(8)	1.508(5)	C(12)—C(22)	1.522(6)
C(1)—C(6)	1.377(5)	C(7)—S(1)	1.743(3)	C(14)—C(15)	1.493(5)
C(1)—Cl(1)	1.735(4)	C(8)—O(1)	1.210(4)	C(15)—C(16)	1.463(4)
C(2)—C(3)	1.384(5)	C(8)—C(9)	1.479(5)	C(16)—C(17)	1.397(4)
C(3)—C(4)	1.388(4)	C(9)—C(10)	1.375(5)	C(16)—C(21)	1.397(4)
C(4)—C(5)	1.396(5)	C(9)—C(14)	1.406(5)	C(18)—C(19)	1.383(5)
C(4)—S(1)	1.758(3)	C(11)—C(12)	1.360(6)	C(19)—C(20)	1.394(5)
C(5)—C(6)	1.380(5)	C(12)—C(13)	1.406(5)	C(20)—C(21)	1.385(5)
C(7)—C(15)	1.358(4)	C(13)—C(14)	1.370(5)	C(19)—C(23)	1.502(5)

表 3 化合物 3 的主要键角(°)
Table 3 Selected Bond angles(°) of the compound 3

Bond	Angle	Bond	Angle	Bond	Angle
C(2)—C(1)—C(6)	121.30(3)	C(8)—C(7)—S(1)	122.4(3)	C(13)—C(14)—C(9)	120.40(3)
C(2)—C(1)—Cl(1)	119.70(3)	O(1)—C(8)—C(9)	128.1(4)	C(13)—C(14)—C(15)	131.10(3)
C(6)—C(1)—Cl(1)	119.10(3)	O(1)—C(8)—C(7)	126.3(4)	C(9)—C(14)—C(15)	108.50(3)
C(3)—C(4)—S(1)	115.80(2)	C(9)—C(8)—C(7)	105.5(3)	C(7)—C(15)—C(16)	127.90(3)
C(5)—C(4)—S(1)	124.60(2)	C(10)—C(9)—C(14)	120.7(4)	C(7)—C(15)—C(14)	108.90(3)
C(15)—C(7)—C(8)	109.10(3)	C(10)—C(9)—C(8)	131.2(4)	C(16)—C(15)—C(14)	123.20(3)
C(15)—C(7)—S(1)	127.40(3)	C(14)—C(9)—C(8)	108.0(3)	C(21)—C(16)—C(15)	121.90(3)
C(7)—S(1)—C(4)	105.66(15)	C(9)—C(10)—C(11)	117.8(4)	C(18)—C(19)—C(23)	121.20(3)

1.758(3) nm 和 1.743(3) nm,比正常的 C—S 单键(1.81 nm)短,比正常的 C = S 键(1.65 nm)长,说明分子中 C—S 键具有部分双键的性质,这是由于硫原子与 C = C 键发生 p - π 共轭效应。C(8)—C(9), C(14)—C(15)和 C(15)—C(16)的键长介于 1.463(4) nm ~ 1.493(5) nm,比正常的 C = C 键要短一些,这主要是 π - π 共轭效应的存在而导致。

3 结论

本文提供了一种 5-甲基-3-对甲苯基-2-对氯苯硫基-1*H*-茚酮的合成方法,无金属催化的单质碘与三苯基膦促进的性质稳定、无特殊气味及来源广泛对氯苯亚磺酸钠与 1,3-二对甲苯基丙炔-1-醇的自由基加成-分子内氧化碳氢键环化的多步骤串联反应可以顺利地得到目标化合物,并研究了该化合物的晶体结构。

参考文献

- [1] AHN J H, SHIN M S, JUNG S H, *et al.* Indenone derivatives; A novel template for peroxisome proliferator-activated receptor ($\text{ppar } \gamma$) agonists [J]. *J Med Chem*, 2006, **49**(15): 4781 – 4784.
- [2] ERNST-RUSSELL M A, CHAI C L L, WARDLAW J H, *et al.* Euplectin and coneuplectin, new naphthopyrones from the lichen flavoparmelia euplecta [J]. *J Nat Prod*, 2000, **63**(1): 129 – 131.
- [3] NITTA T, ARAI T, TAKAMATSU H, *et al.* Antibacterial Activity of Extracts Prepared from Tropical and Subtropical Plants on Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* [J]. *J Health Sci*, 2002, **48**(3): 273 – 276.
- [4] MORINAKA K, UBUKATA T, YOKOYAMA Y. Structurally versatile novel photochromic bisarylindenone and its acetal; Achievement of large cyclization quantum yield [J]. *Org Lett*, 2009, **11**(17): 3890 – 3893.
- [5] MANNING C, MCCLORY M R, MCCULLOUGH J J. Sigmatropic rearrangements of 1,1-diarylindenes migration aptitudes of aryl migration in the ground and electronically excited states [J]. *J Org Chem*, 1981, **46**(5): 919 – 930.
- [6] RAMESH K, SATYANARAYANA G. An approach to one-pot regioselective synthesis of indenones through palladium-catalyzed annulation in water [J]. *Eur J Org Chem*, 2018, **30**: 4135 – 4146.
- [7] GUO J, PENG X S, WANG X Y, *et al.* A gold-catalyzed cycloisomerization/aerobic oxidation cascade strategy for 2-aryl indenones from 1,5-enynes [J]. *Org Biomol Chem*, 2018, **16**(47): 9147 – 9151.
- [8] YAN Z F, ZHU C J. Copper-catalyzed radical silylation of ynones with silanes; En route to silyl-functionalized indenones [J]. *Adv Synth Catal*, 2017, **359**(23): 4153 – 4157.
- [9] WEN J W, SHI W Y, ZHANG F, *et al.* Electrooxidative tandem cyclization of activated alkynes with sulfinic acids to access sulfonated indenones [J]. *Org Lett*, 2017, **19**(12): 3131 – 3134.
- [10] ZHANG X S, JIAO J Y, ZHANG X H, *et al.* Synthesis of 2-sulfenylindenones via one-pot tandem meyer-schuster rearrangement and radical cyclization of arylpropynols with disulfides [J]. *J Org Chem*, 2016, **81**(13): 5710 – 5716.
- [11] LIU C Q, WANG B, GUO Z Y, *et al.* Metal-free cascade rearrangement/radical addition/oxidative C—H annulation of propargyl alcohols with sodium sulfinates; Access to 2-sulfenylindenones [J]. *Org Chem Front*, 2019, **6**(15): 2796 – 2800.
- [12] LIU C Q, LI H, WANG B, *et al.* Temperature controlled di- and monosulfonylation of propargyl alcohols with sodium sulfinates; Switchable access to (*E*)-allyl, vinyl disulfones and propargyl sulfones [J]. *Org Chem Front*, 2022, **9**(7): 1855 – 1860.