

2-苯基苯并噻吩合成的研究进展

段中余* 高宇娟

(河北工业大学化工学院, 河北省绿色化工与高效节能重点实验室 天津 300130)

摘 要 2-苯基苯并噻吩是一类重要的化合物, 广泛应用于医药、农药和半导体等功能性材料的合成。因此, 其合成受到人们广泛关注, 合成新方法不断出现。本文从不同反应底物类别出发, 对 2-苯基苯并噻吩的合成方法进行了简要的综述和评价。

关键词 苯基苯并噻吩, 合成, 综述, 评价

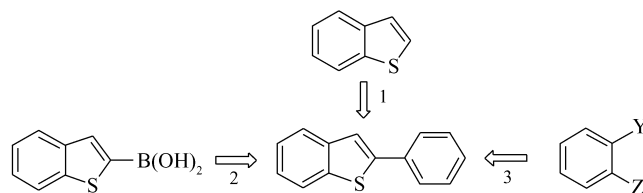
中图分类号: O625.7

文献标识码: A

文章编号: 1000-0518(2013)06-0611-06

DOI: 10.3724/SP.J.1095.2013.20394

2-苯基苯并噻吩及其衍生物是自然界中广泛存在的一种含硫的杂环化合物, 是重要的有机合成中间体, 被广泛用于医药、农药和半导体等功能性材料的合成^[1-3], 其合成受到人们的普遍关注。苯并噻吩通常指苯并[b]噻吩。目前, 制备 2-苯基苯并噻吩的主要路线有 3 条: 1) 苯并噻吩的 2 位芳基化反应; 2) 2-硼酸基苯并噻吩与芳基供体的偶合反应; 3) 由取代苯衍生物的分子内环化反应制得。以下, 将按上述 3 条合成路线, 按起始原料不同, 对文献报道的 2-苯基苯并噻吩的合成方法进行总结和评述 (Scheme 1)。



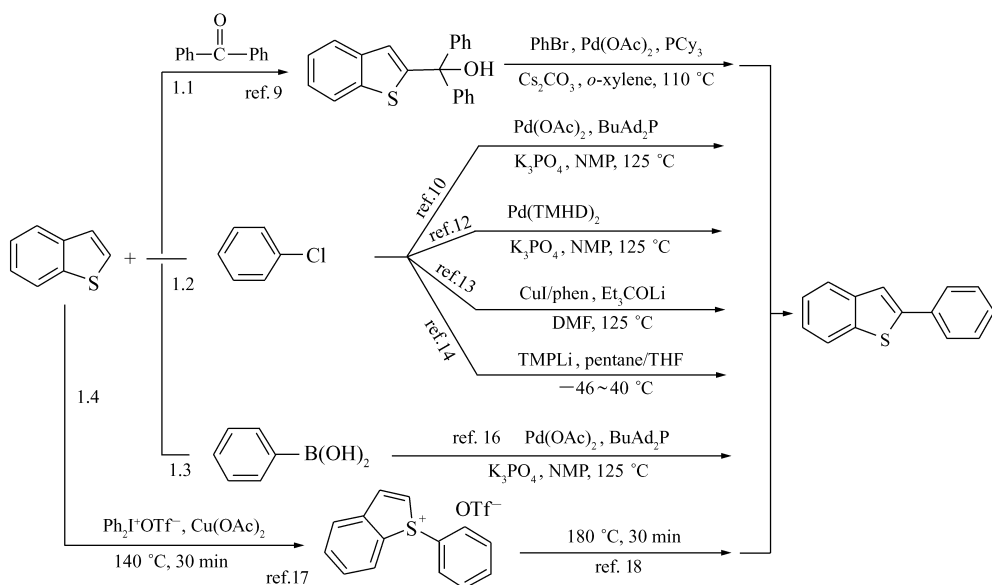
Scheme 1 Typical routes for the formation of 2-phenyl-benzothiophene

1 以苯并噻吩为起始原料

用过渡金属为催化剂, 使化合物形成新的 C—C 键是有机合成的重要手段^[4-5]。芳香杂环是许多天然产物、药用活性物质、农用化学品以及某些有机功能材料的重要结构单元, 也是大多数这类物质的合成起始原料。由于在芳香杂环上直接芳基化相对简单, 因此广受合成化学家的青睐。Ohta 等^[6]和Aoyagi 等^[7]在这个领域做了开创性工作。随后一些科学家将这种方法扩展到利用催化剂使芳杂环与卤代芳烃或芳硼酸进行芳基化反应 (Scheme 2)。

1.1 苯并噻吩的二苯基羟甲基取代物卤代苯的选择性偶合反应

一般情况下, 在 Pd(II) 催化下的 α, α -二苯基羟甲基取代物与卤代芳烃进行的芳基化反应中, 邻位芳基化与本位芳基化是竞争反应^[8]。为了实现本位选择性偶合, 必须寻找合适的芳基偶合试剂。2007 年, Kotschy 等^[9]报道了高选择性的溴苯对 2-(α, α -二苯基羟甲基) 苯并噻吩的本位芳基化反应。以苯并噻吩为原料, 先与二苯甲酮反应生成 2-(α, α -二苯基羟甲基) 苯并噻吩, 进而在催化剂醋酸钯



Scheme 2 Typical routes for the formation of 2-phenyl benzo[*b*]thiophene from benzo[*b*]thiophene

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、配体三环己基膦 (PCy_3) 以及碳酸铯 (Cs_2CO_3) 存在下,在邻二甲苯中与溴苯反应,以较高产率(77%)得到终产物 2-苯基苯并噻吩 (Scheme 2)。

1.2 苯并噻吩与卤代芳烃的偶合反应

近年来,Daugulis 等^[10]报道了用氯苯对钯催化活化的富电子杂环 C—H 键的芳基化反应。他们以苯并噻吩为原料,正丁基二(1-金刚烷基)膦 $\text{Bu}(\text{Ad})_2\text{P}$ 为配体,醋酸钯 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 为催化剂, K_3PO_4 为碱,在 *N*-甲基吡咯烷酮(NMP)溶液中进行芳基化反应。反应过程中,在配体的存在下,氯苯与 $\text{Pd}(0)$ 氧化加成后^[11]再与苯并噻吩亲电取代,进而脱质子生成 2-苯基苯并噻吩 (Scheme 2)。该方法成功地使用了体积较大的富电子的膦配体,具有操作简单、反应步骤少、成本较低(采用廉价的氯苯)和产率较高(63%)的优点。

2008 年,Nandurkar 等^[12]和 Do 等^[13]成功地利用不同的过渡金属催化剂体系实现了卤代芳烃(溴苯、碘苯)对杂环上 C-2 的芳基化反应。前者以苯并噻吩为原料,二(2,2,6,6-四甲基-3,5-庚二酮)合钯, $\text{Pd}(\text{TMHD})_2$ 为催化剂, K_3PO_4 为碱,*N*-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)为溶剂,用卤代芳烃对杂环 C-2 位芳基化,生成 2-苯基苯并噻吩。这种方法采用单一组分的钯配合物作为催化剂,不会出现膦配体中毒现象,控制芳基化反应在 C-2 位进行,有一定的选择性。而且该钯配合物制备简单,在空气中稳定,且反应过程中不会失活。但是反应比较迟缓,产率不是很高(35%)。而后者则以更为经济的 CuI /邻菲罗啉为催化体系,三乙基甲酰锂 (Et_3COLi) 为碱,用碘苯使苯并噻吩 2 位芳基化,以 86% 的产率成功制得了 2-苯基苯并噻吩 (Scheme 2)。

2011 年,Truong 等^[14]以苯并噻吩和氯苯为原料,在正戊烷/四氢呋喃(THF)溶剂体系中,在 2,2,6,6-四甲基哌啶锂 (TMPLi) 存在下,合成了 2-苯基苯并噻吩 (Scheme 2)。该方法的原料易得,未使用过渡金属催化剂,因此避免了重金属的环境污染,反应温度为室温,产率较高(85%)。

1.3 苯并噻吩与苯硼酸的偶合反应

随着化学科学的发展,以最有效和最环保的方式制备产品的绿色可持续合成工艺越来越受到重视。因此,由 C—H 键到 C—C 键的直接转化是满足这些要求的一种清洁和有效的方法^[15]。

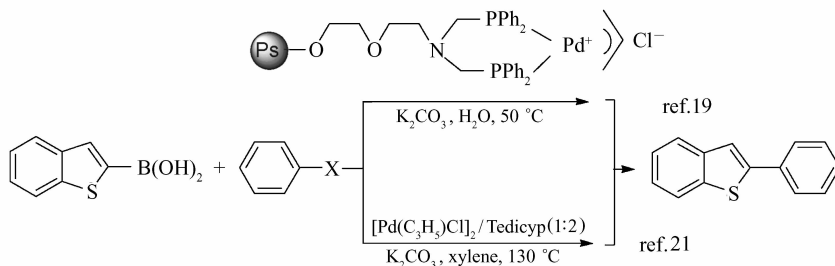
为此,2008 年北京大学的施章杰课题组^[16]在 $\text{Pd}(\text{II})$ 催化下,直接由富电子杂环芳烃与芳基硼酸交叉偶联反应生成联苯 C—C 键。以苯并噻吩为原料,通过 $\text{Pd}(\text{II})$ 亲电进攻,产生中间体芳基钯,再经苯硼酸金属取代,通过还原消除反应生成 2-苯基苯并噻吩。还原后的 $\text{Pd}(0)$ 被 O_2 氧化成 $\text{Pd}(\text{II})$, 实现催化剂的循环 (Scheme 2)。该方法使用苯硼酸替代卤代芳烃,降低了对环境的污染,而且催化剂可循环使用,产率可达 68%。

1.4 苯并噻吩经由 *S*-苯基苯并噻吩盐的热迁移反应生成 2 位苯基取代的苯并噻吩

Kitamura 等^[17]用二苯基高碘盐与苯并噻吩反应,首先合成 *S*-苯基苯并噻吩盐。加入底物量 1% (摩尔分数)的醋酸铜 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 为催化剂,使苯并噻吩与二苯基碘三氟甲磺酸盐 (按摩尔比 1:1.2) 在 140 °C 下反应 30 min,以较高产率得到 *S*-苯基苯并噻吩盐。再将此种 *S*-苯基苯并噻吩盐在固体状态下,180 °C 加热 30 min 后,进行柱色谱分离,以 86% 的产率得到硫原子上的苯基发生迁移的 2-苯基苯并噻吩^[18] (Scheme 2)。

2 以 2-硼酸基苯并噻吩为起始原料

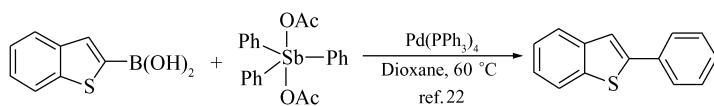
2-硼酸基苯并噻吩在两亲性含钯树脂 [PS-PEG-adpp-Pd($\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5$)]Cl 催化下,与碘苯或溴苯在水中反应可成功地生成 2-苯基苯并噻吩^[19] (Scheme 3)。该反应的催化剂易与产物分离回收利用,反应以水为溶剂,有利环保^[20],产物纯度和产率高达 95% 以上。



Scheme 3 The formation of 2-phenyl-benzo[*b*]thiophene from 2-benzo[*b*]thiophene boronic acid and aryl halide

Kondolff 等^[21]以 $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ 为催化剂,使卤代芳烃 (溴苯、碘苯) 与 2-硼酸基苯并噻吩反应生成 2-苯基苯并噻吩 (Scheme 3)。可能是杂环芳硼酸与卤代芳烃反应中催化剂部分被杂环芳硼酸毒化使该反应的产率较低,且经济性也略差。

2-硼酸基苯并噻吩除了能与卤代芳烃反应外,与其它的芳基供体也有成功反应的例子。Yasuike 等^[22]以 2-硼酸基苯并噻吩为原料,以 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 为催化剂与三苯基二乙酸锑 (V) 反应成功制得了 2-苯基苯并噻吩。体系中 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 与 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ 之间可发生可逆转换,三苯基二乙酸锑 (V) 与 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ 氧化加成,进而与苯硼酸反应后锑 (V) 被还原成锑 (III),通过还原消除反应生成 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ 及终产物 2-苯基苯并噻吩 (Scheme 4)。该反应条件温和,产率很高 (96%),不需要使用碱,因此有利于芳香环的亲电进攻,减少芳香环的金属取代。



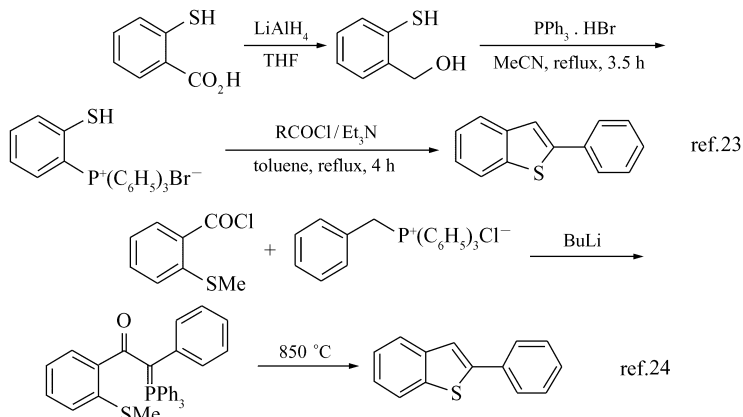
Scheme 4 The formation of 2-phenyl-benzo[*b*]thiophene from 2-benzo[*b*]thiophene boronic acid and Sb(V) complex

3 以取代苯为原料的合成方法

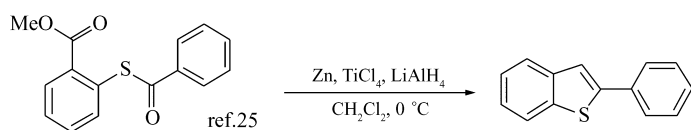
Carughi 等^[23]发现,以 2-巯基苯甲酸为原料,经 LiAlH_4 还原成 2-巯基苯甲醇,再与 $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}\cdot\text{HBr}$ 在 MeCN 中回流 3.5 h,与苯甲酰氯经 Witting 反应,并在 Et_3N 存在下发生分子内环化反应而生成 2-苯基苯并噻吩 (Scheme 5)。该方法反应条件温和,产率很高 (95%),但是反应步骤较多,且反应需在 N_2 气保护下进行,否则会生成相应的二硫化物。

Burns 等^[24]用类似的方法以 2-甲硫基苯甲酰氯与 $\text{Ph}_3\text{P}^+(\text{CH}_2\text{Ph})\text{Cl}^-$ 在强碱丁基锂的作用下经 Witting 反应后,在 850 °C 下快速真空分解 (FvP) 失去 1 个甲基自由基,进而环化生成 2-苯基苯并噻吩,产率为 53% (Scheme 5)。

Jeong 等^[25]在 $\text{Zn}/\text{TiCl}_4/\text{LiAlH}_4$ 存在下,2-酰基巯基苯甲酸甲酯进行分子内环化,以良好的收率制得了相应的 2-芳基或 2-烷基苯并噻吩 (Scheme 6)。

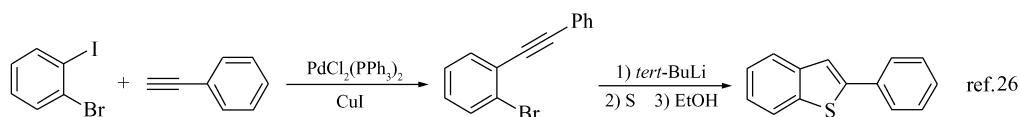


Scheme 5 The formation of 2-phenyl-benzo[*b*]thiophene from substituted thiophenols or aromatic sulfide



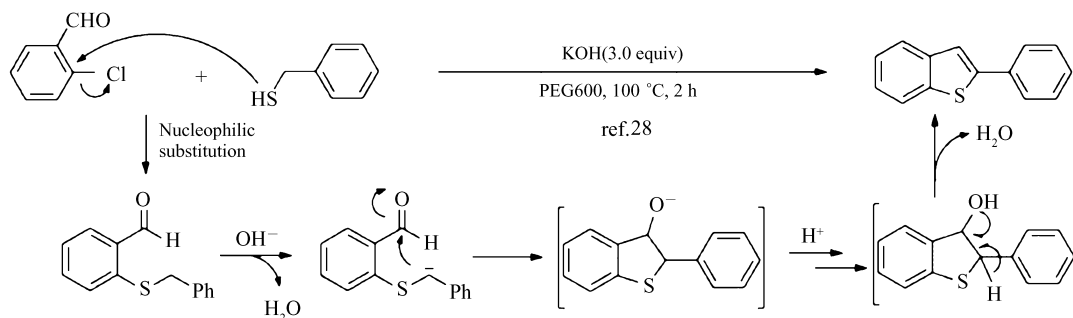
Scheme 6 The formation of 2-phenyl-benzo[*b*]thiophene from 2-benzoylsulfanyl-benzoic acid methyl ester

由邻溴苯乙炔基苯合成苯并噻吩也是一种较有效的方法^[26]。其中邻溴苯乙炔基苯可以由邻溴碘苯与苯乙炔由钯催化剂催化以很高产率直接制得。再与叔丁基锂发生溴锂交换后加入硫粉,再用乙醇醇化生成 2-苯基苯并噻吩(Scheme 7)。该反应只生成唯一产物,得到的产物易于分离纯化,且收率也较高(68%)。



Scheme 7 The formation of 2-phenyl benzo[*b*]thiophene from 1-bromo-2-iodobenzene and phenylacetylene

2010 年,新加坡国立大学的 Liu 等^[27]不用催化剂,在 KOH 存在下,于 100 °C 使邻氯苯甲醛和苄硫醇在聚乙二醇(PEG)600 中反应 2 h,以 81% 的产率制得 2-苯基苯并噻吩,其可能的反应机理如 Scheme 8 所示。此反应下可推广应用于其它 2-取代苯并噻吩或苯并噻唑类化合物的合成。2-取代苯并噻吩化合物是通过交叉偶联和分子内环化过程生成的。C-S 交叉偶联反应(亲核取代反应)形成一个芳基硫化物中间体,该芳基硫化物中间体在碱性条件下经历分子内亲核加成反应,即苄基碳负中心攻击醛羰基碳中心,随后酸化继而脱水生成 2-取代苯并噻吩化合物。该方法可一步完成,过程简单,产物容易分离,成本较低(不需要催化剂),适用范围较宽。



Scheme 8 Proposed mechanism for the synthesis of 2-phenyl benzo[*b*]thiophene from 2-chloro-benzaldehyde and phenyl-methanethiol

4 结论与展望

文献报道的2-苯基苯并噻吩的3条合成路线各具特色。其中,在PEG600溶剂中,由邻氯苯甲醛与苄硫醇交叉偶联反应,可以一步生成2-苯基苯并噻吩,是合成2-苯基苯并噻吩的简便有效的绿色工艺。文中综述10种2-苯基苯并噻吩的制备方法也可被应用于制备类似结构的其它衍生物,为进一步开发新型绿色有机合成工艺提供有益借鉴。

参 考 文 献

- [1] ZHANG Yumei, PEI Jian. Progress on Synthesis of Polycyclic Hydrocarbons Based on Benzo[b]thiophene and Their Applications in Organic Field-effect Transistors[J]. *Chinese J Appl Chem*, 2010, **27**(5):497-504 (in Chinese). 张玉梅, 裴坚. 苯并噻吩类稠环有机半导体材料的合成及在场效应晶体管中应用研究的进展[J]. *应用化学*, 2010, **27**(5):497-504.
- [2] FENG Changgen, DENG Xiafei, XIANG Hua, *et al.* Anti-estrogens: Current Status and Trends in the Treatment of Breast Cancer[J]. *Chinese J New Drugs*, 2006, **13**:25-31 (in Chinese). 冯长根, 邓霞飞, 向华, 等. 治疗乳腺癌的抗雌激素药物研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2006, **13**:25-31.
- [3] WANG Chuanyuan, DU Jianguo, DUAN Yi, *et al.* Geochemical Characteristics and Significance of Aromatic Hydrocarbon in Oil and Gas[J]. *Xinjiang Pet Geol*, 2007, **28**(1):29-32 (in Chinese). 王传远, 杜建国, 段毅, 等. 芳香烃地球化学特征及地质意义[J]. *新疆石油地质*, 2007, **28**(1):29-32.
- [4] Beller M, Bolm C, Eds. Transition Metals for Organic Synthesis[M]. 2nd Ed. Wiley-VCH, Weinheim, 2004.
- [5] Kotschy A, Timári G. Heterocycles from Transition Metal Catalysis[M]. Berlin: Springer, 2005.
- [6] Ohta A, Akita Y, Ohkuwa T, *et al.* Palladium-catalyze Arylation of Furan, Thiophene, Benzo[b]furan and Benzo[b]thiophene[J]. *Heterocycles*, 1990, **31**:1951-1958.
- [7] Aoyagi Y, Inoue A, Koizum I, *et al.* Palladium-catalyzed Cross-coupling Reactions of Chloropyrazines with Aromatic Heterocycles[J]. *Heterocycles*, 1992, **33**:257-272.
- [8] Terao Y, Wakui H, Satoh T, *et al.* Palladium-Catalyzed Arylative Carbon-Carbon Bond Cleavage of α, α -Disubstituted Arylmethanols[J]. *J Am Chem Soc*, 2001, **123**:10407-10408.
- [9] Beatrix Bíró A, Kotschy A. Selective Palladium-Catalysed ipso Arylation of α, α -Disubstituted Benzo[b]thien-2-ylmethanols with Aryl Bromides Using PCy₃ as Ligand[J]. *Eur J Org Chem*, 2007, **8**:1364-1368.
- [10] Hendrich A C, Daugulis O. Palladium-Catalyzed Arylation of Electron-Rich Heterocycles with Aryl Chlorides[J]. *Org Lett*, 2007, **9**:1449-1451.
- [11] Litke A F, Fu G C. Palladium-Catalyzed Coupling Reactions of Aryl Chlorides[J]. *Angew Chem, Int Ed*, 2002, **41**:4176-4211.
- [12] Nandurkar N S, Bhanushali M J, Bhor M D, *et al.* Palladium Bis(2,2,6,6-tetramethyl-3,5-heptanedionate): an Efficient Catalyst for Regioselective C-2 Arylation of Heterocycles[J]. *Tetrahedron Lett*, 2008, **49**:1045-1048.
- [13] Do H Q, Khan R M K, Daugulis O A. General Method for Copper-Catalyzed Arylation of Arene C—H Bonds[J]. *J Am Chem Soc*, 2008, **130**(45):15185-15192.
- [14] Truong T, Daugulis O. Base-Mediated Intermolecular sp^2 C—H Bond Arylation *via* Benzyne Intermediates[J]. *J Am Chem Soc*, 2011, **133**(12):4243-4245.
- [15] Alberico D, Scott M E, Lautens M. Aryl-Aryl Bond Formation by Transition-Metal-Catalyzed Direct Arylation[J]. *Chem Rev*, 2007, **107**:174-238.
- [16] Yang S D, Sun C L, Zhao F, *et al.* Palladium-Catalyzed Direct Arylation of (Hetero)Arenes with Aryl Boronic Acids[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2008, **47**:1473-1476.
- [17] Kitamura T, Yamane M, Zhang B X, *et al.* Phenyl-1-benzothiophenium Triflates by a Direct S-Phenylation with Diphenyliodonium Triflate[J]. *Bull Chem Soc Jpn*, 1998, **71**(5):1215-1219.
- [18] Kitamura T, Zhang B X, Fujiwara Y. Novel Phenyl Migration of 1-Phenylbenzo[b]thiophenium Triflates in the Thermolysis[J]. *Tetrahedron Lett*, 2002, **43**:2239-2241.
- [19] Uozumi Y, Nakai Y. An Amphiphilic Resin-Supported Palladium Catalyst for High-Throughput Cross-Coupling in Water[J]. *Org Lett*, 2002, **4**:2997-3000.
- [20] Li C J, Chan T H. Organic Reactions in Aqueous Media[M]. New York: Wiley, 1997.
- [21] Kondolf I, Doucet H, Santelli M. Palladium/Tetraphosphine Catalyzed Suzuki Cross-Coupling of Heteroarylboronic Acids with Aryl Halides[J]. *J Heterocycl Chem*, 2008, **45**:109-118.
- [22] Yasuike S, Qin W, Sugawara Y, *et al.* Suzuki-type Cross-coupling Reaction of Pentavalent Triarylimony Diacetates with Arylboronic Acids without a Base[J]. *Tetrahedron Lett*, 2007, **48**:721-724.

- [23] Arnoldi A, Carughi M. A Simple Synthesis of 2-Substituted 1-Benzothiophenes and 3-Substituted 2*H*-1-Benzothiopyrans [J]. *Synthesis*, 1988, **2**:155-157.
- [24] Aitken R A, Burns G. Flash Vacuum Pyrolysis of Stabilised Phosphorus Ylides: Part 3. Preparation of *o*-Methoxyphenyl- and *o*-Methylsulfanyphenyl-alkynes and Their Cyclisation to Benzofurans and Benzothiophenes [J]. *J Chem Soc, Perkin Trans 1*, 1994, **17**:2455-2460.
- [25] Jeong H J, Yoon U Y, Jang S H, *et al.* A New Zn/TiCl₄/LiAlH₄ Mediated Approach to 2-Aryl- or 2-Alkyl-substituted Benzothiophenes *via* Intramolecular Cyclization [J]. *Synlett*, 2007, **9**:1407-1410.
- [26] Sashida H, Sadamori K, Tsuchiya T. A Convenient One-Pot Preparation of Benzo[*b*]-tellurophenes, -Selenophenes, and -Thiophenes from *o*-Bromoethynylbenzenes [J]. *Synth Commun*, 2006, **28**(4):713-727.
- [27] Duan Z, Ranjit S, Liu X. One-Pot Synthesis of Amine-Substituted Aryl Sulfides and Benzo[*b*]thiophene Derivatives [J]. *Org Lett*, 2010, **12**:2430-2433.

Recent Progress in the Synthesis of 2-Phenyl-benzo[*b*] thiophene

DUAN Zhongyu *, GAO Yujuan

(Hebei Provincial Key Laboratory of Green Chemical Technology & High Efficient Energy Saving,
School of Chemical Engineering & Technology, Hebei University of Technology, Tianjin 300130, China)

Abstract 2-Phenyl benzothiophene is an important compound and has been widely used in the synthesis of medicines, pesticides and functional materials, and so on. Much research concern has been made on its synthesis. Sereval synthetic routes have been developed for the synthesis of 2-phenyl benzothiophene over the past decades. In this short review, we briefly summarized the recent progress in this field using benzo[*b*] thiophene, 2-benzo[*b*]thiophene boronic acid and substituted benzene as substrates and made some comments on the future perspectives of the synthetic methodology.

Keywords phenyl benzothiophene, synthesis, summary, evaluation