

一锅串联法合成 β -酮磺化合物及其衍生物

张 蕾, 古丽扎拜尔·阿不力皮孜, 阿布都热西提·阿布力克木*

新疆师范大学化学化工学院, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2022年4月26日; 录用日期: 2022年5月24日; 发布日期: 2022年5月31日

摘 要

本文介绍了通过一锅串联法实现了从 α -一溴甲基酮合成 β -酮磺及其衍生类化合物的过程。在溶剂为乙醇和水(3:1/v:v)中, α -一溴甲基酮与对甲苯亚磺酸钠发生取代反应合成了 β -酮磺化合物, 后又分别加入硼氢化钠、盐酸羟胺、苯肼生成了 β -酮磺类衍生物, 该方法溶剂绿色环保, 后处理简单, 产率损失较少, 底物适应范围性广, 所得已知化合物结构经 ^1H NMR分析确证。

关键词

一锅串联法, α -一溴甲基酮, β -酮磺化合物, β -酮磺衍生物

One-Pot Tandem Method Synthesis of β -Ketosulfone Compounds and Their Derivatives

Lei Zhang, Gulizabair Abrilpizi, Abudu Rexit Abulikemu*

College of Chemistry and Chemical Engineering, Xinjiang Normal University, Urumqi Xinjiang

Received: Apr. 26th, 2022; accepted: May 24th, 2022; published: May 31st, 2022

Abstract

This paper describes the synthesis of β -ketosulfones and their derivatives from α -bromomethyl ketones by a one-pot tandem method. In the solvent of ethanol and water (3:1/v:v), α -Monobromomethyl ketone and sodium p-toluenesulfinate were substituted to synthesize β -ketosulfone compounds, and then sodium borohydride, hydroxylamine hydrochloride, and phenylhydrazine were added to form β -ketosulfone derivatives. The method has the advantages of green solvent, simple post-processing, less yield loss, wide substrate adaptability. The known compound structure was confirmed by ^1H NMR analysis.

*通讯作者。

文章引用: 张蕾, 古丽扎拜尔·阿不力皮孜, 阿布都热西提·阿布力克木. 一锅串联法合成 β -酮磺化合物及其衍生物[J]. 化学工程与技术, 2022, 12(3): 226-233. DOI: 10.12677/hjct.2022.123030

Keywords

One-Pot Tandem Method, α -Bromomethyl Ketone, β -Ketosulfone Compounds, β -Ketosulfone Derivatives

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

砜基不仅是分布在生物活性分子和功能材料中的关键结构基元,而且是重要的有机合成中间体[1] [2]。它们在天然产物和各种重要结构成分的合成应用中也起着至关重要的作用,如合成二取代乙炔,丙二烯,乙烯基砜,酮,4H-吡喃,和具有光学活性的 β -羟基砜等[3]。在砜中,带有活性亚甲基的 β -酮砜是通用的中间体,可用于烷基化、酰化、共轭加成和缩合等转化,砜基也因此作为化学调节剂被描述为“化学变色龙”[4]。目前部分有生物活性的 β -酮砜,已经被引用到药物中用来治疗人类疾病,如:抗生素舒巴坦,万络,抗麻风药氨苯砜和抗雄激素康士得等。砜的芳基杂环类衍生化,在医药和农药领域同样也有广泛的应用[5],如:逆转录酶抑制剂,杀菌剂,除草剂,抗病毒,抗肿瘤以及抗 HIV 等,此外, β -酮砜可用作合成具有手性和旋光性的 β -羟基砜前体[6], β -酮砜衍生化也同样具有抗真菌,抑制 β -羟基类固醇脱氢酶等很好的生物学活性[7] [8]。这类化合物因其具有的多种生物活性,有些已经商品化,被用来治疗人类疾病,如万络,氨苯砜和抗雄激素康士得等。就其衍生物而言, β -羟基砜不仅是许多药理学上重要的化合物和合成有用分子中的基本骨架,还是合成许多生物化合物和有机合成中的反应中间体的关键前体[9]。

之前报道的 β -酮砜化合物的合成方法,通常是通过 α -卤代酮或 α -甲苯磺氧基酮与亚硫酸钠盐的烷基化反应制备;或是由烯烃,炔烃与磺酸,磺酰肼等来反应制备,以及有部分是直接氧化 β -酮硫化物来得到 β -酮砜[10] [11]。例如:王桦课题组报道了铜催化的烯烃与磺酰肼反应来获得 β -酮砜化合物[12];张梦扬课题组报道了2-溴苯乙酮与芳烃亚磺酸钠反应来获得 β -酮砜化合物[13];邹立伟课题组报道了用NBS介导 β -酮酸与亚硫酸钠反应来获得 β -酮砜化合物[3];李龙春课题组报道了在铜催化下通过发生需氧氧化交叉偶联反应形成C-S键来合成 β -酮砜[14]。然而,这些反应它们大多存在一些局限性,如需要一定量的引发剂,昂贵和有毒的金属盐催化,反应条件相对复杂或苛刻,需要气体保护,以及不希望得到的副产物等,因此,开发更温和,更方便,特别是绿色的可持续的方法来合成 β -酮砜是很必要的。近年来,开发合成 β -酮砜及其衍生化的新方法已经引起广泛的关注。本文主要通过一锅法将三步反应串联在一起,与之前合成方法相比,不需要分离中间体,具有操作处理简单,溶剂绿色环保等优点。

2. 实验部分

2.1. 仪器与试剂

^1H NMR 谱由 Bruker-DMX400M 型核磁共振谱仪测定, CDCl_3 作溶剂, 实验所用试剂均为市售化学纯或分析纯级, 柱层析用 400 目分析纯硅胶。

2.2. 实验方法

2.2.1. β -酮砜的合成

将 27.8 mg (0.1 mmol) α -一溴-1-苯乙酮和 26.7 mg (1.5 equiv.)的对甲苯亚磺酸钠加入反应瓶中, 在加

入 1 mL EtOH:H₂O (3:1/v:v), 放置于 50°C 下油浴中搅拌, 用 TLC 监测原料基本转化完成后停止反应, 冷却至室温, 所得粗产品用薄层色谱分离纯化, 得到白色固体物质(29.9 mg, 产率 85%)。

2.2.2. β -羟基砜、 β -肟砜、 β -脞砜的合成

在 5 mL 反应试管中加入 0.1 mmol α -溴-1-苯乙酮和 1.5 equiv.的对甲苯亚磺酸钠以及 1 mL EtOH:H₂O (3:1/v:v), 在 50°C 下搅拌反应(TLC 跟踪反应进程), 至原料完全后, 冷却至室温, 1) 在 0°C 下继续加入 1 mL 乙醇和分多次加入硼氢化钠(3 equiv.)直至 β -酮砜反应完全, 萃取旋干后通过薄层色谱法分离, 过滤旋干得到纯产物, 2) 加入 2 equiv.的盐酸羟胺和 1 mL 乙醇升温至 100°C 下反应, 至 β -酮砜反应完全, 冷却至室温, 重结晶得到产物。3) 加入 1.5 equiv.的苯肼和 1 mL 乙醇升温至 100°C 下反应, 至 β -酮砜反应完全, 冷却至室温, 重结晶得到目标产物, 以上所得到的产物均用 ¹H NMR 进行表征。

3. 实验思路设计

一锅法是一种环境友好的工艺, 从简单, 廉价和可商购的原料制备复杂和高价值的有机化合物。这种方法, 无需中间产物的分离和纯化即可获得所需产物, 尤其适用于中间产物不稳定的反应体系, 具有操作简便, 后处理简单, 产率损失较少, 产生的废弃物较少等优点[15][16][17][18]。本课题组长期研究选择性脱溴制备 α -卤代酮类化合物[19][20][21][22], 本文以绿色, 便捷合成为目的, 设计了以 α -溴甲基酮为底物, 乙醇和水为溶剂, 先与对甲苯亚磺酸钠发生取代, 得到一系列 β -酮砜化合物, 体系不在处理的基础上分别加入硼氢化钠, 苯肼, 盐酸羟胺一锅串联得到一系列 β -酮砜衍生化合物的方法。

4. 结果与讨论

4.1. β -酮砜化合物的合成

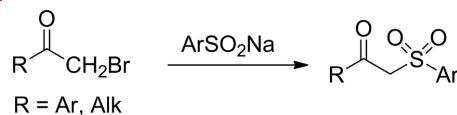
4.1.1. β -酮砜化合物反应条件优化

我们以 α -溴-1-(4-溴苯基)乙酮作为模板反应底物, 对溶剂、温度、投料比等条件进行筛选(表 1)。发现当底物与对甲苯亚磺酸钠投料比为 1:1.5 时, 此反应在乙酸乙酯和水中, 虽然产率还不错, 但是反应时间很长且反应不完全, 但在无水乙醇或 95%乙醇中产率还不错, 在 2-甲基-四氢呋喃中几乎不发生反应(表 1, entry 1, 2, 4, 5, 6), 虽然将甲醇作为溶剂时反应效果最好(表 1, entry 3), 但考虑到此研究方案绿色环保的重要性, 我们确定选择乙醇作为溶剂; 当把底物与对甲苯亚磺酸钠的投料比减少到 1.2 当量或 1.0 当量时, 反应时间加长并且反应进行的不彻底(表 1, entry 7, 8), 随后我们又对反应的温度进行了筛选发现在 50°C 时反应效果最好(表 1, entry 9, 10); 之后我们又尝试了将乙醇与水配成一定比例作为溶剂, 发现在乙醇与水 3:1 (v:v)时反应的效果很不错, 比在只有乙醇或只有水作为溶剂的反应效果更好(表 1, entry 11, 12, 13); 因此, 把 0.2 mmol 的 α -溴-1-(4-溴苯基)乙酮作为底物、对甲苯亚磺酸钠为 1.5 当量、溶剂为乙醇与水 3:1 (v:v)选为该反应的最佳反应条件(表 1, entry 13)。

Table 1. Optimization of conditions for one-pot synthesis of β -ketosulfone compounds

表 1. 一锅法合成 β -酮砜化合物的条件优化

Entry	Solvent (1 ml)	ArSO ₂ Na (equiv.)	Time (h)	T (°C)	Yield ^a (%)
1	2-CH ₃ -THF	1.5	12	r.t	Trace
2	CH ₃ COOC ₂ H ₅	1.5	12	r.t	76



Continued

3	CH ₃ OH	1.5	6	r.t	86
4	H ₂ O	1.5	12	r.t	67
5	C ₂ H ₅ OH (95%)	1.5	10	r.t	81
6	C ₂ H ₅ OH	1.5	5	r.t	80
7	C ₂ H ₅ OH	1.2	8	r.t	78
8	C ₂ H ₅ OH	1.0	12	r.t	76
9	C ₂ H ₅ OH	1.5	6	50	82
10	C ₂ H ₅ OH	1.5	7	80	80
11	C ₂ H ₅ OH:H ₂ O (1:1/v:v)	1.5	9	50	73
12	C ₂ H ₅ OH:H ₂ O (2:1/v:v)	1.5	7	50	78
13	C ₂ H ₅ OH:H ₂ O (3:1/v:v)	1.5	6	50	85

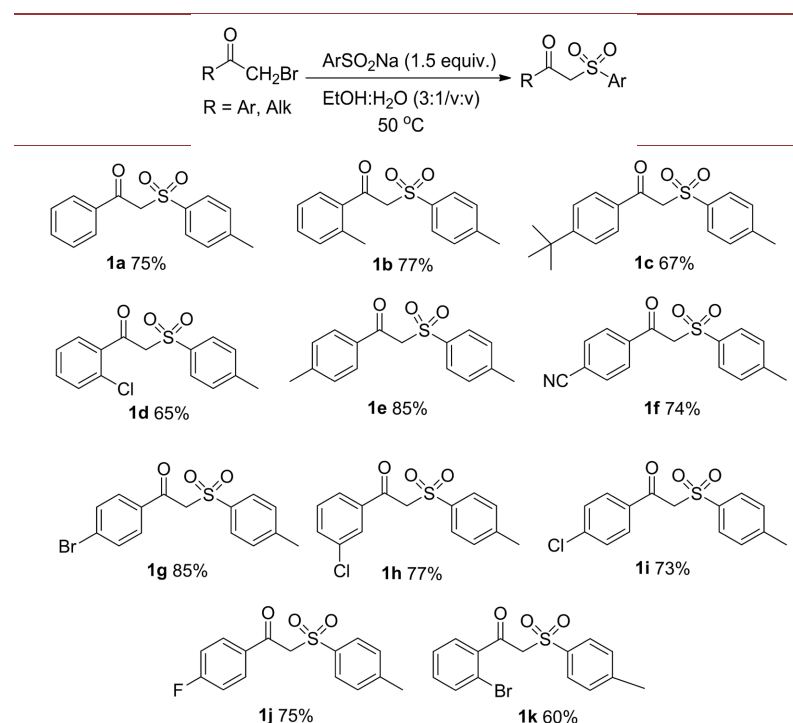
^a 分离产率。

4.1.2. β -酮磺化合物底物拓展

筛选好最优条件后, 选用最佳的模板条件: α -溴-1-(4-溴苯基)乙酮(0.1 mmol)作为模板反应的底物, 在 50℃的条件下, 以乙醇和水(3:1/v:v) (1 mL)作为反应溶剂, 加入 1.5 equiv.的对甲苯亚磺酸钠进行亲核取代, 直至反应完成。考察了不同取代基的 α -三溴苯乙酮的反应情况, 结果如表 2 所示。从实验结果可以看出, 无论芳环上含有供电子基还是吸电子基, 均可适用于该体系。当苯环上引入给电子基或吸电子基时, 都能以中等到较高的产率得到目标产物(1a~1k)。

Table 2. Substrate expansion for one-pot synthesis of β -ketosulfones

表 2. 一锅法合成 β -酮磺类化合物的底物拓展

Yield^a (%) ^a 分离产率。

4.2. β -酮磺衍生物的合成

4.2.1. β -酮磺衍生物反应条件优化

鉴于在乙醇水体系中 β -酮磺类化合物的合成取得了较好的结果, 本工作继续又对合成 β -酮磺类衍生物进行了探究, 在之前的反应条件及溶剂的基础上, 加入了硼氢化钠、苯肼、盐酸羟胺来进行探究 β -酮磺类衍生物化合物的合成, 首先我们做了相应的投料比优化, 生成了一系列的 β -羟基磺、 β -肟磺、 β -苯肼磺类化合物, 结果如表 3 所示。以 α -溴-1-(4-溴苯基)乙酮(0.1 mmol)作为模板反应的底物, 在前一步合成 β -酮磺的基础上, 通过对硼氢化钠的投料比筛选发现当硼氢化钠的当量为 3 equiv. 和 5 equiv. 的时候反应产率接近, 因此确定硼氢化钠的当量为 3 equiv.; 通过对盐酸羟胺的投料比筛选发现随着盐酸羟胺的投料比增加产率也在不断增加, 当投料比为 2 equiv. 和 3 equiv. (表 3, entry 2, 3) 产率接近; 接着又对苯肼的当量进行筛选, 发现随着苯肼的当量增加, 产率也随着增加, 故生成 β -羟基磺类化合物的最佳反应条件是: 在第二步过程中加入 3 equiv. 的硼氢化钠; 生成 β -肟磺类化合物的最佳反应条件是: 在第二步过程中加入 2 equiv. 的盐酸羟胺; 生成 β -苯肼磺类化合物的最佳反应条件是: 在第二步过程中加入 1.5 equiv. 的苯肼。

Table 3. Optimization of conditions for one-pot tandem synthesis of β -hydroxysulfone derivatives

表 3. 一锅串联法合成 β -羟基磺类衍生物条件优化

$i = \text{ArSO}_2\text{Na}$ (1.5 equiv.), EtOH:H₂O (3:1/v:v), 50 °C
 $ii^a = \text{NaBH}_4$ (3 equiv.), EtOH:H₂O (5:1/v:v), 0° C
 $ii^b = \text{PhNHNH}_2$ (1.5 equiv.), EtOH:H₂O (5:1/v:v), 100 °C
 $ii^c = \text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (2 equiv.), AcONa (1.5 equiv.), EtOH:H₂O (5:1/v:v), 100°C

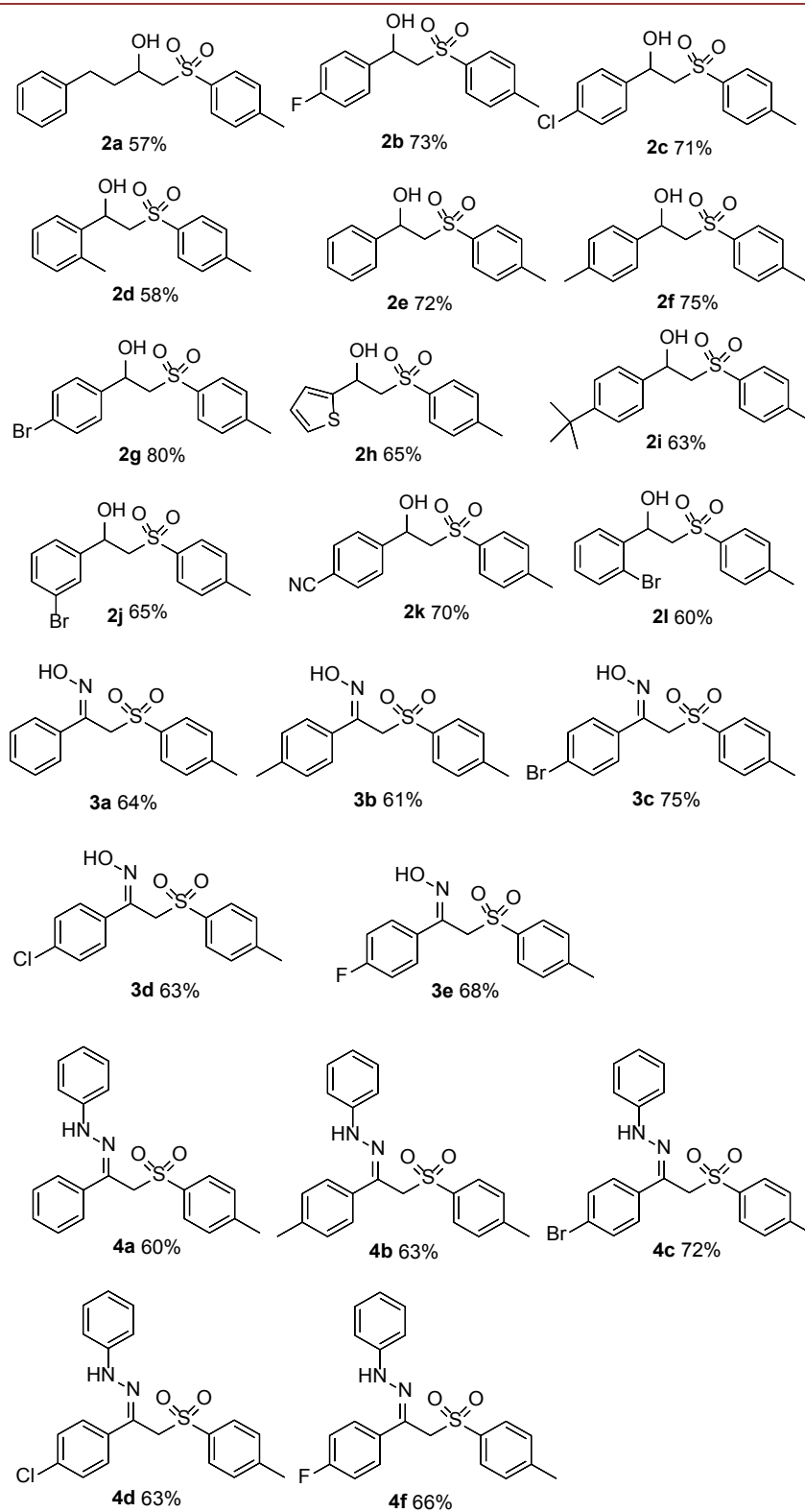
Entry	NaBH ₄ (equiv.)	2 Yield ^a (%)	NH ₂ OH·HCl (equiv.)	3 Yield ^a (%)	ArNHNH ₂ (equiv.)	4 Yield ^a (%)
1	1	55	1.5	51	1	49
2	2	64	2	62	1.3	60
3	3	72	2.5	58	1.5	63
4	5	73	3	60	2	61

^a分离产率。

4.2.2. β -酮磺衍生物底物拓展

筛选好最优条件后, 选用最佳的模板条件: 在 50°C 的条件下, 以乙醇和水(3:1/v:v) (1 mL) 作为反应溶剂, 先加入 1.5 equiv. 的对甲苯亚磺酸钠进行亲核取代, 直至反应完成。在继续加入 3 equiv. 的硼氢化钠反应生成 β -羟基磺; 在继续加入 2 equiv. 的 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ 反应生成 β -肟磺; 在继续加入 1.5 equiv. 的 PhNH_2NH_2 反应生成 β -苯肼磺。考察了不同取代基的 α -溴苯乙酮一锅串联合成 β -酮磺类衍生物的反应情况, 均以中等至良好的产率得到目标产物(2a~2v), 结果如表 4 所示。

Table 4. Substrate expansion for one-pot synthesis of β -ketosulfone derivatives
表 4. 一锅法合成 β -酮磺类衍生化合物底物拓展



Yield^a (%) ^a 分离产率。

5. 结论

本文以 α -溴-1-苯乙酮为底物在乙醇和水(3:1/v:v)的溶剂中通过加入 1.5 equiv.的对甲苯亚磺酸钠合成了一系列 β -酮磺类化合物, 又继续分别加入硼氢化钠、苯肼、盐酸羟胺一锅串联得到一系列 β -酮磺衍生化合物, 此反应具有操作简单、后处理简单、溶剂对环境友好等优点, 提供了一种方便、快捷、有效的一锅串联合成 β -酮磺化合物及其衍生化合物的方法。

基金项目

新疆维吾尔自治区高校科研计划自然科学重点项目(No. XJEDU2020I015)资助项目。

参考文献

- [1] Meadows, D.C. and Gervay-Hague, J. (2006) Vinyl Sulfones: Synthetic Preparations and Medicinal Chemistry Applications. *Medicinal Research Reviews*, **26**, 793-814. <https://doi.org/10.1002/med.20074>
- [2] Nielsen, M., Jacobsen, C.B., Holub, N., et al. (2010) Asymmetric Organocatalysis with Sulfones. *Angewandte Chemie International Edition*, **49**, 2668-2679. <https://doi.org/10.1002/anie.200906340>
- [3] Han, F., Su, B., Zou, F., et al. (2018) N-Bromosuccinimide Mediated Decarboxylative Sulfonylation of β -Keto Acids with Sodium Sulfonates toward β -Keto Sulfones: Evaluation of Human Carboxylesterase 1 Activity. *Tetrahedron*, **74**, 5908-5913. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2018.08.024>
- [4] Zheng, M., Li, G. and Lu, H. (2019) Photoredox- or Metal-Catalyzed in Situ SO_2 -Capture Reactions: Synthesis of β -Ketosulfones and Allylsulfones. *Organic Letters*, **21**, 1216-1220. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b00201>
- [5] 谷旭晗, 彭延庆, 黄兮, 等. 微波-超声复合场辅助水介质磺类化合物合成[J]. *应用化学*, 2019, 36(1): 16-23.
- [6] Tao, L., Yin, C.C. and Dong, X.Q. (2019) Efficient Synthesis of Chiral β -Hydroxy Sulfones via Iridium-Catalyzed Hydro-Genation. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **17**, 785-788. <https://doi.org/10.1039/C8OB02923G>
- [7] Curti, C., Laget, M.A., Vanelle, P., et al. (2007) Rapid Synthesis of Sulfone Derivatives as Potential Anti-Infectious Agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **42**, 880-884. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2006.12.015>
- [8] Xiang, J., Ipek, M., Suri, V., et al. (2007) β -Keto Sulfones as Inhibitors of 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type I and the Mechanism of Action. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **15**, 4396-4405. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.04.035>
- [9] Chan, C.K., Lo, N.C., Chen, P.Y. and Chang, M.Y. (2017) An Efficient Organic Electrosynthesis of β -Hydroxysulfones. *Synthesis*, **49**, 4469-4477. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1589051>
- [10] Trost, B.M. and Curran, D.P. (1981) Chemoselective Oxidation of Sulfides to Sulfones with Potassium Hydrogen Per-Sulfate. *Tetrahedron Letters*, **22**, 1287-1290. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)90298-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)90298-9)
- [11] Xie, Y.Y. and Chen, Z.C. (2001) Hypervalent Iodine in Synthesis. Part 80. One-Pot Preparation of Se-(β -Oxoalkyl) O,O-Dialkyl Selenophosphates by Reaction of Ketones, [Hydroxy(tosyloxy)iodo]benzene, and Potassium O,O-Dialkyl Selenophosphates. *Synthetic Communications*, **31**, 3145-3149. <https://doi.org/10.1002/chin.200139183>
- [12] Wei, W., Liu, C.L., Yang, D.S., et al. (2013) An Experimentally Observed Trimetallofullerene $\text{Sm}_3@1\text{h-C}_{80}$: En-Capsulation of Three Metal Atoms in a Cage without a Nonmetallic Mediator. *Chemical Communications*, **49**, 10239-10241.
- [13] Chan, C.K., Wang, H.S. and Chang, M.Y. (2017) Copper Triflate Mediated α -Monohalogenation of α -Diazo β -Ketosulfones with Ammonium Halides. *Synthesis*, **49**, 2045-2056. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1589479>
- [14] Chen, Y., Xu, L., Wang, B., et al. (2021), Copper-Catalyzed Aerobic Oxidative Cross-Coupling Reactions of Vinylarenes with Sulfinate Salts: A Direct Approach to β -Ketosulfones. *Tetrahedron Letters*, **65**, Article ID: 152794. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2020.152794>
- [15] Grondal, C., Jeanty, M. and Enders, D. (2010) Organocatalytic Cascade Reactions as a New Tool in Total Synthesis. *Nature Chemistry*, **2**, 167-178. <https://doi.org/10.1038/nchem.539>
- [16] Enders, D., Grondal, C. and Huttl, M.R.M. (2007) Asymmetric Organocatalytic Domino Reactions. *Angewandte Chemie International Edition*, **46**, 1570-1581. <https://doi.org/10.1002/anie.200603129>
- [17] Nicolaou, K.C., Edmonds, D.J. and Bulger, P.G. (2006) Cascade Reactions in Total Synthesis. *Angewandte Chemie International Edition*, **45**, 7134-7186. <https://doi.org/10.1002/anie.200601872>
- [18] Qiu, L., Guo, X., Ma, C., Qiu, H., Liu, S., Yang, L. and Hu, W. (2014) Efficient Synthesis of Chiral Cyclic Acetals by

-
- Metal and Brønsted Acid Co-Catalyzed Enantioselective Four-Component Cascade Reactions. *Chemical Communications*, **50**, 2196-2198. <https://doi.org/10.1039/C3CC49063G>
- [19] 杨莹, 哈斯木江·巴拉提, 阿布都热西提·阿布力克木. 苯硫酚还原 α,α,α -三溴甲基酮类化合物的研究[J]. 有机化学, 2019, 39(3): 727-733.
- [20] 郑梦霞, 曾竟, 买里克扎提·买合木提, 阿布都热西提·阿布力克木. HBr 催化 α -溴代甲基酮类化合物的全脱溴反应研究[J]. 有机化学, 2021, 41(5): 2121-2126.
- [21] Wang, H., Zheng, M.X., Rexit, A.A., *et al.* (2020) Selective Debromination of α,α,α -Tribromomethylketones with HBr-H₂O Reductive Catalytic System. *European Journal of Organic Chemistry*, **41**, 6455-6458. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202001118>
- [22] Gulizhabaier, A., Balati, H. and Rexit, A.A. (2021) Synthesis of α -Bromomethyl Ketones in CuBr-bpy System. *Heterocycles*, **102**, 318-324. <https://doi.org/10.3987/COM-20-14360>