

学校编码：10384

分类号\_\_\_\_\_密级\_\_\_\_\_

学 号：20520141151557

UDC\_\_\_\_\_

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

3-芳基磺酰化喹啉衍生物及硫磷酸酯的合成  
Synthesis of 3-Arylsulfonylquinoline Derivatives and  
Phosphorothioates

张亮亮

指导教师姓名：唐 果 副教授

赵玉芬 教授

专业名称：有 机 化 学

论文提交日期：2017年4月

论文答辩时间：2017年5月

学位授予日期：2017年 月

答辩委员会主席：\_\_\_\_\_

评 阅 人：\_\_\_\_\_

2017年5月



**Synthesis of 3-Arylsulfonylquinoline Derivatives and  
Phosphorothioates**

A Dissertation Submitted to the Graduate School of  
Xiamen University  
for the degree of  
**Master of Natural Science**

**By**

**Liangliang Zhang**

(Organic Chemistry)

Dissertation Supervisor: Associate Prof. Guo Tang

Prof. Yufen Zhao

Department of Chemistry, Xiamen University

**May, 2017**

## 厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为( )课题(组)的研究成果,获得( )课题(组)经费或实验室的资助,在( )实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

## 厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，  
于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

2. 不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年 月 日

## 摘要

磷、硫元素是构成生命体的两种重要元素，它们和氧、碳、氮等其他元素组成人体糖类，蛋白质，脂肪，生长因子，辅酶，激素等物质，参与到生命活动中重要的代谢过程。同时，有机磷、硫化合物应用到生产、生活中的各个环节，在生物医药，功能材料，有机合成等领域都发挥着举足轻重的作用。

本文主要发展了合成 3-芳基磺酰化喹啉衍生物以及硫磷酸酯（包括 *S*-芳基和 *S*-烷基）的新方法。主要内容如下：

第一部分：发展了一种无需金属催化剂，仅在过氧化物 TBHP 作用下的磺酰基自由基与不饱和炔烃的加成、环化、氧化、芳香化串联反应，进而实现 3-芳基磺酰化喹啉化合物的合成。该方法经济，且环境友好，底物适用性也比较较好，为一系列在药物化学和催化领域中有重要研究价值的 3-芳基磺酰化喹啉衍生物的合成提供了方法。

第二部分：首先发展了一种在  $\text{Cu}(\text{acac})_2$  催化作用下，二芳基碘盐、硫粉与氢亚磷酸酯三组份“一锅法”偶联反应，合成 *S*-芳基硫磷酸酯的新方法。此外，发展了一种无需催化剂，卤代烃、硫粉以及氢亚磷酸酯三组份“一锅法”生成 *S*-烷基硫磷酸酯的绿色经济方法。这部分的主要优势在于：（1）操作简单，在空气中即可制备；（2）原料廉价经济，很容易制备，用量少。同时，使用硫粉作为硫源，避免了传统的刺激性有机硫化合物的使用。

**关键词：**绿色合成；自由基；3-芳基磺酰化喹啉衍生物；硫磷酸酯

## Abstract

Phosphorus and sulfur are two important elements in living organisms. They make up carbohydrate, protein, fat, growth factor, coenzyme and hormone which play a vital role in the metabolism of living organisms together with other elements such as oxygen, carbon, nitrogen. At the same time, organophosphorus and organosulfur compounds almost spreads over all fields of producing and living, and have broad applications in the fields of biomedicine, functional materials, organic synthesis and so on.

In this paper, we mainly developed new methods to synthesize 3-arylsulfonylquinolines derivatives and phosphorothioates (including *S*-aryl and *S*-alkyl). The main contents are as follows:

Part 1: we have developed an efficient protocol for the preparation of various 3-arylsulfonylquinolines *via tert*-butyl hydroperoxide(TBHP)-mediated sulfonylation-cyclization-aromatization of various *N*-propargyl aromatic amine derivatives with arylsulfonylhydrazides without the addition of any metals. The TBHP oxidant system can be regarded as a metal-free, cost-effective, and environmentally benign system. Given that a wide range of substrates can be utilized for the cascade annulation, this simple protocol may provide a general approach to 3-arylsulfonylquinolines derivatives of importance in medicinal chemistry and catalytic chemistry.

Part 2: Firstly, we have developed a novel Cu(acac)<sub>2</sub>-catalyzed phosphorus-sulfur-carbon(aryl) bond-forming reactions to access *S*-aryl phosphorothioates which proceeds in good yield *via* phosphorothiolation of diaryliodonium salts with P(O)H compounds and sulfur powder. Secondly, we have developed a novel, simple and efficient phosphorus-sulfur-carbon(alkyl) bond-forming reaction to access *S*-alkyl phosphorothioates *via* phosphorothiolation of alkyl chloride with P(O)H compounds and sulfur powder without the addition of any catalysts. The main advantages of this part are: (1) the reaction is simple and easy to operate under air (2) raw materials are cheap, easy prepared and less waste. At the same time, sulfur powder is used as a source of sulfur, avoiding the pungent odorous thiols.

**Keywords:** green synthesis; radical; 3-arylsulfonylquinolines derivatives; phosphothioates

## 缩写符号说明

符号	英文含义	中文含义
acac	Acetylacetyl	乙酰丙酮基
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyl	叔丁基
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl	对甲苯磺酰基
DCE	1, 2-Dichloroethane	1, 2-二氯乙烷
DCM	Dichloromethane	二氯甲烷
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamide	<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺
DMSO	Dimethyl sulfoxide	二甲基亚砜
THF	Tetrahydrofuran	四氢呋喃
TBAI	Tetrabutylammonium iodide	四丁基碘化铵
TBHP	<i>tert</i> -Butyl hydroperoxide	叔丁基过氧化氢
DTBP	Di- <i>tert</i> -butyl peroxide	二叔丁基过氧化物
ESI-MS	Electrospray ionization mass spectrometry	电喷雾电离质谱
h	Hour	小时
NMP	1-Methyl-2-pyrrolidinone	<i>N</i> -甲基吡咯烷酮
NMR	Nuclear magnetic resonance	核磁共振
mCPBA	3-Chloroperoxybenzoic acid	间氯过氧苯甲酸
rt	Room temperature	室温
Ar	Aryl	芳基
Ac	acetyl	乙酰基
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinoxy	2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物
Cu(OTf) <sub>2</sub>	Copper (II) Trifluoromethanesulfonate	三氟甲烷磺酸铜
HRMS	High resolution mass spectrometry	高分辨质谱

## 目录

摘要.....	I
Abstract.....	II
缩写符号说明.....	III
目录.....	IV
Contents.....	VI
<b>第一章 绪论</b> .....	<b>1</b>
1.1 引言.....	1
1.2 芳基磺酰化喹啉衍生物的应用和合成方法回顾.....	1
1.2.1 喹啉衍生物以及芳基磺酰化有机物的应用.....	1
1.2.2 芳基磺酰化喹啉衍生物的合成方法回顾.....	3
1.2.3 自由基对炔烃加成环化串联反应.....	6
1.3 硫磷酸酯的应用和合成方法回顾.....	9
1.3.1 硫磷酸酯的应用.....	9
1.3.2 硫磷酸酯的合成方法回顾.....	10
参考文献.....	13
<b>第二章 自由基方法构建 3-芳基磺酰化喹啉衍生物</b> .....	<b>15</b>
2.1 引言.....	15
2.2 磺酰基自由基常见的引发方式.....	15
2.2.1 碘或碘盐参与催化.....	15
2.2.2 金属 Fe 盐参与催化.....	16
2.2.3 金属 Cu 盐参与催化.....	16
2.2.4 空气引发.....	17
2.2.5 由 NBS/NIS 引发.....	17
2.3 课题设计.....	18
2.4 实验部分.....	18
2.4.1 试剂.....	18
2.4.2 反应条件优化.....	18
2.4.3 底物适用性研究.....	22



2.4.4 反应机理研究.....	27
2.4.5 实验步骤.....	29
<b>2.5 实验数据.....</b>	<b>30</b>
<b>2.6 本章小结.....</b>	<b>44</b>
<b>参考文献.....</b>	<b>45</b>
<b>第三章 三组份“一锅法”合成硫磷酸酯.....</b>	<b>46</b>
<b>3.1 二芳基碘盐、硫粉、氢亚磷酸酯“一锅法”合成 S-芳基硫磷酸酯.....</b>	<b>46</b>
3.1.1 引言.....	46
3.1.2 二芳基碘盐在偶联反应中的应用.....	46
3.1.3 课题设计.....	50
3.1.4 实验部分.....	50
3.1.5 实验数据.....	57
<b>3.2 卤代烃、硫粉、氢亚磷酸酯“一锅法”合成 S-烷基硫磷酸酯.....</b>	<b>63</b>
3.2.1 课题设计.....	63
3.2.2 实验部分.....	63
3.2.3 实验数据.....	71
<b>3.3 本章小结.....</b>	<b>80</b>
<b>参考文献.....</b>	<b>81</b>
<b>第四章 全文总结.....</b>	<b>82</b>
<b>硕士期间发表的论文.....</b>	<b>84</b>
<b>致谢.....</b>	<b>85</b>

**Contents**

<b>Abstract in Chinese</b> .....	I
<b>Abstract in English</b> .....	II
<b>Abbreviations</b> .....	III
<b>Chapter 1 Introduction</b> .....	1
<b>1.1 Introduction</b> .....	1
<b>1.2 The application and the synthesis of phosphorus compounds</b> .....	1
1.2.1 Application of quinolines derivatives and arylsulfonyl compounds.....	1
1.2.2 Synthesis of arylsulfonylquinolines derivatives.....	3
1.2.3 Addition and cyclization reaction cycles of free radical and alkynes.....	6
<b>1.3 The application and Synthesis of phosphorothioates</b> .....	9
1.3.1 Application and Synthesis of phosphorothioates.....	9
1.3.2 Synthesis of phosphorothioates.....	10
<b>References</b> .....	13
<b>Chapter 2 Synthesis of 3-arylsulfonylquinolines derivatives via radical mechanism</b> .....	15
<b>2.1 Introduction</b> .....	15
<b>2.2 Different kinds of initiate radical agents</b> .....	15
2.2.1 Iodine or iodine salt.....	15
2.2.2 Iron salt .....	16
2.2.3 Copper salt.....	16
2.2.4 Air.....	17
2.2.5 NBS/NIS.....	17
<b>2.3 Project</b> .....	18
<b>2.4 Experiment</b> .....	18
2.4.1 Reagents.....	18
2.4.2 Optimization of reaction conditions.....	18
2.4.3 Synthesis of 3-arylsulfonylquinolines derivatives.....	22
2.4.4 Mechanism study.....	27
2.4.5 Experimental procedure.....	29
<b>2.5 Experimental data</b> .....	30
<b>2.6 Summary</b> .....	44

---

References.....	45
<b>Chapter 3 Synthesis of phosphorothioates.....</b>	<b>46</b>
<b>3.1 Synthesis of phosphorothioates <i>via</i> copper-catalyzed reaction of diaryliodonium, elemental sulfur and H-phosphonates.....</b>	<b>46</b>
3.1.1 Introduction.....	46
3.1.2 Application of diaryliodonium in coupling reactions .....	46
3.1.3 Project.....	50
3.1.4 Experiment.....	50
3.1.5 Experiment data.....	57
<b>3.2 Synthesis of phosphorothioates through the reaction of halogenated hydrocarbon, elemental sulfur and H-phosphonates.....</b>	<b>63</b>
3.2.1 Project.....	63
3.2.2 Experiment.....	63
3.2.3 Experimental data.....	71
<b>3.3 Summary.....</b>	<b>80</b>
References.....	81
<b>Chapter 4 Conclusion.....</b>	<b>82</b>
<b>Publications.....</b>	<b>84</b>
<b>Acknowledgement.....</b>	<b>85</b>

## 第一章 绪论

### 1.1 引言

磷、硫元素是原子序数分别为 15, 16 的相邻元素, 都处于元素周期表第三周期。同时, 磷、硫元素是构成生命体的两种必需元素, 在人体内含量分别排在第六位和第八位, 有效维持机体正常生理功能, 它们和氧、碳、氮等其他元素组成人体糖类, 蛋白质, 脂肪, 生长因子, 辅酶, 激素等物质, 参与到生命活动中重要的代谢过程。

取代的喹啉衍生物, 具有特殊的生物活性, 广泛存在于天然产物以及药物分子中, 作为一种独特的结构分子, 具有十分重要的合成价值。有关取代的喹啉衍生物的相关合成研究也一直层出不穷, 一些创新的合成方法以及针对性药物也相继涌现。而 3-芳基磺酰化喹啉衍生物的合成方法鲜有报道, 因此, 寻找一种简单、高效的合成此类分子的方法十分迫切。近些年来, 关于自由基反应的报道非常热门, 在有机合成领域, 自由基进攻不饱和烯烃和炔烃的串联反应已经成为合成许多特殊结构分子(尤其含有环状骨架)的重要的有效途径。因此, 我们以磺酰基自由基出发, 通过磺酰基自由基进攻不饱和炔烃, 进而引发加成、环化、氧化、芳香化的串联反应过程, 实现构筑 3-芳基磺酰化喹啉衍生物具有一定的可行性。

硫磷酸酯作为一类常见的有机磷硫化合物, 在众多研究领域如生物医药、材料合成、农药生产等都有非常重要的研究价值, 其相关合成方法也一直受到广泛的关注。传统的合成硫磷酸酯的方法存在刺激性大、操作不便、条件苛刻等缺点, 因此, 寻找一种绿色、简易的合成方法对于硫磷酸酯的广泛应用至关重要。

### 1.2 芳基磺酰化喹啉衍生物的应用和合成方法回顾

#### 1.2.1 喹啉衍生物以及芳基磺酰化有机物的应用

取代的喹啉衍生物在许多研究领域都有非常重要的研究价值, 尤其是在天然产物合成以及生物医药领域备受关注(如图 1.1)。一个最为突出的应用例子就是奎宁(Quinine)<sup>[1]</sup>, 在植物中提取的一种生物碱, 是一种临床上效果较为显著的抗疟药, 能够结合疟原虫的 DNA, 并抑制其进行复制以及 RNA 的转录,

从而抑制病原蛋白的生成。4-羟基-2-烷基喹啉衍生物（HAQs）结构存在于许多抗生素抑制剂中<sup>[2]</sup>。同时，基于喹啉环结构的一些化合物也可用作抗分支杆菌的药物以及 DNA 旋转酶抑制剂<sup>[3]</sup>。因此，以喹啉为骨架的相关合成吸引着众多有机化学家的关注，各种各样的合成方法也相继报道。

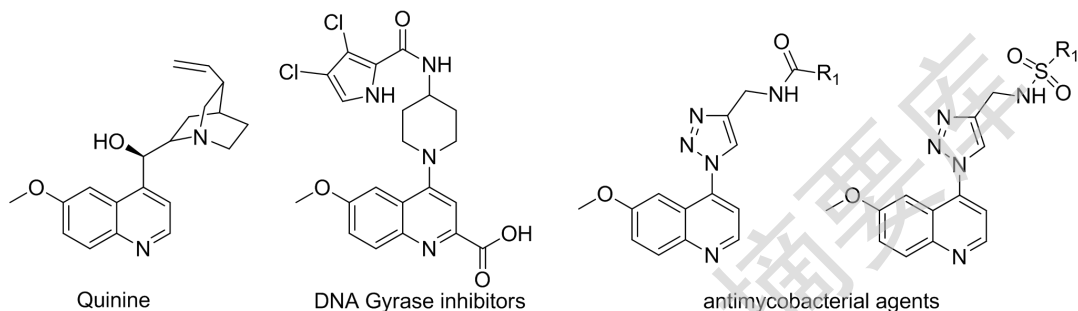


图 1.1 一些基于喹啉环结构的药物

芳基磺酰化有机化合物不仅是有机合成中非常重要的中间体，而且有着特殊的药物相关性，展现出广泛的生物活性（如图 1.2）<sup>[4]</sup>。例如，氨苯砒（Dapsone）在药物中，可以作为抗生素治疗麻风病、疱疹样皮炎、疱疹样皮炎以及肺孢子虫性肺炎（PCP）等多种疾病；CX157 可以作为抗抑郁药物；罗非昔布是新一代的非甾体抗炎药（NSAID），它在治疗骨关节炎和减轻疼痛方面有很好的疗效；比卡鲁胺是非甾体雄激素拮抗剂，可以用于治疗前列腺癌和良性前列腺肥大。

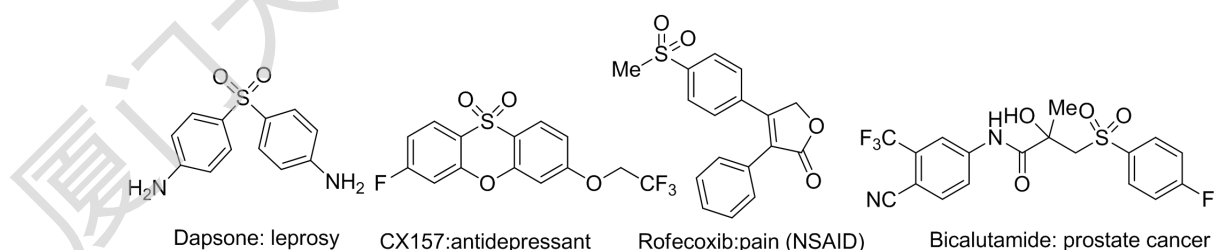


图 1.2 具有生物活性的芳基磺酰化有机物

而 3-芳基磺酰化喹啉衍生物是基于 5-HT<sub>6</sub> 受体拮抗剂（如图 1.3）<sup>[5]</sup>，可以用于调节中枢神经系统障碍，具有显著的药用价值，尤其是针对肥胖症以及高血压等常见的病症具有显著的治疗效果。

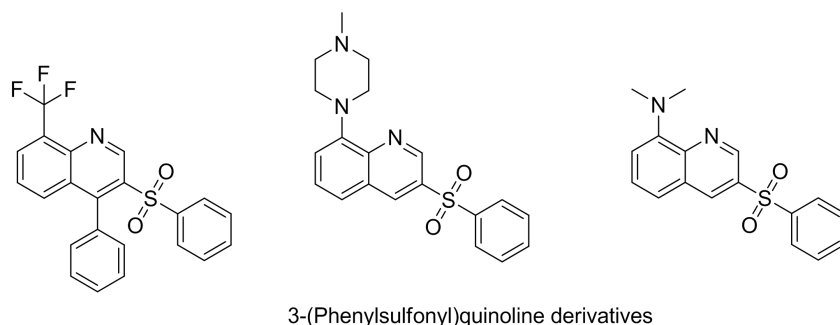


图 1.3 具有药用价值的的 3-芳基磺酰化喹啉衍生物

## 1.2.2 芳基磺酰化喹啉衍生物的合成方法回顾

### 1.2.2.1 2-芳基磺酰化喹啉衍生物的合成

关于 2-芳基磺酰化喹啉衍生物的合成，其制备方法一直受到有机化学家的广泛关注，尤其近几年来，一些操作简单、条件温和的方法相继得到报道。

2013 年，吴养洁课题组报道了一种高效、简单，CuI 催化喹啉氮氧化物 2 位 C-H 键活化的方法制备芳香基喹啉氮氧化物（如图 1.4）<sup>[6]</sup>，此反应以市场上很容易购得的芳基磺酰氯作为芳基磺酰化试剂，首次实现了通过一步 C-H 键活化反应来合成 2 位的磺酰化喹啉氮氧化物。

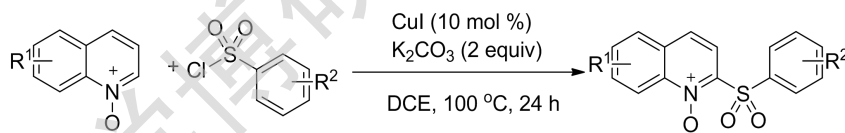


图 1.4 2-磺酰化喹啉氮氧化物的合成

2015 年，赵玉芬课题组同样报道了由喹啉氮氧化物与芳香基磺酰氯反应（如图 1.5）<sup>[7]</sup>，此反应的特点是，添加了 1 当量的氢亚磷酸酯，产物为 2-芳基磺酰化喹啉衍生物。且该反应条件非常温和，无需过渡金属催化剂，底物适用性也比较好。

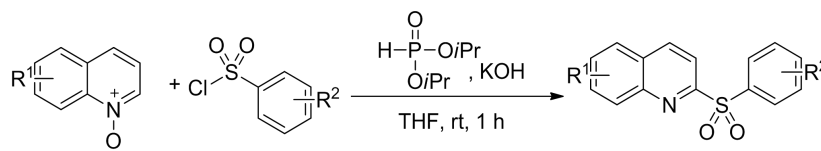


图 1.5 氢亚磷酸酯促进的 2-芳基磺酰化喹啉衍生物合成

2016 年，曾泽兵课题组和何纯莲课题组同一时间都报道了一种通过碘或碘盐催化芳香基磺酰肼与喹啉氮氧化物的反应（如图 1.6）<sup>[8]</sup>，成功得到了 2-芳基

喹啉衍生物，这种反应非常迅速，仅需十分钟，产率高，而且底物适用性也很好。

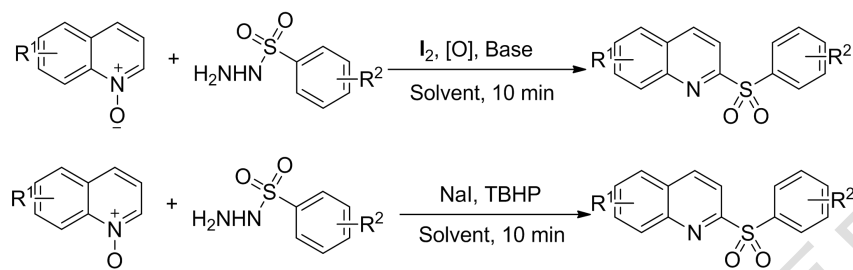


图 1.6 碘或碘盐催化芳香基磺酰肼与喹啉氮氧化物反应

2016 年，潘毅课题组首次提供了一种通过自由基方法构建芳基磺酰化喹啉衍生物的途径（如图 1.7）<sup>[9]</sup>，该反应使用芳基亚磺酸钠和喹啉氮氧化物为底物，在铜盐和氧化剂作用下，产生芳基磺酰基自由基，进而与喹啉氮氧化物反应成功得到芳基磺酰化喹啉衍生物。

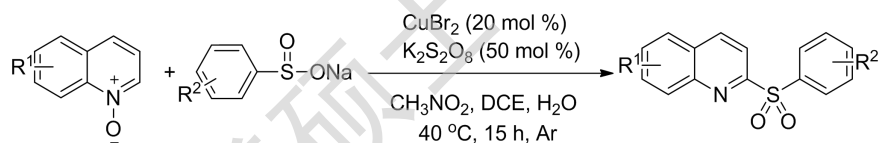


图 1.7 自由基方法构建芳基磺酰化喹啉衍生物

### 1.2.2.2 3-芳基磺酰化喹啉衍生物的合成

相对 2-芳基磺酰化喹啉衍生物的合成来说，3-芳基磺酰化喹啉衍生物的合成方法报道较少。鉴于 3-芳基磺酰化喹啉衍生物在医药领域的重要价值，经过文献调研，目前在药物合成中的制备方法主要有：

2004 年，Mukai 课题组通过构造联烯与胺的 Endo-Mode 环化反应，完成构造 3-芳基磺酰化的喹啉环（如图 1.8）<sup>[10]</sup>。此反应中原料联烯的制备经历了一系列的反应，步骤比较繁琐。

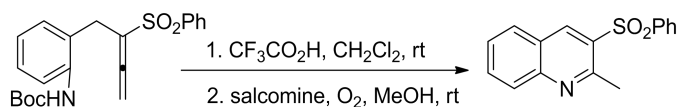


图 1.8 联烯与胺的 Endo-Mode 环化反应

2010 年，朱强课题组提出通过对甲苯磺酸催化的 Friedländer 反应来构造喹

喹啉衍生物（如图 1.9）<sup>[11]</sup>，此反应简单易行，产率较高，底物适用性也很好，芳基磺酰化底物也可得到很好反应。

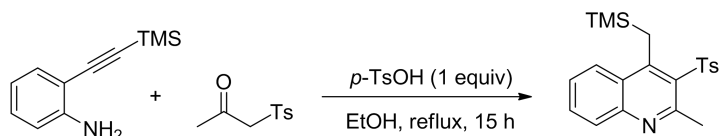


图 1.9 对甲苯磺酸催化的 Friedländer 反应

2014 年，Ivachtchenko 课题组从药物合成方向出发，针对性地合成了一系列的 3-芳基磺酰化喹啉衍生物（如图 1.10）<sup>[5]</sup>。其中，（I）以取代的苯胺底物与芳基磺酰化的烯基酯在高温下反应得到相应的 3-芳基磺酰化的喹啉衍生物。另外，此次报道中也提出了其它的两种合成方法，即（II）从 3-卤代的喹啉化合物出发，与芳基磺化试剂发生反应，然后加入氧化剂，进行氧化反应，最终得到 3-芳基磺酰化喹啉衍生物。（III）同样利用 3-卤代的喹啉化合物与芳基磺酰化试剂发生偶联反应得到 3-芳基磺酰化喹啉衍生物。同年，Thierry Billard 课题组用同样的两种途径，也做了一系列的 3-芳基磺酰化喹啉衍生物的药物合成研究<sup>[12]</sup>。

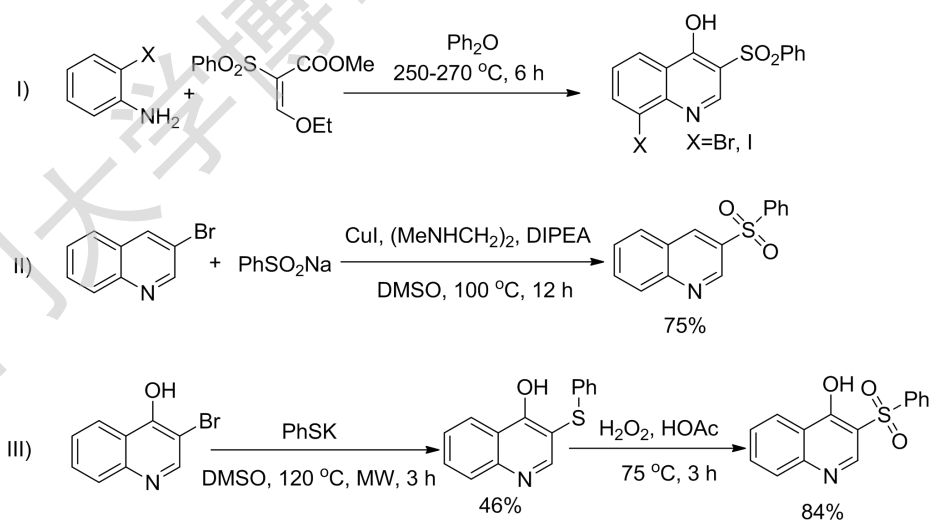


图 1.10 Ivachtchenko 课题组 3-芳基磺酰化喹啉衍生物药物合成

2013 年，Willis 课题组发展了另外一种新方法，即利用由 DABCO 和两个二氧化硫分子组成的一种稳定的固体复杂体 DABSO，代替刺激性的二氧化硫气体，作为磺酰化试剂。此反应以苯基锂出发，首先得到中间体芳香基的亚磺



Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to [etd@xmu.edu.cn](mailto:etd@xmu.edu.cn) for delivery details.

厦门大学博硕士学位论文摘要库