磷酸酯催化硫醚及缩硫醛氧化成亚砷反应

张俊琦^a 李梅秋^a 王兴旺^{*,a} 张勇^{*,b} 贾俊^{*,b}^(a) 苏州大学材料与化学化工学部 苏州 215123)^(b) 苏州大学分析测试中心 苏州 215123)

摘要 在室温条件下,以过氧化氢水溶液为氧源,非手性磷酸作为催化剂催化硫醚与缩硫醛的氧化反应,以良好到优秀的收率合成一系列亚砷化合物.该方法反应条件温和,时间短,收率高,且非对映选择性高.

关键词 硫醚;缩硫醛;氧化;亚砷;磷酸酯

Oxidation of Thioether and Mercaptal to Sulfoxide Catalyzed by Hydrogen Phosphates

Zhang, Junqi^a Li, Meiqiu^a Wang, Xingwang^{*,a} Zhang, Yong^{*,b} Jia, Jun^{*,b}^(a) College of Chemistry, Chemical Engineering and Materials Science, Soochow University, Suzhou 215123)^(b) Analysis and Testing Center, Soochow University, Suzhou 215123)

Abstract Hydrogen phosphates have been explored as organocatalysts for the oxidation of a series of aryl alkyl sulfides and 1,3-dithianes derived from aldehydes with aqueous hydrogen peroxide (H₂O₂) as the terminal oxidant. The corresponding sulfoxides are obtained in moderate to excellent yield (up to 99%) with excellent diastereoselectivity (up to >99 : 1 *dr*).

Keywords thioether; mercaptal; oxidation; sulfoxide; phosphates

亚砷类化合物^[1]具有重要的生物活性,药物化学家通过对亚砷类化合物的结构进行修饰,可以提高其药效活性^[2],如抗溃疡、抗病毒、抗 HIV-1、抗肿瘤等.在农药领域,亚砷类化合物作为杀菌剂和除草剂具有用量少、低污染的优点.亚砷类化合物中因含有半极性基团而成为是一种软碱类中性萃取剂,对软酸类的贵金属有特殊亲和力,故其对贵金属萃取率高,选择性好等.

鉴于亚砷是许多天然产物及药物中间体的中重要组成部分,因此,发展高效快捷合成亚砷的方法具有重要的意义,也是一个较为热点的研究领域.除了过渡金属催化的硫醚氧化外^[3],有机小分子催化的方法主要有以下几种:硫脲为催化剂,过氧叔丁醇为氧源合成亚砷^[4],黄酮类及其衍生物为催化剂,过氧化氢为氧源催化合成亚砷^[5~8],及其他一些有机分子催化的合成方法^[9~17].在这些研究方法中,黄酮类及其衍生物为催化剂催化合成亚砷的方法被广泛应用.最近, Wang 和 List 课题组^[18]以手性的 Brønsted 酸作为催化剂催化不对称

的硫醚氧化反应,获得良好到优秀的手性诱导.在这里,我们以过氧化氢水溶液为氧源,以磷酸二苯酯为催化剂,催化硫醚及缩硫醛的氧化,能高产率得到亚砷类化合物,砷作为反应的副产物基本上检测不到.该催化体系反应时间短,反应后处理简便,目标产物收率高.

1 结果与讨论

本实验以磷酸二苯酯为催化剂,首先,以苯基甲基硫醚(**1a**)氧化成亚砷反应为模板,氯仿为溶剂,以 H₂O₂ (50%)为氧源,对反应催化剂进行筛选,反应结果如表 1 所示.用商业可得的亚磷酸二甲酯(**I**)来催化该反应,在室温条件下,三氯甲烷为溶剂反应 12 h,以 30%的收率得到目标化合物 **2a**(表 1, Entry 1);接下来尝试增加催化剂的位阻来提高产物的收率,当以亚磷酸二乙酯(**II**)为催化剂时,产物收率下降至只有 20%(表 1, Entry 2).而以亚磷酸二异丙酯(**III**)催化该反应时,可以以 55%的收率得到目标化合物 **2a**(表 1, Entry 3).可是当用位阻更大

* E-mail: wangxw@suda.edu.cn; zhang-qinghe@263.net; jiajun@suda.edu.cn

Received May 6, 2015; revised June 7, 2015; published online July 8, 2015.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21272166).

国家自然科学基金(No. 21272166)资助项目.

的亚磷酸二苯酯(IV)催化该反应时,产物的收率60%(表1, Entry 4)。我们继续寻找合适的催化剂进行尝试,令我们高兴的是磷酸二苯酯(V)催化该反应时,能以80%的收率得到亚砷化合物2a(表1, Entry 5),而磷酸酯类催化剂VI~VIII催化该反应分别以70%、15%、20%的收率得到目标产物2a(表1, Entries 6~8)。因此,磷酸二苯酯(V)为催化该反应的最佳催化剂,接下来我们将反应的浓度从0.25 mol/L提高到0.5 mol/L时,发现产物的收率明显提高到90%(表1, Entry 9)。

表1 反应催化剂的筛选^a
Table 1 Screening different catalysts

1a

2a

I

II

III

IV

V

VI

VII

VIII

Entry	Cat.	Time/h	Yield ^b /%
1	I	12	30
2	II	12	20
3	III	12	55
4	IV	12	60
5	V	12	80
6	VI	12	70
7	VII	12	15
8	VIII	12	20
9	V	10	90 ^c

^a Reactions were performed with **1a** (0.5 mmol), H₂O₂ (50% in H₂O, 1.2 equiv.), and catalyst **I**~**VIII** (10 mol%) in CHCl₃ (2.0 mL). ^b Isolated yield. ^c In 1.0 mL CHCl₃.

接下来以磷酸二苯酯 **V** (10 mol%)为催化剂,反应的浓度 0.5 mol/L,对反应的溶剂及过氧化氢水溶液的量等反应条件进行优化,反应结果如表2所示。从表2可以看出,四氢呋喃、1,4-二氧六环、乙醚为反应介质时,能分以55%、70%、50%的收率得到产物(表2, Entries 6, 7, 11);反应以质子性溶剂乙醇、水作为溶剂时,只能以30%和25%的收率得到产物(表2, Entries 2, 4);而非极性非质子性溶剂甲苯为溶剂时,目标化合物 **2a** 的收率也只有65%(表2, Entry 5);我们发现极性非质子性溶剂二氯甲烷、乙腈、乙酸乙酯、丙酮及三氯甲烷为反应介质时,除了丙酮仅以32%收率得到产物 **2a** 外(表2, Entry 9),其他溶剂能以80%~90%的收率得到目标产物(表2, Entries 1, 3, 8, 12)。进而以1,2-二氯乙烷为反应

溶剂时,以95%的收率得到产物 **2a**(表1, Entry 10)。因此,反应以1,2-二氯乙烷作为反应介质时更有利于反应的进行。为了提高反应效率我们尝试增加过氧化氢水溶液的用量,我们发现过氧化氢水溶液的量从1.2 equiv.增加到1.5、2.0 equiv.时,反应效率明显加快,反应收率分别提高至93%、99%(表2, Entries 13, 14),且没有观察到副产物。因此,当过氧化氢水溶液的量是 **1a** 的2.0 equiv.时,对反应最有利(表2, Entry 14)。

表2 反应溶剂的筛选^a
Table 2 Screening different solvents

1a

2a

Entry	Solvent	Time/h	Yield ^b /%
1	DCM	10	82
2	EtOH	22	30
3	CH ₃ CN	22	80
4	H ₂ O	22	25
5	Toluene	22	65
6	THF	22	55
7	Dioxane	22	70
8	EtOAc	22	88
9	Acetone	22	32
10	DCE	9	95
11	Et ₂ O	22	50
12	CHCl ₃	10	90
13	DCE	5	93 ^c
14	DCE	2.5	99 ^d

^a Reactions were performed with **1a** (0.5 mmol), H₂O₂ (50% in H₂O, 1.2 equiv.), and catalyst **V** (10 mol%) in solvent (1.0 mL). ^b Isolated yield. ^c H₂O₂ (50% in H₂O, 1.5 equiv.). ^d H₂O₂ (50% in H₂O, 2.0 equiv.).

我们以磷酸二苯酯(**V**) (10 mol%)为催化剂,反应的浓度 0.5 mol/L,1,2-二氯乙烷作为反应介质,氧化剂H₂O₂的用量为2.0 equiv.,对反应底物的普适性进行考察,反应结果如表3所示。苯基甲基硫醚2.5 h,以99%的收率得到目标化合物(表3, Entry 1)。对甲氧基、对甲基苯基甲基硫醚(**1b**, **1g**)作为反应底物分别反应1.5、3.0 h,能以96%、90%的收率得到目标化合物 **2b** 和 **2g**(表3, Entries 2, 7)。苯基苄基硫醚(**1c**)、苯基乙基硫醚(**1h**)作为反应底物,分别反应3.5、4.0 h后,分别以94%、90%的收率得到目标化合物 **2c** 和 **2h**(表3, Entries 3, 8)。对溴、对氯苯基甲基硫醚 **1e** 和 **1f**,分别反应2.5、3.0 h,能以93%、92%的收率得到目标化合物(表3, Entries 4, 5)。邻溴苯基甲基硫醚2.0 h,能以99%的收率得到目标化合物(表3, Entry 6)。

我们在以上优化好的反应条件来考察1,3-缩硫醛 **3a** 的氧化时,发现1,3-缩二硫醛产物 **4a** 在1,2-二氯乙烷中的溶解性不好,不利于反应的进行,而且以2.0 equiv.

表3 反应底物的拓展^a

Table 3 Substrates scope in the reaction

Entry	R ¹ , R ²	Product	Time/h	Yield/%
1	R ¹ =H, R ² =CH ₃ (1a)	2a	2.5	99
2	R ¹ = <i>p</i> -OCH ₃ , R ² =CH ₃ (1b)	2b	1.5	96
3	R ¹ =H, R ² =Bn (1c)	2c	3.5	94
4	R ¹ = <i>p</i> -Br, R ² =CH ₃ (1d)	2d	2.5	93
5	R ¹ = <i>p</i> -Cl, R ² =CH ₃ (1e)	2e	3.0	92
6	R ¹ = <i>o</i> -Br, R ² =CH ₃ (1f)	2f	2.0	99
7	R ¹ = <i>p</i> -CH ₃ , R ² =CH ₃ (1g)	2g	3.0	90
8	R ¹ =H, R ² =C ₂ H ₅ (1h)	2h	4.0	90

^a Reactions were performed with **1a**~**1h** (0.5 mmol), H₂O₂ (50% in H₂O, 1.2 equiv.), and catalyst **V** (10 mol%) in DCE (1.0 mL). ^b Isolated yield.

的过氧化氢水溶液为氧化剂, 反应体系较为复杂. 当把过氧化氢水溶液的量降到 1.2 equiv. 时, 反应 1 h, 能以 99:1 的非对映选择性得到目标产物 **4a**. 因此为了提高反应的收率我们对反应溶液进行筛选, 催化结果如表 4 所示. 反应在不同的反应介质中都能快速反应, 在 1,2-二氯乙烷和二氯甲烷中反应产物 **4a** 的收率只有 78%、76%(表 4, Entries 5, 7), 而以乙酸乙酯作为反应的介质时, 能以 90% 的收率得到 **4a**, 反应非均相本质表明产物在乙酸乙酯中溶解度较差(表 4, Entry 1). 我们用甲醇、四氢呋喃、乙腈作反应的溶剂时, 能以 85%~89% 的收率得到目标化合物 **4a**(表 4, Entries 2, 3, 6), 反应在氯仿中能以 95% 的收率获得产物 **4a**(表 4, Entry 4). 因此我们选择氯仿作溶剂, 对底物进行拓展.

表4 反应溶剂的筛选^a

Table 4 Screening different solvents

Entry	Solvent	Yield ^b /%
1	EtOAc	90
2	CH ₃ OH	88
3	THF	85
4	CHCl ₃	95
5	DCE	78
6	CH ₃ CN	89
7	DCM	78

^a Reactions were performed with **3a** (0.5 mmol), H₂O₂ (50% in H₂O, 1.2 equiv.) and catalyst **V** (10 mol%) in solvent (1.0 mL). ^b Isolated yield.

以磷酸二苯酯 **V** (10 mol%) 为催化剂, 氯仿为溶剂, 氧化剂 H₂O₂ 的用量为 1.2 equiv., 对一系列 1,3-缩二硫

芳醛衍生物进行考察(表 5). 首先考察芳环取代基效应对反应产物的收率及非对映选择性的影响. 当底物 **3b**~**3g** 的苯环对位带有吸电子基团(F、Cl、Br、CF₃、CN、NO₂)时, 反应能在 1.5~2.5 h 内完成, 能以 86%~97% 的收率以及大于 99:1 的非对映选择性得到目标化合物 **4b**~**4g**(表 5, Entries 2~7); 当芳环的对位带有供电子基团(CH₃、*i*-Pr)的 **3h** 和 **3i** 作为反应底物时, 能分别以 93% 和 96% 的收率及大于 99:1 非对映选择性得到产物 **4h** 和 **4i**(表 5, Entries 8, 9); 当芳环的邻位带有供电子基团 OCH₃ 时, 以 94% 的收率得到反应产物 **4j**, 但是产物 **4j** 的非对映选择性下降至 94:6(表 5, Entry 10). 当芳环的邻位带有吸电子基团(F、Cl)时, 反应产物 **4k**、**4l** 的收率(81% 和 82%)非对映选择性为(92:8 和 89:11)都明显下降(表 13, Entries 11, 12). 当芳环的间位带有供电子基团(CH₃)或吸电子基(Cl、NO₂)时, 分别以 90%、93%、96% 的收率并大于 99:1 的非对映选择性得到目标产物 **4m**~**4o**(表 5, Entries 13~15). 当芳环的邻对位带有吸电子基团 Cl 时, 反应以 92% 的收率得到目标产物 **4p**, 但反应的非对映选择性明显下降至 87:13(表 5, Entry 16). 其次, 考察 R 为杂环时对反应产物的收率及非对映选择性的影响. 当 R 为 1-萘基、2-噻吩基时,

表5 底物拓展^a

Table 5 Substrate scope in the reaction

Entry	R	Product	Time/h	Yield ^b /%	d.r. (trans : cis) ^c
1	C ₆ H ₅	4a	1.0	95	>99:1
2	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	4b	1.5	94	>99:1
3	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	4c	1.5	95	>99:1
4	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	4d	2.0	92	>99:1
5	<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	4e	2.0	97	>99:1
6	<i>p</i> -CNC ₆ H ₄	4f	2.5	92	>99:1
7	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	4g	1.5	86	>99:1
8	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	4h	2.5	93	>99:1
9	<i>p</i> - <i>i</i> -PrC ₆ H ₄	4i	2.5	96	>99:1
10	<i>o</i> -OCH ₃ C ₆ H ₄	4j	2.5	94	94:6
11	<i>o</i> -FC ₆ H ₄	4k	3.5	81	92:8
12	<i>o</i> -ClC ₆ H ₄	4l	3.0	82	89:11
13	<i>m</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	4m	2.0	90	>99:1
14	<i>m</i> -ClC ₆ H ₄	4n	2.0	93	>99:1
15	<i>m</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	4o	2.5	96	>99:1
16	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	4p	2.0	92	87:13
17	1-Naphthyl	4q	2.0	93	>99:1
18	2-Thienyl	4r	2.0	93	>99:1

^a Reactions were performed with **3** (0.5 mmol), H₂O₂ (50% in H₂O, 1.2 equiv.) and catalyst **V** (10 mol%) in solvent (1.0 mL). ^b Isolated yield. ^c Determined by ¹H NMR.

均以 92%~93% 的收率及大于 99:1 的非对映选择性得到目标化合物 **4q** 和 **4r** (表 5, Entries 17, 18).

从机理上讲磷酸二苯酯的磷氧官能团和羟基官能团分别与过氧化氢分子以氢键的方式, 形成七元环络合物, 同时硫醚分子进攻过氧化氢分子中的氧原子, 形成亚砷分子. 过氧化氢分子在磷酸二苯酯的作用下并最终释放出一分子水, 完成一个催化循环(图 1).

图 1 磷酸二苯酯催化硫醚氧化的过渡态模型

Figure 1 Transition state of diphenyl hydrogen phosphate catalyzed oxidation of thioether

2 结论

通过上述研究发现, 在室温条件下, 以过氧化氢水溶液为氧源, 磷酸二苯酯能高效催化芳基烷基硫醚及 1,3-缩二硫醚的氧化反应, 能以良好到优秀的收率和高立体选择性得到相应的亚砷类化合物. 通过条件的优化, 基本上避免了过度氧化砷类副产物的生成. 所发展的方法不仅产率高, 反应条件温和, 而且反应的区域选择性和非对映选择性良好.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

核磁共振氢谱和碳谱采用 Varian Inova-400 或者 Varian ststem-300 型核磁共振仪, TMS 为内标, CDCl₃ 为溶剂; 质谱采用液质联动高分辨质谱仪 (Micromass GCT-TOF) 测定. 实验过程中所用的溶剂和试剂都是 AR 级, 柱层析采用 200~300 目的柱层析硅胶, 1,3-缩二硫醚底物参考文献方法合成.

3.2 合成亚砷的一般步骤

将苯基烷基硫醚 **1a**~**1h** 或 1,3-缩二硫醚 **3a**~**3h** (0.5 mmol), 磷酸二苯酯 **V** (12.5 mg, 0.05 mmol) 溶于 1,2-二氯乙烷 (1 mL) 或氯仿 (1 mL) 中, 搅拌 2 min 之后加入 50% 的过氧化氢水溶液 (57 μ L, 2.0 equiv.) 继续搅拌. TLC 检测反应结束后, 用 NaHSO₃ 饱和水溶液淬灭反应. 将水 (10 mL) 加入到反应管中, 用乙酸乙酯萃取 (10 mL $\times$ 3), 合并有机相, 无水 Na₂SO₄ 干燥. 浓缩后用制备型 TLC [展开剂: *V*(二氯甲烷): *V*(甲醇)=10:1], 得到相应的亚砷化合物 **2a**~**2h** 或 **4a**~**4r**.

苯基甲基亚砷(**2a**): 液体, 产率 99%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.58 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.36 (t, *J*=8.6 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ :

145.6, 131.1, 129.4, 123.6, 44.0; ESI-MS *m/z*: 141.0 [M+H]⁺; HRMS-ESI calcd for C₇H₉OS [M+H]⁺: 141.0374, found 141.0370.

4-甲氧基苯基甲基亚砷(**2b**): 液体, 产率 96%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.57 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.00 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.67 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 161.8, 136.4, 125.3, 114.7, 55.4, 43.9; ESI-MS *m/z*: 171.0 [M+H]⁺; HRMS-ESI calcd for C₈H₁₁O₂S [M+H]⁺: 171.0480, found 171.0483.

苯基苄基亚砷(**2c**): 白色固体, 产率 94%. m.p. 114~116 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.46~7.36 (m, 5H), 7.28~7.26 (m, 3H), 7.24~6.97 (m, 2H), 4.08~4.00 (AB, *J*=12.6 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 142.6, 131.1, 130.7, 130.3, 129.0, 128.7, 128.5, 128.3, 128.1, 124.3, 63.4; ESI-MS *m/z*: 216.9 [M+H]⁺; HRMS-ESI calcd for C₁₃H₁₃OS [M+H]⁺: 217.0687, found 217.0688.

4-溴苯基甲基亚砷(**2d**): 白色固体, 产率 93%. m.p. 59~60 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.67 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.53 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 144.6, 132.3, 125.2, 124.9, 43.86, 43.83; ESI-MS *m/z*(%): 218.8 (98) and 220.8 (100) [M+H]⁺ for ⁷⁹Br 和 ⁸¹Br isotopic pattern; HRMS-ESI calcd for C₇H₈⁷⁹BrO³²S [M+H]⁺: 218.9474 found 218.9474 (98); HRMS-ESI calcd for C₇H₈⁸¹BrO³⁴S [M+H]⁺: 220.9459, found 220.9453 (100).

4-氯苯基甲基亚砷(**2e**): 液体, 产率 92%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.59 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.50 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 144.0, 137.1, 129.5, 124.8, 43.9; ESI-MS *m/z* (%): 174.9 (100) and 176.9 (38) [M+H]⁺ for ³⁵Cl 和 ³⁷Cl isotopic pattern; HRMS-ESI calcd for C₇H₈³⁵ClO³²S [M+H]⁺: 174.9979, found 174.9977 (100); HRMS-ESI calcd for C₇H₈³⁷ClO³⁴S [M+H]⁺: 176.9950, found 176.9947 (38).

2-溴苯基甲基亚砷(**2f**): 液体, 产率 99%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.91 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.54~7.35 (m, 1H), 2.79 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 145.1, 132.8, 132.2, 128.6, 125.5, 118.3, 114.4, 41.8; ESI-MS *m/z* (%): 218.8 (98) and 220.8 (100) [M+H]⁺ for ⁷⁹Br 和 ⁸¹Br isotopic pattern; HRMS-ESI calcd for C₇H₈⁷⁹BrO³²S [M+H]⁺: 218.9474, found 218.9472 (98); HRMS-ESI calcd for C₇H₈⁸¹BrO³⁴S [M+H]⁺: 220.9459, found 220.9450 (100).

4-甲基苯基甲基亚砷(**2g**): 白色固体, 产率 90%. m.p. 72~73 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.50 (d,

$J=8.0$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 142.3, 141.4, 129.9, 123.4, 43.9, 21.3; ESI-MS m/z : 155.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 155.0531, found 155.0527.

苯基乙基亚砷(**2h**): 液体, 产率 90%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.55~7.54 (m, 2H), 7.47~7.44 (m, 3H), 2.87~2.74 (m, 1H), 2.73~2.68 (m, 1H), 1.15~1.11 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 143.0, 130.8, 129.0, 124.0, 50.1, 5.7; ESI-MS m/z : 155.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 155.0531, found 155.0529.

反-2-苯基-1,3-二噻烷-1-氧化物(**4a**): 白色固体, 产率 95%, $>20:1$ dr. m.p. 136~137 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.39~7.32 (m, 5H), 4.54 (s, 1H), 3.53~3.49 (m, 1H), 2.86~2.75 (m, 1H), 2.72~2.58 (m, 2H), 2.47~2.41 (m, 1H), 2.37~2.22 (m, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 133.6, 129.5, 129.3, 128.9, 69.8, 55.0, 31.6, 29.7; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{OS}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 213.0408, found 213.0400.

反-2-(4'-氟苯基)-1,3-二噻烷-1-氧化物(**4b**): 白色固体, 产率 94%, $>20:1$ dr. m.p. 126~127 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.42~7.38 (m, 2H), 7.12~7.06 (m, 2H), 4.54 (s, 1H), 3.56 (d, $J=18.2$ Hz, 1H), 2.88~2.65 (m, 3H), 2.51~2.38 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 165.1, 161.8, 130.8, 116.6, 116.3, 69.0, 54.9, 31.7, 29.7; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{FOS}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 231.0314, found 231.0304.

反-2-(4'-氯苯基)-1,3-二噻烷-1-氧化物(**4c**): 白色固体, 产率 95%, $>20:1$ dr. m.p. 144~146 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.37 (s, 4H), 4.54 (s, 1H), 3.58 (d, $J=16.8$ Hz, 1H), 2.89~2.84 (m, 1H), 2.80~2.76 (m, 2H), 2.72~2.67 (m, 1H), 2.67~2.39 (m, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 135.6, 132.1, 130.3, 129.6, 69.1, 55.0, 31.6, 29.7; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ClOS}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 247.0018, found 247.0010.

反-2-(4'-溴苯基)-1,3-二噻烷-1-氧化物(**4d**): 白色固体, 产率 92%, $>20:1$ dr. m.p. 163~165 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.53 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J=1$ Hz, 2H), 4.52 (s, 1H), 3.55 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 2.91~2.82 (m, 1H), 2.81~2.64 (m, 1H), 2.53~2.48 (m, 1H), 2.40~2.32 (m, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 132.6, 132.5, 130.6, 123.8, 69.1, 54.9, 31.6, 29.7; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{BrOS}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 290.9513, 292.468, found 290.9510, 292.488.

反-2-(三氟甲基苯基)-1,3-二噻烷-1-氧化物(**4e**): 白

色固体, 产率 97%, $>20:1$ dr. m.p. 99~100 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.67 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 4.62 (s, 1H), 3.59 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 2.90~2.68 (m, 3H), 2.52~2.40 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 137.6, 131.8, 131.3, 129.5, 126.3, 122.2, 69.3, 55.0, 31.5, 29.7; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{OS}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 281.0282, found 281.0279;

反-2-(4'-氰基苯基)-1,3-二噻烷-1-氧化物(**4f**): 白色固体, 产率 93%, $>20:1$ dr. m.p. 137~138 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.70 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 4.62 (s, 1H), 3.60 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 2.96~2.70 (m, 3H), 2.58~2.36 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 138.9, 133.0, 129.8, 118.4, 113.3, 69.3, 55.0, 31.4, 29.7; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NOS}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 238.0360, found 238.0345.

反-2-(4'-硝基苯基)-1,3-二噻烷-1-氧化物(**4g**): 白色固体, 产率 86%, $>20:1$ dr. m.p. 162~163 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.26 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 4.68 (s, 1H), 3.62 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 2.94~2.72 (m, 3H), 2.55~2.39 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 148.5, 140.8, 130.1, 124.4, 69.0, 55.1, 31.5, 29.7; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_3\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 258.0259, found 258.0253.

反-2-(4'-甲基苯基)-1,3-二噻烷-1-氧化物(**4h**): 白色固体, 产率 93%, $>20:1$ dr. m.p. 165~167 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.31 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 4.52 (s, 1H), 3.54 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 2.91~2.77 (m, 1H), 2.74~2.63 (m, 2H), 2.53~2.40 (m, 1H), 2.39 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 139.6, 139.3, 130.5, 130.1, 128.8, 69.7, 54.9, 31.7, 29.8, 21.5; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{OS}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 227.0564, found 227.0561.

反-2-(4'-异丙苯基)-1,3-二噻烷-1-氧化物(**4i**): 白色固体, 产率 96%, $>20:1$ dr. m.p. 105~107 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.32 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.53 (s, 1H), 3.55~3.51 (m, 1H), 2.87 (s, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.81~2.76 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.6 (m, 1H), 2.65~2.44 (m, 1H), 1.22 (d, $J=7.2$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 149.8, 130.3, 128.4, 127.0, 69.2, 54.5, 33.7, 31.2, 29.4, 23.6; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{OS}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 255.0877, found 255.0874.

反-2-(2'-甲氧基苯基)-1,3-二噻烷-1-氧化物(**4j**): 白色固体, 产率 94%, $16:1$ dr. m.p. 149~151 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.41 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.34~7.29 (m, 1H), 7.01 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J=$

8.4 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.58~3.54 (m, 1H), 2.96~2.76 (m, 2H), 2.66~2.50 (m, 2H), 2.38~2.34 (m, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 157.9, 130.5, 129.1, 122.0, 121.5, 111.5, 62.0, 56.1, 55.0, 31.9, 30.0; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 243.0513, found 243.0509.

反-2-(2'-氟苯基)-1,3-二噻烷-1-氧化物(**4k**): 白色固体, 产率 81%, 12 : 1 *dr.* m.p. 117~118 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.45 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.36~7.31 (m, 1H), 7.22~7.19 (m, 1H), 7.14~7.09 (m, 1H), 5.02 (s, 1H), 3.59~3.56 (m, 1H), 2.94~2.79 (m, 1H), 2.78~2.64 (m, 1H), 2.54~2.50 (m, 1H), 2.38~2.34 (m, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 162.8, 159.5, 131.1, 129.4, 125.3, 125.2, 121.3, 121.1, 116.4, 116.1, 61.9, 55.1, 31.7, 29.9; HRMS (ESI) calcd. for $(\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{FOS}_2)$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 231.0314, found 231.0314

反-2-(2'-氯苯基)-1,3-二噻烷-1-氧化物(**4l**): 白色固体, 产率 94%, 8.7 : 1 *dr.* m.p. 134~136 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.51 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.35~7.25 (m, 2H), 5.27 (s, 1H), 3.61~3.57 (m, 1H), 2.98~2.81 (m, 2H), 2.67~2.63 (m, 1H), 2.55~2.50 (m, 1H), 2.39~2.34 (m, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 135.2, 131.7, 130.4, 129.5, 128.1, 65.4, 55.1, 31.9, 30.0; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ClOS}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 247.0018, found 247.0013.

反-2-(3'-甲基苯基)-1,3-二噻烷-1-氧化物(**4m**): 白色固体, 产率 90%, >20 : 1 *dr.* m.p. 143~144 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.31~7.16 (m, 4H), 4.52 (s, 1H), 3.55 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 2.86~2.81 (m, 1H), 2.79~2.63 (m, 2H), 2.53~2.47 (m, 2H), 2.41~2.15 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 139.1, 133.4, 130.4, 129.5, 129.2, 126.0, 69.9, 55.0, 31.7, 31.1, 29.8, 21.6; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{OS}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 227.0564, found 227.0560.

反-2-(3'-氯苯基)-1,3-二噻烷-1-氧化物(**4n**): 白色固体, 产率 93%, >20 : 1 *dr.* m.p. 118~119 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.42 (s, 1H), 7.34~7.31 (m, 3H), 4.52 (s, 1H), 3.57 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 2.91~2.66 (m, 3H), 2.54~2.33 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 135.5, 135.2, 130.6, 129.8, 129.1, 127.3, 69.2, 55.0, 31.6, 29.4; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ClOS}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 247.0018, found 247.0017.

反-2-(3'-硝基苯基)-1,3-二噻烷-1-氧化物(**4o**): 白色固体, 产率 96%, >20 : 1 *dr.* m.p. 153~155 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.23 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.75

(d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.58(t, $J=8.1$ Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.60 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 2.93~2.70 (m, 3H), 2.58~2.53 (m, 1H), 2.42~2.37 (m, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 148.7, 135.8, 135.2, 130.4, 124.5, 124.1, 68.8, 55.0, 31.5, 29.7; HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_3\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 258.0259, found 258.0254.

反-2-(2',4'-二氯苯基)-1,3-二噻烷-1-氧化物(**4p**): 白色固体, 产率 92%, 6.6 : 1 *dr.* m.p. 177~179 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.45~7.42 (m, 2H), 7.32~7.29 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 3.58 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 2.97~2.80 (m, 2H), 2.70~2.63 (m, 1H), 2.54~2.497 (m, 1H), 2.493~2.32 (m, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 135.9, 135.7, 130.5, 130.3, 130.2, 128.4, 64.8, 55.1, 31.8, 29.9; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{OS}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 280.9628, found 280.9624.

反-2-(1'-萘基)-1,3-二噻烷-1-氧化物(**4q**): 白色固体, 产率 93%, >20 : 1 *dr.* m.p. 182~183 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.28 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.88~7.85 (m, 2H), 7.71 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.60~7.56 (m, 1H), 7.53~7.48 (m, 2H), 5.40 (s, 1H), 3.63~3.60 (m, 1H), 2.94~2.83 (m, 2H), 2.65~2.62 (m, 1H), 2.49~2.34 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 134.2, 131.9, 130.0, 129.8, 129.4, 129.1, 126.8, 126.3, 125.6, 123.4, 55.5, 32.1, 31.1, 29.9; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{OS}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 263.0564, found 263.0555.

反-2-噻吩基-1,3-二噻烷-1-氧化物(**4r**): 白色固体, 产率 93%, >20 : 1 *dr.* m.p. 125~127 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.34 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=5.1$, 1H), 7.02 (d, $J=5.1$, 3.6 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 3.48 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 2.86~2.81 (m, 1H), 2.78~2.66 (m, 2H), 2.47~2.33 (m, 1H), 2.28~2.14 (m, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 135.2, 128.4, 127.6, 127.5, 64.7, 54.4, 31.77, 28.8; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{OS}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 218.9972, found 218.9963.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **2a~2h** 和 **4a~4r** 的谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] (a) Legros, J.; Dehli, J. R.; Bolm, C. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 19.
(b) Fernandez, I.; Khiar, N. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3651.
- [2] (a) Holland, H. L. *Chem. Rev.* **1988**, 88, 473.
(b) Block, E. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 1135.
(c) Spencer, C. M.; Faulds, D. *Drugs* **2000**, 103, 321.
- [3] For selected examples see:

- (a) Di Furia, F.; Modena, G.; Seraglia, R. *Synthesis* **1984**, 325.
(b) Pitchen, P.; Dunach, E.; Desmukh, M. N.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8188.
(c) Samuel, O.; Ronan, B.; Kagan, H. B. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *370*, 43.
(d) Palucki, M.; Hanson, P.; Jacobsen, E. N. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7111.
(e) Komatsu, N.; Hashizume, M.; Sugita, T.; Uemura, S. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4529.
(f) Bolm, C.; Bienewald, F. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2640.
(g) Kokubo, C.; Katsuki, T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13895.
(h) Wang, X.; Wang, X.; Guo, H.; Wang, Z.; Ding, K. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 4078.
(i) Mba, M.; Prins, L. J.; Licini, G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 21.
- [4] Russo, A.; Lattanzia, A. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 521.
[5] Minidis, A. B. E.; Bäckvall, J.-E. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 297.
[6] Imada, Y.; Iida, H.; Ono, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2868.
[7] Lindén, A. A.; Krüger, L.; Bäckvall, J.-E. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5890.
[8] Lindén, A. A.; Johansson, M.; Hermanns, N. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3849.
- [9] Kienle, M.; Argyrakakis, W.; Baro, A.; Laschat, S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1971.
[10] Selvam, J. J. P.; Suresh, V.; Rajesh, K.; Babu, D. C.; Suryakiran, N.; Venkateswarlu, Y. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3463.
[11] Carnell, A. J.; Clegg, W.; Johnstone, R. A. W.; Parsy, C. C.; Sanderson, W. R. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6571.
[12] Baumstark, A. L.; Chen, Y.-X.; Vasquez, P. C.; Yang, Y.-C. *Heteroat. Chem.* **1998**, *9*, 75.
[13] Shukla, V. G.; Salgaonkar, P. D.; Akamanchi, K. G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5422.
[14] Qian, W.; Pei, L. *Synlett* **2006**, 709.
[15] Tohma, H.; Takizawa, S.; Watanabe, H.; Kita, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4547.
[16] Varma, R. S.; Saini, R. K.; Dahiya, R. *J. Chem. Res., Synop.* **1998**, 120.
[17] Bulman Page, P. C.; Wilkes, R. D.; Namwindwa, E. S.; Witty, M. J. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 2125.
[18] (a) Liao, S.; Čorić, I.; Wang, Q.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10765.
(b) Liu, Z.-M.; Zhao, H.; Li, M.-Q.; Lan, Y.-B.; Yao, Q.-B.; Tao, J.-C.; Wang, X.-W. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1012.

(Qin, X.)