

以芳基亚磺酸钠为硫源合成炔硫醚和不对称二硫醚化合物

林雅玫 易文斌*

(南京理工大学化工学院 南京 210094)

摘要 在水相碘/三苯基膦体系中,以无嗅、易操作的芳基亚磺酸钠为硫源,合成了炔硫醚和不对称二硫醚化合物。该法相比于其他文献的方法,具有操作简单、无过渡金属参与、无需使用有机溶剂和产率高等优点。

关键词 水相反应;芳基亚磺酸钠;炔硫醚;不对称二硫醚

A Route to Alkynyl Sulfides and Asymmetric Disulfides from Sodium Arylsulfinate

Lin, Yamei Yi, Wenbin*

(Chemical Engineering College, Nanjing University of Science & Technology, Nanjing 210094)

Abstract A new approach for the synthesis of alkynyl sulfides and asymmetric disulfides with odorless, easy-to-handle sodium arylsulfinate as the sulfur source in I_2/PPH_3 aqueous system has been developed. Compared with reported approaches, this protocol provides several merits including simple procedures, free of transition-metal catalysts and organic solvent, and high yields.

Keywords reaction in water; sodium arylsulfinate; alkynyl sulfide; asymmetric disulfide

炔硫醚^[1]和二硫醚^[2]结构存在于多种药物分子中,同时它们也是有机合成中一种非常通用的合成砌块^[3]。此外二硫醚类化合物广泛存在于生物体内,在生命系统中起着至关重要的作用^[4],并被广泛应用于工业生产的硫助剂、功能性材料中^[5]。炔硫醚化合物的构建主要有以下四种路径: (i)金属炔化物与硫醇或者二硫醚反应^[6], (ii)过渡金属催化的炔与硫试剂的交叉偶联反应^[7], (iii)高价碘炔参与的硫醇炔化反应^[8], (iv)炔卤或者烯炔化合物与硫醇的交叉偶联反应^[9]。虽然通过这些方法可以高效快速地合成多种炔硫醚,然而其中大部分方法都需要以过渡金属作为催化剂,有些甚至是有毒、不稳定的有机金属试剂,并用到具有极强臭味的硫醇或者预官能团化的炔烃作为原料。芳基亚磺酸钠盐是一种无嗅、经济、安全的工业品,在适当的还原条件下可以作为硫源来使用。另外,水作为绿色介质使得亚磺酸钠盐用于构建炔硫醚化合物更具有优势。

另一方面,不对称二硫醚的制备方法主要有以下四

种策略: (i)预官能团化的硫醇(如硫卤)参与的 S_N2 反应^[10], (ii)两种不同的硫醇氧化反应^[11], (iii)铑催化不同对称硫醚的交换反应^[12], (iv)烃基亚磺酸钠与硫代硫酸钠参与的氧化还原反应^[13], (v)亲核双硫化试剂参与的铜催化氧化偶联^[14]。 S_N2 反应中预官能团化的硫醇制备过程较为复杂且自身并不稳定容易分解得到其他的副产物,因此我们设想通过原位生成硫卤的方式合成二硫醚,以减少副反应同时简化反应过程和操作。

结合本课题组前期构建 C—S 键的工作,我们发现在水相 I_2/PPH_3 体系中芳基亚磺酸钠可以原位生成硫碘中间体,其可以与芳烃、炔烃和酮发生硫化反应^[15]。同理我们预期该硫碘中间体可能可以与炔烃或者硫醇反应生成对应的炔硫醚和不对称二硫醚化合物。基于以上分析,我们开发了水相 I_2/PPH_3 体系中芳基亚磺酸钠与芳炔通过一锅两步法合成炔硫醚以及芳基亚磺酸钠与对称二硫醚合成不对称二硫醚的反应。

* Corresponding author. E-mail: yiw@njust.edu.cn

Received November 21, 2017; revised December 17, 2017; published online January 10, 2018.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21776138, 21476116), the Fundamental Research Funds for the Central Universities (No. 30916011102) and the Qing Lan and Six Talent Peaks in Jiangsu Province.

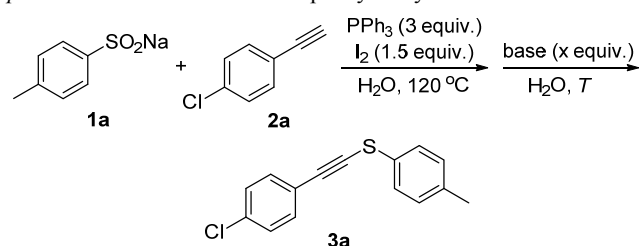
国家自然科学基金(Nos. 21776138, 21476116)、中央大学基础研究基金(No. 30916011102)及江苏省青蓝计划和六大高峰人才资助项目。

1 结果与讨论

1.1 水相 I₂/PPh₃ 体系中芳炔硫化反应的条件优化

在本课题组前期的工作中, 芳基亚磺酸钠在水相 I₂/PPh₃ 体系中可以与炔烃生成对应的 β -碘代烯硫, 因此本工作设想在反应结束后直接向反应体系中加入强碱, 使 β -碘代烯硫失去一分子 HI 以得到最终的炔烃产物. 为了验证该设想, 我们以对甲苯亚磺酸钠(**1a**)和对氯苯乙炔(**2a**)的反应为模板, 在水相 I₂/PPh₃ 体系中 120 °C 下反应 10 h. 反应结束后, 加入 NaOH 继续反应 8 h, 可以得到 30% 的目标产物 **3a**(表 1, Entry 1). 加入 5 mol% Cu(OH)₂ 可以有效促进反应进行(Entry 1). 为了进一步提高反应收率, 考察了不同的碱及温度对于反应的影响(Entries 2~8), 结果表明叔丁基锂作碱可以得到最高的收率, 而反应温度 100 °C 是最佳的反应温度(Entry 4). 最后, 我们优化了碱的用量(Entries 4, 9, 10), 发现 6 equiv. 的碱是最佳用量.

表 1 对甲苯亚磺酸钠与对氯苯乙炔参与反应的条件优化^a
Table 1 Optimization of the reaction conditions of sodium *p*-toluenesulfonate and 4-chlorophenylacetylene



Entry	Base	x/equiv.	T/°C	Yield ^b /%
1	NaOH	6.0	120	30, 92 ^c
2	NaOH	6.0	100	10
3	<i>t</i> -BuOK	6.0	100	59
4	<i>t</i> -BuOLi	6.0	100	94, 80 ^d
5	C ₂ H ₅ ONa	6.0	100	trace
6	KOH	6.0	100	55
7	DBU	6.0	100	52
8	CS ₂ CO ₃	6.0	100	50
9	<i>t</i> -BuOLi	5.0	100	80
10	<i>t</i> -BuOLi	4.0	100	61

^a Reaction conditions: [step 1]: 4-chlorophenyl acetylene (0.250 mmol), sodium *p*-toluenesulfonate (0.375 mmol), I₂ (0.375 mmol), PPh₃ (0.750 mmol), H₂O (1.0 mL), 120 °C, 10 h; [step 2]: base (x equiv.), H₂O (1.0 mL), 8 h. ^b GC yields. ^c Cu(OH)₂ (5 mol%), glycolic acid (30 mol%) and DMSO (1.0 mL) were added in step 2. ^d At 80 °C.

1.2 芳炔硫化反应的底物拓展

在确定了较优的反应条件以后, 考察了不同的芳基亚磺酸钠和端位芳炔对于反应的影响(表 2). 吸电基取代的端位芳炔都可以参与反应, 并以优异的产率得到目标产物(Entries 1, 2), 而以苯乙炔为原料时反应只能得到中等收率 69% (Entry 3). 杂环端位芳炔也可以应用于

该反应(Entry 4), 但供电基取代的端位芳炔并不能发生反应得到最终产物(Entry 15). 其原因可能是因为供电基会抑制炔烃发生双官能团化反应, 即降低中间体 β -碘代烯硫的产率, 同时供电基会降低 β -碘代烯硫的酸性, 也不利于其在碱性条件下失去 HI 生成炔硫醚^[15a]. 芳基亚磺酸钠的取代基电子效应对于反应的影响有限, 因此无论是富电子芳基亚磺酸钠(Entries 1~4, 6, 9, 12~14)还是缺电子芳基亚磺酸钠(Entries 7, 8, 10)都可以参与反应得到中等到优异产率的目标产物. 位阻较大的 2,4,6-三甲基苯基亚磺酸钠也可以得到最终的目标产物(Entry 12). 虽然用烷基炔如 1-己炔代替端位芳炔在相同的条件下也可以得到对应的目标产物 **3o** (Entry 16), 但反应收率较低只有 15%. 而甲基亚磺酸钠不能与苯乙炔反应得到对应的硫炔(Entry 17).

表 2 以芳基亚磺酸钠和端位炔烃为原料合成炔硫^a
Table 2 Synthesis of alkynyl sulfides from sodium arylsulfonates and terminal aryl alkynes

	Ar-SO ₂ Na 1	Ar'-C≡C-H 2	Ar'-C≡C-S-Ar 3	
Entry	Ar	Ar'	3	Yield ^b /%
1	4-MeC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	3a	88
2	4-MeC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	3b	86
3	4-MeC ₆ H ₄	Ph	3c	69
4	4-MeC ₆ H ₄	3-Thienyl	3d	75
5	Ph	Ph	3e	75
6	4-MeOC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	3f	93
7	4-ClC ₆ H ₄	Ph	3g	89
8	4-FC ₆ H ₄	Ph	3h	90
9	3-MeOC ₆ H ₄	Ph	3i	85
10	4-F ₃ CC ₆ H ₄	Ph	3j	81
12	Mesityl	Ph	3k	76
13	2-Naphthyl	Ph	3l	78
14	1-Naphthyl	Ph	3m	80
15	Ph	4- <i>n</i> -C ₃ H ₇ C ₆ H ₄	3n	Trace
16 ^c	Ph	—	3o	15
17 ^d	—	Ph	3p	Trace

^a Reaction conditions: [step 1]: terminal aryl alkyne (0.250 mmol), sodium arylsulfonates (0.375 mmol), I₂ (0.375 mmol), PPh₃ (0.750 mmol), H₂O (1 mL), 120 °C, 10 h; [step 2]: *t*-BuOLi (6 equiv.), 100 °C, H₂O (1.0 mL), 8 h.

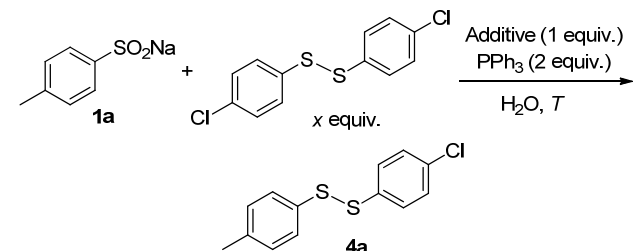
^b Isolated yields. ^c Hex-1-yne was used. ^d Sodium methanesulfonate was used.

1.3 水相 I₂/PPh₃ 体系中不对称二硫醚合成反应的条件优化

为了进一步拓展水相 I₂/PPh₃ 体系中芳基亚磺酸钠参与构建含硫化合物的方法, 其原位生成的硫磺中间体同样可以与对称二硫醚反应得到对应的不对称二硫醚反应. 条件优化结果表明 I₂ 和 PPh₃ 对于反应是必需的(表 3, Entries 1, 5, 6). 进一步考察了反应温度和二硫醚的量对于反应的影响, 结果表明 50 °C 是最佳反应温度(Entries 2~4), 同时二硫醚的量可以减少至 0.6 equiv. 而

不影响反应收率(Entries 3, 6, 7).

表 3 对甲苯亚磺酸钠和对氯苯二硫醚参与反应的条件优化^a
Table 3 Optimization of the reaction conditions of sodium *p*-toluenesulfonate and 1,2-bis(4-chlorophenyl)disulfane



Entry	Additive	x	T/°C	Yield ^b /%
1	H ₂ SO ₄	1.0	25	15
2	I ₂	1.0	25	83
3	I ₂	1.0	50	98
4	I ₂	1.0	100	79
5	—	1.0	50	nr
6	I ₂	0.6	50	95, 23 ^c
7	I ₂	0.5	50	87

^a Reaction conditions: di-*p*-chlorophenyl disulfide (*x* equiv.), sodium *p*-toluenesulfonate (0.250 mmol), PPh₃ (0.500 mmol), additive (1.0 equiv.), H₂O (1.0 mL), *t* °C, 10 h. ^b GC yields. ^c Without PPh₃.

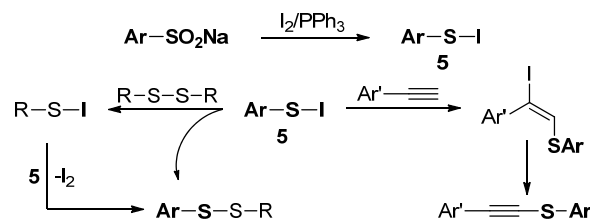
1.4 不对称二硫醚合成反应的底物普适性考察

在优化条件下, 我们进一步探究了此反应体系的底物普适性(表 4). 缺电子芳基二硫醚如二对氯苯基二硫醚和二对硝基苯基二硫醚均能有效地与对甲苯亚磺酸钠反应得到较好的收率(4a, 4b). 富电子芳基二硫醚如二 2-萘基二硫醚同样可以得到中等收率的不对称二硫醚 4c. 以二丙基二硫醚为底物时, 在相同条件下反应也可以进行(4d). 多种二杂芳环基二硫醚包括二 2-吡啶基

二硫醚、二 2-苯并噻唑二硫醚和二 3-(2-甲基)呋喃基二硫醚也可以应用于该反应中(4e~4g). 无论是吸电基(硝基)还是供电基(甲基)取代的苯亚磺酸钠都可以参与反应得到最终目标产(4a, 4d). 为了进一步拓展底物范围, 在相同条件下我们也尝试用甲基亚磺酸钠和苄基亚磺酸钠作为底物与二对氯苯基二硫醚反应. 结果表明这两个反应都可以发生得到对应的不对称二硫醚产物但产率较低(4i, 4j). 此外, 二苯基二硒醚替代二硫醚也可以与对硝基苯亚磺酸钠反应生成对应的产物(4h). 将对称二硫醚的量增加到 0.250 mmol (1 equiv.)并没有明显提高反应收率(4a~4d). 值得注意的是, 在某些例子中通过 GC-MS 检测可以发现少量的副产物磺酰硫酯.

1.5 可能的反应机理

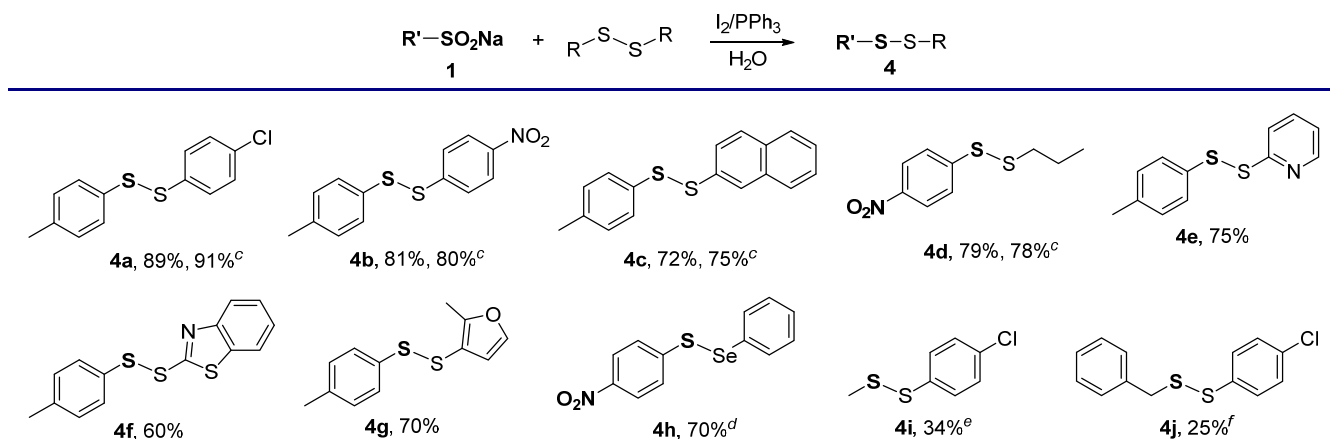
最后, 结合文献报道^[15], 我们给出了以芳基亚磺酸钠为硫源合成块硫醚和不对称二硫醚可能的反应路径(Scheme 1). 首先芳基亚磺酸钠在 I₂ 和 PPh₃ 的作用下会原位生成活性中间体芳基硫碘化合物 5. 一方面, 5 可以与芳基炔烃发生加成反应得到对应的 β-碘代烯硫, 其在



图式 1 以芳基亚磺酸钠为硫源合成块硫醚和不对称二硫醚可能的反应路径

Scheme 1 A tentative pathway for the synthesis of alkynyl sulfides and asymmetric disulfides from sodium arylsulfonates

表 4 以芳基亚磺酸钠为原料合成不对称二硫醚^{a,b}
Table 4 Synthesis of asymmetric disulfides with sodium arylsulfonates



^a Conditions: sodium arylsulfonate (0.250 mmol), symmetric disulfide (0.150 mmol), I₂ (0.375 mmol), PPh₃ (0.500 mmol, 1.0 mL), 50 °C, 10 h. ^b Isolated yields. ^c 0.250 mmol symmetric disulfide was used. ^d Diphenyl diselenide instead of symmetric disulfides was used. ^e Sodium methanesulfonate was used instead of sodium arylsulfonates. ^f Sodium benzyldisulfonate was used instead of sodium arylsulfonates.

强碱条件下脱去一分子 HI 就可以得到最终的炔硫醚产物。另一方面, **5** 也可与对称二硫醚通过 S_N2 反应生成对应的不对称二硫醚和另一分子硫碘化物, 该硫碘化物可以继续与 **5** 反应得到目标产物。

2 结论

开发了一种水介质中通过一锅两步法高效合成炔硫醚化合物的方法。芳基亚磺酸钠在 I_2/PPH_3 体系中首先与炔烃反应形成 β -烯硫化合物, 其在碱性条件下进一步脱 HI 得到最终的目标产率炔硫醚。该方法具有无嗅、产率高和无需使用过渡金属催化剂和有机溶剂等优点。此外, 同样在水相 I_2/PPH_3 体系中, 芳基亚磺酸钠可以与对称二硫醚反应合成不对称硫醚。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

Bruker 公司 500 MHz AVANCE 500 核磁共振仪, 溶剂 $CDCl_3$; 内标 TMS; Agilent 公司 7890A 气相色谱仪; Agilent 公司 7890A/5975C 气质联用系统; Waters Micromass 公司 GCT Premier 高分辨质谱仪。

实验用的所有试剂均为市售试剂, 没有经过进一步纯化。所有已知产物都经核磁氢谱、碳谱和气质联用表征并与文献数据对比确认结构。所有未知产物都经核磁氢谱、碳谱和高分辨质谱表征确定结构。

3.2 实验方法

3.2.1 硫炔 **3** 的合成

向 25 mL 耐压管中, 依次加入 0.375 mmol 芳基亚磺酸钠、0.250 mmol 端位炔烃、0.375 mmol I_2 、0.750 mmol PPH_3 和 1.5 mL 水, 在 120 °C 温度下密闭反应 10 h。反应结束后, 直接向反应混合物中加入 1.5 mmol 叔丁基锂, 在 100 °C 温度下继续密闭反应 8 h。等反应结束后, 降温加入乙酸乙酯(5 mL $\times$ 3)萃取, 所得有机层用无水硫酸镁干燥, 减压旋干得粗品。粗品经进一步柱层析分离得到最终的目标产物 **3**。目标化合物 **3** 的结构经 1H NMR, ^{13}C NMR 和 GC-MS(或者 HRMS)确证。

[(4-氯苯基)乙炔基](对甲苯基)硫醚(**3a**)^[16]: 产率 92%。 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ : 2.34 (s, 3H), 7.16 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J=8.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ : 21.2, 77.7, 96.1, 121.7, 126.9, 128.9, 130.3 (3C), 133.0, 134.7, 137.0; GC-MS (EI) m/z : 258。

[(4-氟苯基)乙炔基](对甲苯基)硫醚(**3b**): 产率 86%。 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ : 2.34 (s, 3H), 7.01~7.04 (m, 2H), 7.16 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.46~7.49 (m, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ : 20.0,

74.9, 95.0, 114.7 (d, $J=21.3$ Hz, 2C), 118.1, 125.7, 128.0, 129.1, 132.8 (d, $J=20.0$ Hz, 2C), 135.7, 161.7 (d, $J=248.8$ Hz, 1C)。HRMS (EI) calcd for $C_{15}H_{11}FS$ 242.0565, found 242.0555。

(苯乙炔基)(对甲苯基)硫醚(**3c**)^[16]: 产率 69%。 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ : 2.38 (s, 3H), 7.21 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.37~7.38 (m, 3H), 7.42 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.53~7.55 (m, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ : 21.1, 76.3, 97.4, 123.2, 126.8, 128.5, 128.6, 129.4, 130.2, 131.8, 136.8。GC-MS (EI) m/z : 224。

3-[(对甲苯基)乙炔基]噻吩(**3d**): 产率 75%。 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ : 2.34 (s, 3H), 7.15~7.18 (m, 3H), 7.28~7.30 (m, 1H), 7.36 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.54~7.55 (m, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ : 21.1, 75.5, 92.2, 122.2, 125.5, 126.7, 129.3, 130.1, 130.2, 136.8; HRMS (EI) calcd for $C_{13}H_{10}S_2$ 230.0224, found 230.0220。

苯基(苯乙炔基)硫醚(**3e**)^[17]: 产率 75%。 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ : 7.28 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.38~7.42 (m, 5H), 7.53~7.57 (m, 4H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ : 75.6, 98.0, 123.1, 126.4, 126.7, 128.5, 128.8, 129.4, 131.9, 133.1。GC-MS (EI) m/z : 210。

[(4-氯苯基)乙炔基](4-甲氧基苯基)硫醚(**3f**)^[15a]: 产率 93%。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 3.80 (s, 3H), 6.92 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J=9.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 55.5, 78.7, 95.1, 115.3, 121.7, 122.7, 128.8, 129.3, 132.9, 134.6, 159.3。GC-MS (EI) m/z : 274。

(4-氯苯基)(苯乙炔基)硫醚(**3g**)^[17]: 产率 89%。 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ : 7.36~7.40 (m, 5H), 7.45 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.55~7.56 (m, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ : 75.0, 98.5, 122.8, 127.7, 128.6, 129.0, 129.5, 131.7, 132.0, 132.7。GC-MS (EI) m/z : 244。

(4-氟苯基)(苯乙炔基)硫醚(**3h**)^[16]: 产率 90%。 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ : 7.11 (t, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.38~7.39 (m, 3H), 7.49~7.51 (m, 2H), 7.53~7.55 (m, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ : 75.8, 97.7, 116.5, 116.7, 122.9, 128.0, 128.6 (3C), 128.9, 131.9, 162.0 (d, $J=245.0$ Hz, 1C); GC-MS (EI) m/z : 228。

(3-甲氧基苯基)(苯乙炔基)硫醚(**3i**)^[18]: 产率 85%。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.51 (dd, $J=6.6, 2.8$ Hz, 2H), 7.39~7.32 (m, 3H), 7.26 (dd, $J=10.6, 5.8$ Hz, 1H), 7.11~7.03 (m, 2H), 6.82~6.74 (m, 1H), 3.82 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ : 159.26, 133.21, 130.68, 129.07, 127.64, 127.41, 121.89, 117.46, 111.42, 110.61, 97.29, 74.32, 54.33; GC-MS (EI) m/z : 240。

(苯乙炔基)(4-三氟甲基苯基)硫醚(**3j**)^[16]: 产率 81%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.69~7.62 (m, 4H), 7.59 (dd, J =7.4, 2.0 Hz, 2H), 7.47~7.39 (m, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 137.39, 130.92, 128.12, 127.71, 127.53, 125.53, 125.08, 124.79, 123.36 (q, J =271.3 Hz, 1C), 121.38, 98.48, 72.56; ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ : -62.40; GC-MS (EI) m/z : 278.

1,3,5-三甲基苯基(苯乙炔基)硫醚(**3k**)^[19]: 产率 76%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.45~7.38 (m, 2H), 7.32~7.30 (m, 3H), 7.02 (s, 2H), 2.65 (s, 7H), 2.34 (s, 4H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 141.95, 139.32, 131.60, 129.55, 128.32, 128.05, 126.49, 123.66, 90.47, 79.13, 21.95, 21.13; GC-MS (EI) m/z : 252

2-萘基(苯乙炔基)硫醚(**3l**)^[18]: 产率 78%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.95 (s, 1H), 7.86~7.77 (m, 3H), 7.59~7.53 (m, 3H), 7.48 (ddd, J =14.7, 11.4, 6.8 Hz, 2H), 7.41~7.34 (m, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 132.76, 131.04, 130.85, 129.25, 128.03, 127.76, 127.47, 126.87, 126.18, 125.90, 125.01, 123.58, 123.15, 121.90, 97.08, 74.49; GC-MS (EI) m/z : 260

1-萘基(苯乙炔基)硫醚(**3m**)^[18]: 产率 80%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.14 (d, J =8.3 Hz, 1H), 7.94 (d, J =7.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J =7.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J =8.2 Hz, 1H), 7.63~7.47 (m, 5H), 7.40~7.32 (m, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 132.83, 130.81, 129.69, 128.69, 127.68, 127.40, 126.54, 125.63, 125.49, 124.94, 124.52, 122.46, 121.94, 96.82, 74.57; GC-MS (EI) m/z : 260

1-己炔基(苯基)硫醚(**3o**)^[7a]: 产率 15%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.33 (d, J =7.8 Hz, 2H), 7.25 (t, J =7.7 Hz, 2H), 7.12 (t, J =7.3 Hz, 1H), 2.38 (t, J =7.1 Hz, 2H), 1.57~1.48 (m, 3H), 1.45~1.36 (m, 2H), 0.87 (t, J =7.3 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 133.97, 129.19, 126.19, 125.91, 100.18, 64.72, 30.89, 22.15, 20.16, 13.72; GC-MS (EI) m/z : 190.

3.2.2 不对称二硫醚 **4** 的合成

向 25 mL 耐压管中, 依次加入 0.25 mmol 芳基亚磺酸钠、0.15 mmol 对称二硫醚、0.25 mmol I₂、0.50 mmol PPh₃ 和 1.5 mL 水, 在 50 °C 温度下密闭反应 10 h. 等反应结束后, 降温加入乙酸乙酯(5 mL $\times$ 3)萃取, 所得有机层用无水硫酸镁干燥, 减压旋干得粗品. 粗品经进一步柱层析分离得到最终的目标产物 **4**. 目标化合物 **4** 的结构经 ¹H NMR, ¹³C NMR 和 GC-MS(或者 HRMS)确证.

1-(4-氯苯基)-2-(对甲苯基)二硫醚(**4a**)^[20]: 产率 89%. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 2.32 (s, 3H), 7.11 (d, J =8.0 Hz, 2H), 7.26 (d, J =7.0 Hz, 2H), 7.36 (d, J =8.5

Hz, 2H), 7.41 (d, J =9.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 21.1, 128.7, 128.8, 129.2, 129.3, 130.1, 133.3, 136.0, 138.0; GC-MS (EI) m/z : 266.

1-(4-硝基苯基)-2-(对甲苯基)二硫醚(**4b**)^[21]: 产率 81%. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 2.33 (s, 3H), 7.13 (d, J =8.0 Hz, 2H), 7.39 (d, J =8.5 Hz, 2H), 7.65 (d, J =8.5 Hz, 2H), 8.15 (d, J =9.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 21.2, 124.3, 126.3, 128.8, 130.3, 132.1, 138.6, 146.5, 146.6; GC-MS (EI) m/z : 277.

1-(2-萘基)-2-(对甲苯基)二硫醚(**4c**)^[22]: 产率 72%. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 2.32 (s, 3H), 7.11 (d, J =8.0 Hz, 2H), 7.41~7.50 (m, 4H), 7.62 (d, J =8.5 Hz, 1H), 7.75~7.82 (m, 3H), 7.96 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 21.2, 125.8, 126.3, 126.5, 126.8, 127.6, 127.9, 128.8, 129.0, 130.0, 132.6, 133.6, 134.7, 137.8; GC-MS (EI) m/z : 282.

1-(4-硝基苯基)-2-丙基二硫醚(**4d**)^[23]: 产率 79%. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 1.00 (t, J =7.0 Hz, 3H), 1.67~1.74 (m, 2H), 2.75 (t, J =7.0 Hz, 2H), 7.66 (d, J =9.0 Hz, 2H), 8.17 (d, J =9.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 12.0, 21.3, 40.0, 123.0, 124.7, 145.1, 146.3; GC-MS (EI) m/z : 229.

2-(对甲苯二硫醚基)吡啶(**4e**)^[24]: 产率 75%. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 2.32 (s, 3H), 7.11~7.13 (m, 3H), 7.43 (d, J =8.0 Hz, 2H), 7.60~7.63 (m, 1H), 7.68 (d, J =8.0 Hz, 1H), 8.48 (d, J =4.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 21.2, 119.7, 120.9, 128.2, 130.1, 132.9, 137.3, 137.8, 149.7, 160.2; GC-MS (EI) m/z : 233.

2-(对甲苯二硫醚基)苯并[d]噻唑(**4f**)^[11]: 产率 60%. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 2.45 (s, 3H), 7.25~7.31 (m, 3H), 7.39~7.42 (m, 1H), 7.63~7.65 (m, 3H), 7.88 (d, J =8.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 21.6, 120.9, 120.0, 124.3, 126.3, 126.4, 130.9, 135.7, 141.3, 154.2, 170.9; GC-MS (EI) m/z : 289.

3-((4-氯苯基)二硫醚基)-2-甲基咪唑(**4g**): 产率 70%. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 2.19 (s, 3H), 6.32 (d, J =2.0 Hz, 1H), 7.24~7.26 (m, 1H), 7.29 (d, J =8.5 Hz, 2H), 7.44 (d, J =8.5 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 12.0, 112.9, 114.3, 129.2, 131.8, 134.2, 136.1, 141.2, 156.5; HRMS (EI) calcd for C₁₁H₉ClOS₂ 255.9783, found 255.9789.

(4-硝基苯基)(苯基)硫醚(**4h**): 产率 70%. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 7.30~7.32 (m, 3H), 7.55~7.57 (m, 2H), 7.65 (d, J =8.5 Hz, 2H), 8.11 (d, J =8.5 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 124.2, 128.2, 128.6, 129.8,

130.6, 131.3, 145.7, 146.5; HRMS (EI) calcd for C₁₂H₉-NO₂Se 310.9519, found 310.9584.

1-(4-氯苯基)-2-甲基二硫醚(**4i**)^[25]: 产率 34%. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 2.43 (s, 3H), 7.30 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J=8.5$ Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 21.8, 128.0, 128.2, 131.9, 134.5; GC-MS (EI) m/z : 190.

1-苄基-2-(4-氯苯基)二硫醚(**4j**)^[26]: 产率 25%. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 4.08 (s, 2H), 7.21 (s, 4H), 7.24~7.29 (m, 5H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 38.3, 126.3, 127.5, 127.8, 127.9, 130.4, 131.5, 133.6, 136.1; GC-MS (EI) m/z : 266.

辅助材料(Supporting Information) **3a~3o** 和 **4a~4j** 的 ¹H NMR 和 ¹³C NMR 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) Guillermin, G.; Guillermin, D.; Vandenplas-Witkowski, C.; Rogniaux, H.; Carte, N.; Leize, E.; Van Dorsselaer, A.; De Clercq, E.; Lambert, C. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2743.
(b) Cruz-Monteagudo, M.; PhamThe, H.; Cordeiro, M. N.; Borges, F. *Mol. Inf.* **2010**, *29*, 303.
(c) Kumar, R.; Srivastava, R.; Singh, R. K.; Suroliya, A.; Rao, D. N. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 2276.
- [2] (a) Feng, M.; Jiang, X. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 9690.
(b) Nicolaou, K. C.; Hughes, R.; Pfefferkorn, J. A.; Barluenga, S.; Roecker, A. J. *Chem.-Eur. J.* **2001**, *7*, 4280.
(c) Conway, T. T.; DeMaster, E. G.; Goon, D. J. W.; Shiota, F. N.; Nagasawa, H. T. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4016.
(d) Nicolaou, K. C.; Lu, M.; Totokotsopoulos, S.; Heretsch, P.; Giguère, D.; Sun, Y.-P.; Sarlah, D.; Nguyen, T. H.; Wolf, I. C.; Smee, D. F.; Day, C. W.; Bopp, S.; Winzeler, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17320.
(e) Chankhamjon, P.; Boettger-Schmidt, D.; Scherlach, K.; Urban-sky, B.; Lackner, G.; Kalb, D.; Dahse, H.-M.; Hoffmeister, D.; Hertweck, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 13409.
(f) Mohammadi, M. K.; Ghammami, S.; Zarrinabadi, S.; Farjam, M. H.; Sabayan, B. *Chin. J. Chem.* **2010**, *28*, 2199.
- [3] (a) Bouillon, J.-P.; Musyanovich, R.; Portella, C.; Shermolovich, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3625.
(b) Hilt, G.; Luers, S.; Harms, K. J. *Org. Chem.* **2004**, *69*, 624.
(c) Ding, S.; Jia, G.; Sun, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 1877.
(d) Savarin, C.; Srogl, J.; Liebeskind, L. S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 91.
(e) Wang, G.; Guo, Y.; Lü, Y.; Wang, X. C.; Quan, Z. J. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, *36*, 1375 (in Chinese).
(王刚, 郭燕, 吕颖, 王喜存, 权正军, 有机化学, **2016**, *36*, 1375.)
(f) An, Y. N.; Li, J. X.; Li, M.; Li, C. S.; Yang, S. R. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 720 (in Chinese).
(安艳妮, 李建晓, 李蒙, 李春生, 杨少容, 有机化学, **2017**, *37*, 720.)
(g) Saba, S.; Rafique, J.; Braga, A. L. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 3087.
(h) Vieira, A. A.; Azeredo, J. B.; Godoi, M.; Santi, C.; da Silva Júnior, E. N.; Braga, A. L. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2120.
- [4] (a) Yang, J.; Cohen Stuart, M. A.; Kamperman, M. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 8271.
(b) Wommack, A. J.; Ziarek, J. J.; Tomaras, J.; Chileveru, H. R.; Zhang, Y.; Wagner, G.; Nolan, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13494.
(c) Ge, W. W.; Chen, J.; Zhang, Y.; Zong, L.; Zhang, M.; Dong, J. J. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 2409 (in Chinese).
(葛巍巍, 陈静, 张也, 宗良, 张鸣, 董俊军, 有机化学, **2017**, *37*, 2409.)
- [5] (a) Rowan, S. J.; Cantrill, S. J.; Cousins, G. R. L.; Sanders, J. K. M.; Stoddart, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 898.
(b) Otto, S.; Furlan, R. L. E.; Sanders, J. K. M. *Science* **2002**, *297*, 590.
- [6] (a) Doroszuk, J.; Musiejuk, M.; Demkowicz, S.; Rachon, J.; Witt, D. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 105449.
(b) Takeda, H.; Shimada, S.; Ohnishi, S.; Nakanishi, F.; Matsuda, H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3701.
- [7] (a) Fang, Z.; He, W.; Cai, M.; Lin, Y.; Zhao, H. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 6463.
(b) Arisawa, M.; Fujimoto, K.; Morinaka, S.; Yamaguchi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12226.
(c) Braga, A. L.; Silveira, C. C.; Reckziegel, A.; Menezes, P. H. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8041.
(d) Bieber, L. W.; da Silva, M. F.; Menezes, P. H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2735.
- [8] Frei, R.; Wodrich, M. D.; Hari, D. P.; Borin, P.-A.; Chauvier, C.; Waser, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16563.
- [9] (a) Ziegler, G. R.; Welch, C. A.; Orzech, C. E.; Kikkawa, S.; Miller, S. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1648.
(b) Marchueta, I.; Montenegro, E.; Panov, D.; Poch, M.; Verdaguier, X.; Moyano, A.; Pericas, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6400.
(c) Ni, Z.; Wang, S.; Mao, H.; Pan, Y. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3907.
(d) Ochiai, M.; Nagaoka, T.; Sueda, T.; Yan, J.; Chen, D. W.; Miyamoto, K. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1517.
- [10] (a) Taniguchi, N. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 2030.
(b) Field, L.; Buckman, J. D. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3865.
(c) Brzezinska, E.; Ternay, A. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8239.
(d) Zhao, R. Y.; Erickson, H. K.; Leece, B. A.; Reid, E. E.; Goldmacher, V. S.; Lambert, J. M.; Chari, R. V. J. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 766.
(e) Sivaramakrishnan, S.; Keerthi, K.; Gates, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10830.
- [11] Vandavasi, J. K.; Hu, W.-P.; Chen, C.-Y.; Wang, J.-J. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 8895.
- [12] Arisawa, M.; Yamaguchi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6624.
- [13] Xiao, X.; Feng, M.; Jiang, X. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 4208.
- [14] (a) Xiao, X.; Feng, M.; Jiang, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 14121.
(b) Dai, Z.; Xiao, X.; Jiang, X. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 3702.
- [15] (a) Lin, Y.-M.; Lu, G.-P.; Cai, C.; Yi, W.-B. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3310.
(b) Lin, Y.-M.; Lu, G.-P.; Wang, G.-X.; Yi, W.-B. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 4100.
(c) Lin, Y.-M.; Lu, G.-P.; Wang, G.-X.; Yi, W.-B. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 382.
(d) Xu, Z.-B.; Lu, G.-P.; Cai, C. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 2804.
- [16] Ni, Z.; Wang, S.; Mao, H.; Pan, Y. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3907.
- [17] Yang, Y.; Dong, W.; Guo, Y.; Rioux, R. M. *Green Chem.* **2013**, *15*, 3170.
- [18] Liu, F.; Yi, W. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 428.
- [19] Peña, J.; Talavera, G.; Waldecker, B.; Alcarazo, M. *Chem.-Eur. J.* **2017**, *23*, 75.
- [20] Han, M.; Lee, J. T.; Hahn, H.-G. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 236.
- [21] Bao, M.; Shimizu, M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9655.
- [22] Demkowicz, S.; Rachon, J.; Witt, D. *Synthesis* **2008**, *350*, 2033.
- [23] Turos, E.; Revell, K. D.; Ramaraju, P.; Gergeres, D. A.; Greenhalgh, K.; Young, A.; Sathyanarayan, N.; Dickey, S.; Lim, D.; Alhamadsheh, M. M.; Reynolds, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*,

- 6501.
- [24] Hunter, R.; Caira, M.; Stellenboom, N. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8268.
- [25] Tsutsumi, N.; Itoh, T.; Ohsawa, A. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 1524.
- [26] Benati, L.; Montecvecchi, P. C.; Spagnolo, P. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1739.

(Cheng, F.)