

光促进双(4-二苯甲酮)苯醚催化 C(sp³)—H 键活化构建 C—S 键王灵娜^a 刘晓庆^a 林 钢^a 金泓颖^a
焦民均^a 刘雪粉^b 罗书平^{*,a}^(a) 浙江工业大学 绿色化学合成技术国家重点实验室培育基地 杭州 310014)^(b) 杭州师范大学工学院 杭州 310014)

摘要 以二芳基二硫醚为硫源,实现了光催化甲苯及其衍生物的 C(sp³)—H 键活化,以 45%~93% 的收率得到了一系列硫醚化合物。其中,新型氢原子转移(HAT)光敏剂双(4-二苯甲酮)苯醚表现出优异的光转化效率,最高达到 $9.3 \times 10^{-1} \text{ mmol} \cdot \text{kW}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 。与二苯甲酮($1.7 \times 10^{-1} \text{ mmol} \cdot \text{kW}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)相比,光转化效率提高了 5 倍。此外通过对反应机理进行研究,提出了该光催化反应的可能机理:二苯甲酮类似物作为光敏剂可以在三线激发态攫取甲苯甲基上的氢原子,得到苄基自由基,然后与二芳基二硫醚经光照均裂得到的硫自由基进行成键反应得到硫醚化合物,同时另一部分硫自由基在碱的辅助下,通过单电子氧化二苯甲醇类自由基回到二苯甲酮基态,完成光催化循环。

关键词 光催化;有机光敏剂;C(sp³)—H 键活化;硫醚化

Photocatalytic Activation of C(sp³)—H Bonds to Form C—S Bonds Catalyzed by (Oxybis(4,1-phenylene))bis(phenylmethanone)Wang, Lingna^a Liu, Xiaoqing^a Lin, Gang^a Jin, Hongying^a
Jiao, Minjun^a Liu, Xuefen^b Luo, Shuping^{*,a}^(a) State Key Laboratory Breeding Base of Green Chemistry-Synthesis Technology,
Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014)^(b) Institute of Technology, Hangzhou Normal University, Hangzhou 310014)

Abstract The photocatalytic C(sp³)—H bond activated thioetherification of toluene and its derivatives was carried out with diaryl disulfide as sulfur source, and a series of thioether compounds with 45%~93% yields. Among them, the catalysis of new hydrogen atom transfer (HAT) photosensitizer of (oxybis(4,1-phenylene))bis(phenylmethanone) showed excellent light conversion efficiency, up to $9.3 \times 10^{-1} \text{ mmol} \cdot \text{kW}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$. Compared with benzophenone ($1.7 \times 10^{-1} \text{ mmol} \cdot \text{kW}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$), the light conversion efficiency was 5 times higher. In addition, through the study of the reaction mechanism, the possible mechanism of the benzophenone analogs in the three-line excited state grab hydrogen atoms of toluene methyl to obtain benzyl radicals, then diphenyl sulfide is homolytically cleaved by LEDs irradiation to obtain sulfur radicals, and the bond formation reaction is carried out to obtain sulfide compounds. At the same time, another part of the sulfur radicals under alkali auxiliary through single electron oxidation of benzyl alcohol free radicals returns to the state of benzophenone, completing the photocatalytic cycle.

Keywords photocatalysis; organic photosensitizer; C(sp³)—H bond activation; thioetherification

C—S 键结构广泛地存在于许多生物活性化合物、天然产物和功能材料中^[1-2],十字花科蔬菜中提取的异硫氰酸盐、在葱蒜中提取的二烯丙基硫代磺酸酯(大蒜辣素)、二烯丙基三硫化物、二烯丙基二硫化物等都是天然有机硫化合物的典型代表^[3]。很多农药中也有硫元素的存在,如现代农业上常用的除草剂、杀虫剂福

美甲肿的主要结构就是有机 C—S 键^[4];除此之外,含硫化合物在药物化学中也起着重要的作用(图 1),包括常用的抗生素类药物青霉素和苯丙砒^[5],治疗前列腺癌症的靶向药恩杂鲁胺,治疗失眠和焦虑的神经类药物巴比妥酸盐等药物分子等^[6]。因此,开发一种绿色高效的 C—S 键构建方法是合成化学的重要目标^[7]。

* Corresponding author. E-mail: luoshuping@zjut.edu.cn

Received October 18, 2022; revised January 9, 2023; published online April 21, 2023.

Project supported by the National Natural Science Foundation (No. 21376222) and the Natural Science Foundation of Zhejiang Province (No. LY18B060011).
国家自然科学基金(No. 21376222)、浙江省自然科学基金(No. LY18B060011)资助项目。

学者们在硫醚化领域做了很多工作和探索^[8]. 传统 C—S 键构建方法的反应条件通常比较苛刻, 或是在高温下进行, 或是需要大量的过渡金属作为催化剂, 或是使用了毒性和气味较大的硫醇作为硫源, 这些问题直接限制了 C—S 键交叉偶联反应的广泛应用. 在过去的十几年中, 光催化蓬勃发展, 并为先前难以转化的反应提供了新的途径. 氢原子转移(HAT)作为光催化合成的重要手段, 有着明显的优势^[9], HAT 对氧化还原电位没有限制, 可以直接激活反应, 原子经济性高. 光诱导的直接 HAT 催化反应范围非常大, 可以选择性地引入各种官能团^[10], 这为 C—S 键的构建提供了更简单的策略.

受前人的工作启发, 课题组设想将 HAT 光催化体系应用到 C—S 键的构建中, 活化 C(sp³)—H 键产生自由基, 与二芳基二硫醚产生的芳基硫自由基反应得到二芳基硫醚化合物. 目前常用的 HAT 型光催化剂种类单一^[11], 且有明显的短板, 比如最大吸收波长集中在短波长区域; 攫取氢原子的有效位点只有一个, 需要的物质的量较大, 这导致其催化效率低, 量子效率差. 鉴于传统 HAT 型光催化剂存在上述诸多问题, 我们从以下两个方面重新设计 HAT 型光敏剂: (1)增加光敏剂的羰基位点, 使其在三线激发态时吸引更多的氢质子, (2)添加发色基团, 使光敏剂的最大吸收波长整体红移, 达到在长波长低能量的区域可以促进光催化反应的目的. 最终, 本课题组采用新型二苯甲酮类光敏剂参与反应, 在温和的条件下, 实现了 C—S 键的构建.

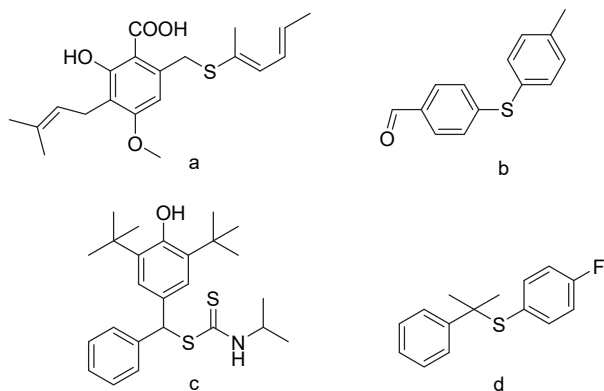


图 1 含硫的新型药物

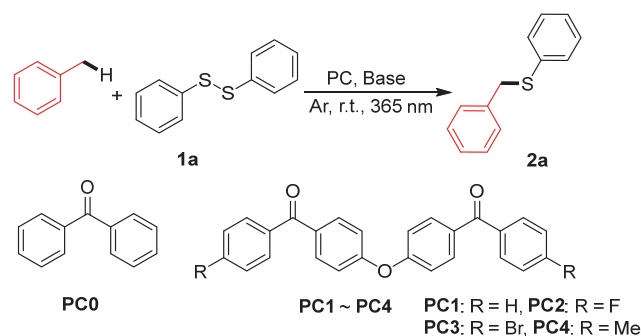
Figure 1 Sulfur-containing new drugs

1 结果与讨论

首先以 5 mol% 二苯甲酮(PC0)作为光催化剂, 甲苯和二苯二硫醚作为模型底物, 20 W 365 nm 发光二极管(LED)灯辐射反应 10 h, 最终以 17% 的收率获得目标产物苄基苯基硫醚(表 1, Entry 6). 当延长反应时间和增加 PC0 的物质的量时, 目标产物的收率均有所上升(表

表 1 甲苯类底物构建 C—S 键反应条件优化^a

Table 1 Optimization of reaction conditions for constructing C—S bond with toluene substrates



Entry	Photocatalyst (mol%)	Wavelength/nm	Base	Yield ^b /%
1 ^a	PC1 (5)	365	—	n.r.
2 ^c	PC1 (5)	—	Na ₂ CO ₃	n.r.
3 ^d	— (0)	365	Na ₂ CO ₃	n.r.
4 ^e	PC1 (5)	Natural light	Na ₂ CO ₃	t.r.
5 ^f	PC1 (5)	365	Na ₂ CO ₃	t.r.
6 ^{g,h,i}	PC0 (5)	365	K ₂ HPO ₄	17
7	PC1 (5)	365	K ₂ HPO ₄	71
8	PC2 (5)	365	K ₂ HPO ₄	54
9	PC3 (5)	365	K ₂ HPO ₄	66
10	PC4 (5)	365	K ₂ HPO ₄	49
11	PC1 (2)	365	K ₂ HPO ₄	43
12	PC1 (10)	365	K ₂ HPO ₄	59
13	PC1 (20)	365	K ₂ HPO ₄	70
14	PC1 (30)	365	K ₂ HPO ₄	68
15	PC1 (5)	365	Na ₂ CO ₃	83
16	PC1 (5)	365	Et ₃ N	t.r.
17	PC1 (5)	365	2,6-Lutidine	12
18	PC1 (5)	395	Na ₂ CO ₃	70
19	PC1 (5)	450	Na ₂ CO ₃	t.r.
20 ^{j,k}	PC1 (5)	365	Na ₂ CO ₃	t.r./75%

^a No base. ^b Products yield determined by HPLC using diethyl phthalate as the internal standard, n.r. means no reaction, t.r. means trace reaction. ^c The reaction was carried out in the dark. ^d No PC. ^e The reaction was irradiated by natural light. ^f Air condition. ^g A mixture of 1a (0.2 mmol, 1.0 equiv.), base (0.4 mmol, 2.0 equiv.), PC (5 mol%), toluene (5 mL) was stirred at room temperature irradiated by 365 nm LEDs under an Ar atmosphere for 10 h. ^h PC0 (5 mol%) irradiated for 24 h. ⁱ PC0 (20 mol%) irradiated for 24 h. ^j Base (0.6 mmol, 3.0 equiv.). ^k Base (0.3 mmol, 1 equiv.).

1, Entry 6). 接着研究了新型 HAT 光敏剂(PC1~PC4)对反应的影响(表 1, Entries 7~10), 发现没有取代基团的新型 HAT 光敏剂 PC1 显著提高了反应效率, 具有给电子基和吸电子基的光敏剂 PC2~PC4 催化效果相对于 PC1 都有不同程度减弱. 接着, 比较了不同物质的量(2、10、20 和 30 mol%)的光催化剂对反应的影响(表 1, Entries 11~14), 当催化剂量降低到 2 mol%时, 反应收率下降明显; 提高到 30 mol%时, 收率有下降的趋势. 与 PC0 催化反应相比, 新型 HAT 光敏剂对该反应有更好的催化效果, 将催化剂的用量从 20 mol%降低至 5

mol%, 反应时间也从 24 h 降低至 10 h, 大大提高了反应的量子效率. 此外, 还对碱以及碱的用量进行了筛选 (表 1, Entries 15~17, 20). 碱、光源、光催化剂和氩气氛都对反应起着至关重要的作用, 条件缺一不可 (表 1, Entries 1~5).

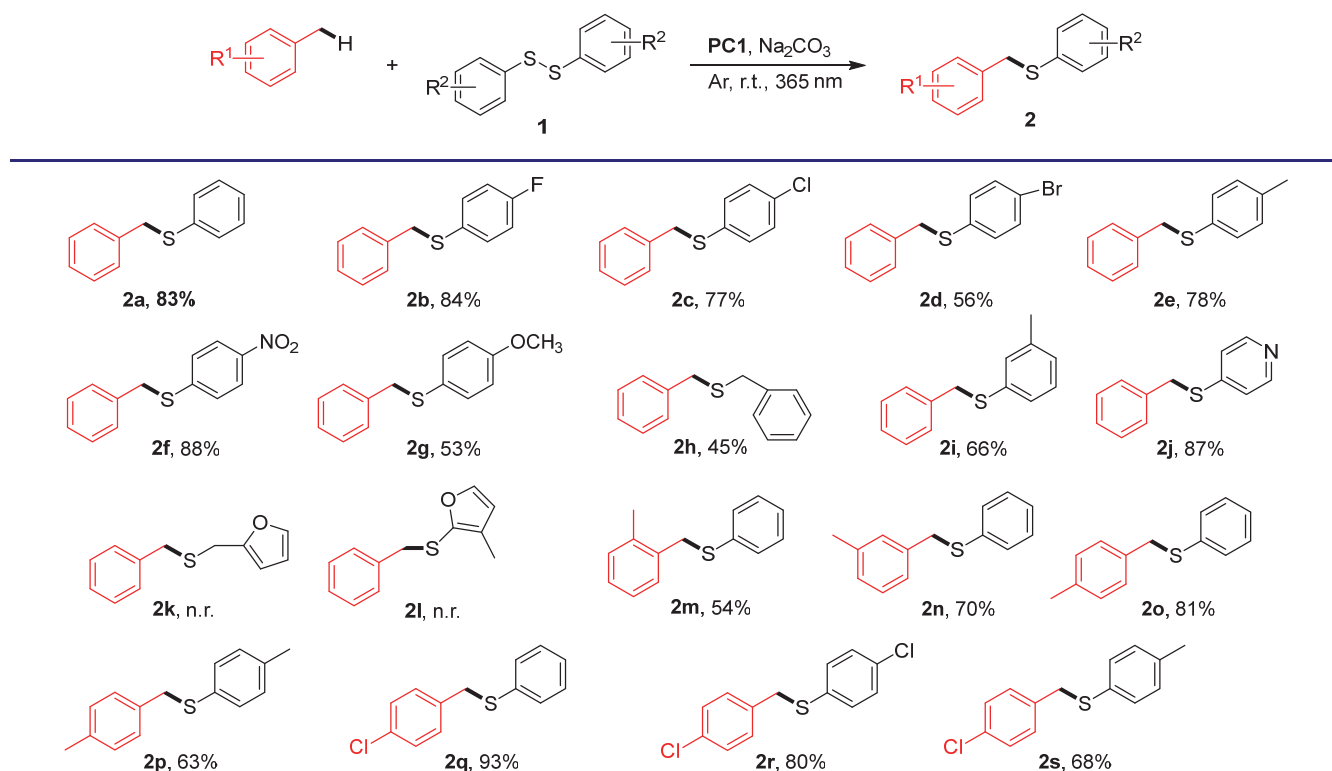
在上述体系中, 甲苯既作底物也作溶剂, 使得该反应体系在底物拓展方面存在局限性, 所以希望在体系中添加助溶剂、降低底物浓度来拓宽底物的适用性. 通过测试和比较不同混合体系的溶剂在该反应中的收率, 发现甲苯加乙腈体系可以获得目标产物, 但随着甲苯的含量降低, 目标产物收率会大大降低, 说明甲苯反应浓度是至关重要的.

通过对光催化剂、碱、溶剂等条件的筛选, 确定了最佳的反应条件: 在无水无氧的室温条件下, 以 5 mol% 的 **PC1** 为光催化剂, 2 equiv. 无水 Na_2CO_3 为碱, 除氧的甲苯类化合物既作反应物, 又作为溶剂, 20 W 365 nm LED 灯光照 10 h.

确定最佳反应条件后, 分别探究了硫醚化试剂底物和甲苯衍生物底物的适用范围 (表 2). 首先, 在最佳反应条件下探究了各种硫醚化试剂的反应范围. 结果表明, 一系列芳基二硫醚类化合物与甲苯反应良好, 并以 45%~88% 收率提供了相应的二芳基硫醚产物 (表 2,

2a~2j). 在底物拓展过程中, 该反应体系显示出对各种官能团的高度耐受性, 对位和间位的各种电子基团都具有良好的兼容性. 卤素取代基中, 对位氟、氯、溴取代基目标产物 (表 2, **2b~2d**) 的收率依次降低. 给电子基中, 含烷基、甲氧基和硝基的二芳基二硫醚都可以发生反应, 并以可观的收率分别得到相应的二芳基硫醚化合物 (表 2, **2e~2g, 2i**). 比较含有对位和间位烷基取代基二芳基硫醚化合物 (表 2, **2e, 2i**) 可以看出, 含有对位烷基取代基的收率更高, 这是由于相对于对位取代基, 间位取代基的空间位阻更大. 此外, 对称的二芳基硫醚 (表 2, **2h**) 有 45% 的收率. 需要注意的是, 以 87% 的收率合成了一种芳香杂环硫醚化合物苯基吡啶基硫醚 (表 2, **2j**). 遗憾的是, 其他一些含呋喃基的芳香杂环二硫醚并没有得到相应的目标产物 (表 2, **2k~2l**). 接着, 研究了甲苯衍生物底物的适用范围. 结果表明, 一系列甲苯衍生物与二芳基二硫醚类化合物成功反应, 并以 54%~93% 的收率提供了相应的二芳基硫醚产物 (表 2, **2m~2s**). 邻、间和对二甲苯以 54%~81% 的收率分别生成了相应的目标产物 (表 2, **2m~2p**), 三者相比较, 邻位 **2m** 收率最低, 只有 54%, 对位 **2o** 收率最高, 达到 81%, 推测其原因在于邻二甲苯、间二甲苯和对二甲苯的空间位阻逐渐减小. 此外, 对氯甲苯显示出优异的反应活性, 产物 (表 2, **2q~**

表 2 甲苯类衍生物及硫化底物拓展^a
Table 2 Expansion of toluene derivative and thiolation substrate



^a A mixture of **1** (0.2 mmol, 1.0 equiv.), Na_2CO_3 (0.4 mmol, 2.0 equiv.), **PC1** (5 mol%) in toluene (5 mL) was stirred at room temperature irradiated by 365 nm LEDs under an Ar atmosphere for 10 h. The yield is determined by purification and separation by column chromatography; n.r. means no reaction.

2s)的收率最高为93%, 相比较而言, 在与对氯甲苯的反应中, 没有取代基的二苯二硫醚比有取代基(给电子基或吸电子基)的二苯二硫醚具有更高的反应活性. 总之, 各种甲苯衍生物与二芳基二硫醚类化合物的反应性能较好, 表明该反应体系具有通用性.

为了进一步验证该反应的应用潜力, 做了进一步探究. 首先将该反应体系放大至克级规模. 在 100 mL 的恒温式光反应器中加入二苯二硫醚(20 mmol, 1 equiv.), **PC1** (1 mmol, 5 mol%), Na_2CO_3 (40 mmol, 2 equiv.), 抽换气三次后加入甲苯(100 mL), 氩气脱气 40 min, 使用 20 W 的 365 nm LED 灯辐照 24 h 后, 进行后处理, 脱溶后柱层析分离, 得到了相应产物 5.76 g, 收率为 72%, 未得到目标产物, 表明此反应为自由基反应, 这也合理地解释了为什么当反应暴露在空气中时, 只得到了痕量的产物, 这是因为苄基自由基会被空气中的氧气淬灭.

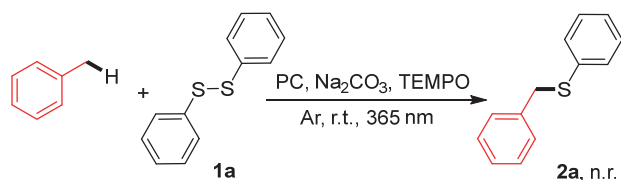


图2 苄基自由基的捕捉实验

Figure 2 Experiment of free benzyl radical capture

在苯硫自由基捕捉实验(图 3)中可以看出, 没有碱存在的条件下, **1a** 生成 **B** 而没有生成 **D**, 说明 **D** 是经光催化循环而产生的.

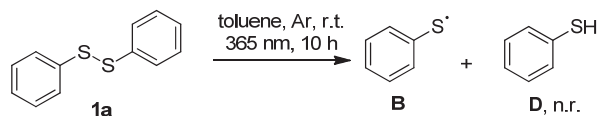


图3 苯硫自由基的捕捉实验

Figure 3 Experiment of thiophenyl free radical capture

随后, 进行了荧光淬灭实验(图4), 使用荧光光谱仪记录荧光发射强度. 分别配制 1×10^{-4} mol/L 的 **PC1** 乙腈溶液和甲苯溶液、纯的甲苯试剂, 记录其发射光谱. 然后向 1×10^{-4} mol/L 的 **PC1** 乙腈溶液中分别添加 2、4、8、16 mmol 的甲苯, 并记录样品的发射光谱. 由图 4 可以看出, 基本的趋势是随着甲苯浓度的增加, 光敏剂被猝灭逐渐明显, 因此推断光敏剂 **PC1** 可以促进甲苯产生苄基自由基.

通过自由基捕捉实验可知, 反应过程中有苄基自由基和苯硫自由基形成. 根据以上实验数据和先前文献报道, 如 2016 年 Fu 课题组^[18]利用光催化芳香氯代烃与硫酚合成二芳基硫醚化合物, 2020 年, Xiao 和 Wang 等^[19]科研工作者开发了光催化 *N*-羟基邻苯二甲酰亚胺烷基酯与二芳基二硫化合物脱羧偶联合成芳基硫醚化合物

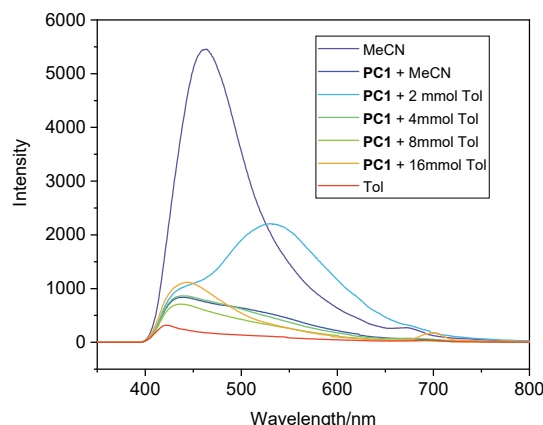


图4 甲苯的光催化剂 **PC1** 荧光发射猝灭光谱

Figure 4 Fluorescence emission spectrum of photocatalyst **PC1** with the toluene

等, 提出了一个可能的反应机理(图 5). 在 365 nm 的 LED 灯照射下, **PC1** 光敏剂被激发形成三重激发态 **PC1***, 随后形成双自由基, 双自由基攫取苄基位置的氢原子, 并通过氢原子转移形成苄基自由基 **A** 和 **PC1-H**. LED 灯的辐照还可以使 **1a** 形成苯硫自由基 **B**, 在碱的辅助下氢质子和电子从 **PC1-H** 转移返回到基态 **PC1**, 同时, 自由基 **B** 通过单电子转移完成光催化循环, 得到苯硫阴离子 **C**, 阴离子 **C** 与反应体系中的氢质子 H^+ 结合形成苯硫酚 **D**. 随后苄基自由基 **A** 与苯硫自由基 **B** 得到了最终产物 **2a**.

2 结论

将光催化反应体系应用于 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 活化方向, 以新型二苯甲酮类光敏剂双(4-二苯甲酮)苯醚为催化剂, 以低毒、低臭的二芳基二硫醚为硫源, 无需金属催化剂, 实现了甲苯及其衍生物的 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 键活化硫醚化, 合成了一系列高价值的硫醚化合物, 为构建 C—S 键提供了一种操作简便、环境友好、条件温和的合成方法.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

所有化合物的核磁共振氢谱、碳谱均采用 Bruker-500(氢谱 500 MHz、碳谱 126 MHz)核磁共振仪测定. 高效液相色谱(HPLC)生产厂家为安捷伦, 型号为 1290 Infinity II, 所用内标为邻苯二甲酸二乙酯. 除特殊说明外, 实验所用的化学试剂均为商业途径采购.

3.2 实验方法

配有磁力搅拌的干燥史莱克管中加入二芳基二硫醚(0.2 mmol, 1 equiv.)、光催化剂(5 mol%)、碱(0.4 mmol, 2 equiv.)以及除氧甲苯类溶剂(5 mL). 密封隔绝空气, 使

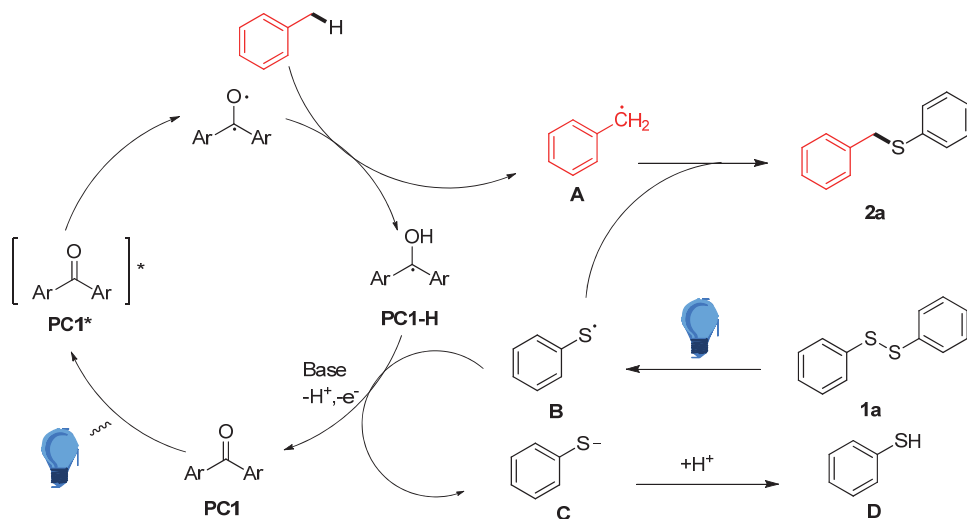


图5 甲苯类底物构建 C—S 键反应可能的反应机理
Figure 5 Possible mechanism of C—S bond reaction with toluene substrates

用双排管对体系进行三次以上的抽换气,使史莱克管内充满氩气,并且加上氩气球使管内外保持气压稳定。然后用一盏 20 W 的 365 nm LED 灯在室温下照射混合物 10 h。反应完毕后,使用饱和食盐水/乙酸乙酯萃取三次,无水硫酸钠干燥,浓缩,柱层析分离(如无特殊说明,洗脱剂为正己烷),得到目标产物 **2**。

3.3 化合物结构数据

报道的所有化合物表征数据与参考文献[12~23]一致。

苄基苯基硫醚(2a): 白色固体,产率 83%, m.p. 40 °C (lit.^[12] 40 °C); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.38~7.25 (m, 8H), 7.23 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.23 (s, 2H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 137.46, 136.11, 128.89, 128.74, 128.31, 128.27, 126.99, 125.81, 36.63.

苄基(4-氟苯基)硫醚(2b): 黄色固体,产率 84%, m.p. 35 °C (lit.^[13] 32~35 °C); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.38~7.34 (m, 3H), 7.29 (d, *J*=2.0 Hz, 3H), 7.14 (ddd, *J*=11.1, 6.1, 2.7 Hz, 3H), 4.19 (s, 2H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 137.40, 131.64, 131.57, 128.72, 128.26, 126.97, 115.94, 115.77, 37.90.

苄基(4-氯苯基)硫醚(2c): 黄色固体,产率 77%, m.p. 52 °C (lit.^[14] 52~53 °C); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.36~7.32 (m, 6H), 7.31~7.26 (m, 2H), 7.25~7.20 (m, 1H), 4.24 (s, 2H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 137.13, 135.16, 130.48, 130.01, 128.78, 128.74, 128.35, 127.08, 36.67.

苄基(4-溴苯基)硫醚(2d): 白色固体,产率 56%, m.p. 63 °C (lit.^[15] 63~65 °C); ¹H NMR (500 MHz,

DMSO-*d*₆) δ: 7.49~7.43 (m, 2H), 7.38~7.32 (m, 2H), 7.28 (tt, *J*=9.3, 2.3 Hz, 4H), 7.23 (ddd, *J*=7.3, 3.8, 1.2 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 137.09, 135.76, 131.65, 130.18, 128.74, 128.36, 127.09, 118.70, 36.50.

苄基(4-甲基苯基)硫醚(2e): 白色固体,产率 78%, m.p. 122 °C (lit.^[16] 122~123 °C); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.35~7.25 (m, 4H), 7.22 (dd, *J*=10.6, 4.8 Hz, 3H), 7.10 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 2.24~2.17 (m, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 137.71, 135.48, 132.23, 129.53, 129.08, 128.71, 128.26, 126.90, 37.31, 20.47.

苄基(4-硝基苯基)硫醚(2f): 黄色固体,产率 88%, m.p. 122 °C (lit.^[17] 122 °C); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.15~8.08 (m, 2H), 7.59~7.50 (m, 2H), 7.45 (d, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.34 (dd, *J*=10.3, 4.7 Hz, 2H), 7.27 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 147.18, 144.53, 136.15, 128.82, 128.52, 127.36, 126.48, 123.78, 35.13.

苄基(4-甲氧基苯基)硫醚(2g): 白色固体,产率 53%, m.p. 47 °C (lit.^[18] 47~49 °C); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.30~7.23 (m, 6H), 7.21 (ddd, *J*=8.5, 5.0, 2.0 Hz, 1H), 6.89~6.83 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.72 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 158.44, 137.97, 132.38, 128.72, 128.22, 126.85, 125.71, 114.57, 55.12, 38.95.

二苄基硫醚(2h): 白色固体,产率 45%, m.p. 49.5 °C (lit.^[19] 49~50 °C); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.37~7.30 (m, 4H), 7.28 (t, *J*=4.0 Hz, 4H), 7.24 (ddd, *J*=6.2, 2.9, 1.4 Hz, 2H), 3.65 (s, 4H); ¹³C NMR (126

MHz, DMSO- d_6) δ : 138.25, 128.78, 128.35, 126.78, 35.15.

苄基(间甲基苄基)硫醚(**2i**): 黄色液体, 产率 66%. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.35 (dd, $J=11.2$, 3.8 Hz, 2H), 7.32~7.26 (m, 2H), 7.25~7.20 (m, 1H), 7.19~7.11 (m, 3H), 6.98 (dd, $J=6.5$, 1.4 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.25 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 138.16, 137.48, 135.91, 128.77, 128.72, 128.67, 128.26, 126.93, 126.54, 125.28, 36.71, 20.78.

4-(苄基)吡啶(**2j**): 棕色固体, 产率 87%, m.p. 161 °C (lit.^[20] 161~163 °C); 洗脱剂石油醚(PE)/二氯甲烷(EA) ($V:V=3:1$); ^1H NMR (600 MHz, Chloroform- d) δ : 8.42 (s, 2H), 7.45~7.28 (m, 5H), 7.21~7.13 (m, 2H), 4.24 (s, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform- d) δ : 149.28, 149.09, 135.49, 128.84, 128.72, 127.75, 120.94, 35.68.

(2-甲基苄基)苯基硫醚(**2m**): 黄色固体, 产率 54%, m.p. 70 °C (lit.^[18] 69~71 °C); ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.37~7.29 (m, 4H), 7.25~7.14 (m, 4H), 7.09 (td, $J=7.3$, 1.7 Hz, 4H), 4.21 (s, 2H), 2.36 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 136.48, 136.28, 134.90, 130.21, 129.58, 128.91, 128.74, 127.34, 125.99, 125.81, 35.46, 18.67.

(3-甲基苄基)苯基硫醚(**2n**): 黄色固体, 产率 70%, m.p. 70 °C (lit.^[18] 69~71 °C); ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.31 (ddd, $J=21.5$, 10.9, 4.8 Hz, 4H), 7.19~7.12 (m, 4H), 7.04 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.26 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 137.43, 137.27, 136.26, 129.36, 128.89, 128.21, 127.67, 126.39, 125.82, 125.77, 36.65, 20.88.

(4-甲基苄基)苯基硫醚(**2o**): 黄色固体, 产率 81%, m.p. 70 °C (lit.^[18] 69~71 °C); ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.34~7.26 (m, 4H), 7.23 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.19~7.14 (m, 1H), 7.09 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 2.26 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 136.25, 136.11, 134.30, 128.88, 128.86, 128.63, 128.19, 125.72, 36.36, 20.60.

(4-甲基苄基)(对甲苯基)硫醚(**2p**): 黄色固体, 产率 63%, m.p. 69 °C (lit.^[18] 67~68 °C); ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.20 (t, $J=8.5$ Hz, 4H), 7.09 (t, $J=7.5$ Hz, 4H), 4.12 (s, 2H), 2.25 (d, $J=2.4$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 136.02, 135.38, 134.56, 132.39, 129.51, 128.99, 128.83, 128.61, 37.03, 20.61, 20.47.

(4-氯苄基)苯基硫醚(**2q**): 黄色固体, 产率 93%, m.p. 77 °C (lit.^[21] 77~78 °C); ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.38~7.33 (m, 4H), 7.33~7.26 (m, 5H),

7.18 (ddd, $J=6.7$, 2.8, 1.4 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 136.75, 135.54, 131.53, 130.53, 128.92, 128.57, 128.24, 126.02, 35.86.

(4-氯苄基)(4-氯苄基)硫醚(**2r**): 黄色固体, 产率 80%, m.p. 56 °C (lit.^[22] 62~64 °C); ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.36~7.33 (m, 4H), 7.32~7.25 (m, 3H), 7.23~7.12 (m, 1H), 4.23 (s, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 131.06, 130.84, 129.45, 129.35, 129.08, 128.83, 128.77, 126.54, 36.36.

(4-氯苄基)(对甲苯基)硫醚(**2s**): 黄色固体, 产率 68%, m.p. 68 °C (lit.^[23] 66~68 °C); ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.34~7.28 (m, 4H), 7.23~7.18 (m, 2H), 7.10 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 2.24 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 137.51, 136.25, 132.19, 131.97, 131.03, 130.09, 129.90, 128.72, 37.04, 20.99.

1,4-二苯基丁烷-1,4-二酮(**2t**): 白色固体, 产率 27%, m.p. 145 °C (lit.^[24] 46~47 °C). 洗脱剂 PE/EA ($V:V=15:1$). ^1H NMR (500 MHz, Chloroform- d) δ : 8.06 (dt, $J=7.2$, 1.3 Hz, 4H), 7.63~7.57 (m, 2H), 7.53~7.47 (m, 5H), 3.49 (s, 4H); ^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform- d) δ : 198.70, 136.79, 133.16, 128.61, 128.13, 126.68, 124.38, 32.59.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **2a~2t** 的核磁共振氢谱、碳谱. 这些材料可以免费从本刊网站 (<http://sioc-journal.cn/>) 上下载.

References

- [1] Llinás, A.; Page, M. I. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 651.
- [2] Feng, M.; Tang, B.; Liang, S. H.; Jiang, X. *Curr. Top. Med. Chem.* **2016**, *16*, 2000.
- [3] Li, N. S.; Frederiksen, J. K.; Piccirilli, J. A. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 1257.
- [4] Syguda, A.; Gielnik, A.; Borkowski, A.; Woźniak-Karczewska, M.; Parus, A.; Piechalak, A.; Olejnik, A.; Marecik, R.; Ławniczak, Ł.; Chrzanowski, Ł. *New J. Chem.* **2018**, *42*, 9819.
- [5] Llinás, A.; Page, M. I. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 651.
- [6] Cole, D. C.; Lennox, W. J.; Lombardi, S.; Ellingboe, J. W.; Bernotas, R. C.; Tawa, G. J.; Mazandarani, H.; Smith, D. L.; Zhang, G.-M.; Coupet, J.; Schechter, L. E. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 353.
- [7] Huang, S.; Wang, M.; Jiang, X. *Chem. Soc. Rev.* **2022**, *51*, 8351.
- [8] Vázquez-Céspedes, S.; Ferry, A.; Candish, L.; Frank, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5772.
- [9] (a) Capaldo, L.; Ravelli, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *15*, 2056.
(b) Ravelli, D.; Dondi, D.; Fagnoni, M.; Albin, A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1999.
- [10] Yan, J.; Cheo, H.-W.; Teo, W.-K.; Shi, X.-C.; Wu, H.; Idres, S. B.; Deng, L.-W.; Wu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 11357.
- [11] Ravelli, D.; Protti, S.; Fagnoni, M. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 2232.
- [12] Nasser, I.; Arash, S. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1212.
- [13] Reeves, J. T.; Camara, K.; Han, Z. S.; Xu, Y.; Lee, H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1196.
- [14] Bahrami, K.; Mohammad, M. K.; Ahmad, K. *Synthesis* **2008**, 2543.
- [15] Schwertz, G.; Frei, M. S.; Witschel, M. C.; Rottmann, M.; Leartsa-

- kulpanich, U.; Chitnumsub, P.; Jaruwat, A.; Ittarat, W.; Schäfer, A.; Aponte, R. A.; Trapp, N.; Mark, K.; Chaiyen, P.; Diederich, F. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 14345.
- [16] Bahrami, K.; Khodaei, M. M.; Arab M. S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6208.
- [17] Tanaka, K.; Shoji, T.; Hirano, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2687.
- [18] O'Mahony, G. E.; Ford, A.; Maguire, J. A. R. *Org. Chem.* **2012**, *77*, 3288.
- [19] Gevorgyan, A.; Mkrtchyan, S.; Grigoryan, T.; Iaroshenko, V. O. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 2437.
- [20] Pathak, A. K.; Pathak, V.; Seitz, L. E.; Suling, W. J.; Reynolds, R. C. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 273.
- [21] Bahrami, K.; Khodaei, M. M.; Khodadoust, N. *Synlett* **2011**, 2206.
- [22] Clarke, A. K.; Parkin, A.; Taylor, R. J. K.; Unsworth, W. P.; Rossi-Ashton, J. A. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 5814.
- [23] O'Mahony, G. E.; Eccles, K. S.; Morrison, R. E.; Ford, A.; Lawrence, S. E.; Maguire, A. R. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *69*, 10168.

(Lu, Y.)