

电化学还原苯并噻吩衍生物

薄世捷, 郭维斯, 王书文, 宋然, 李明, 张林宝*

青岛科技大学化学与分子工程学院, 山东 青岛 266042

摘要: 有机电合成是一种绿色、温和、高效的合成方法, 但在本科有机实验教学中并未有效推广。二氢苯并噻吩衍生物广泛存在于生物活性化合物中, 在医药行业有重要的应用价值。对苯并噻吩衍生物进行加氢还原是获得该类化合物最简单直接的方法, 但传统的还原方法存在诸多缺陷。最近, 我们建立了一种电化学促进的苯并噻吩衍生物的还原方法, 该方法以电子作为还原剂, 六氟异丙醇作为氢供体。在此基础上, 设计了一个对苯并噻吩磺进行电化学还原制备2,3-二氢苯并[b]噻吩1,1-二氧化物的有机化学实验。

关键词: 有机电合成; 还原反应; 苯并噻吩衍生物

中图分类号: G64; O6

Electrochemical Reduction of Benzothiophene Derivatives

Shijie Bo, Weisi Guo, Shuwen Wang, Ran Song, Ming Li, Linbao Zhang *

College of Chemistry and Molecular Engineering, Qingdao University of Science and Technology, Qingdao 266042, Shandong Province, China.

Abstract: Organic electrosynthesis is a green, mild, and efficient synthesis method, but it has not been effectively promoted in undergraduate organic experimental teaching. Dihydrobenzothiophene derivatives are widely found in biologically active compounds and have important application value in the pharmaceutical industry. Hydrogenation reduction of benzothiophene derivatives is the simplest and most direct method to obtain such compounds, but traditional reduction methods have many shortcomings. We developed an electrochemical-promoted reduction method of benzothiophene derivatives using electrons as the reducing agent and hexafluoroisopropanol as the hydrogen donor. On this basis, an organic chemistry experiment was designed to prepare 2,3-dihydrobenzo[b]thiophene 1,1-dioxide by electrochemical reduction of benzothiophene sulfone.

Key Words: Organic electrosynthesis; Reduction reaction; Benzothiophene derivatives

有机电合成是一种以电子代替传统反应中氧化还原试剂的新型合成方法, 它具有绿色、温和、高效、可控等优点^[1-5]。目前, 电化学有机合成反应策略方兴未艾, 化学家们开发出了形形色色的反应, 代替了传统的有机合成策略。作为新型的有机合成工具, 它近期的进展越来越受到人们的重视^[6-8]。

二氢苯并噻吩衍生物在药物化合物中有着重要应用, 如镇痛药、抗糖尿病药等^[9,10]。此外该类化合物还是有机合成领域重要的合成中间体^[11]。对苯并噻吩衍生物进行加氢还原是获取此类化合物最简单直接的方法, 传统还原策略主要是利用贵金属作为催化剂并在氢气氛围下进行还原^[12,13], 但是

收稿: 2024-04-18; 录用: 2024-06-03; 网络发表: 2024-07-29

*通讯作者, Email: zhang_linbao@126.com

基金资助: 青岛科技大学一流本科课程建设项目(2021020); 山东省一流本科课程建设项目(2021309)

这些方法有很多缺陷，比如操作复杂、成本高、对环境不友好且有安全隐患。因此，开发一种针对苯并噻吩衍生物的绿色可持续的还原方法具有重要意义。最近，本文作者开发了一种电化学促进的苯并噻吩衍生物的还原方法^[14]，该方法以电子作为还原剂，六氟异丙醇作为氢供体，无需金属催化剂和外部还原剂，无需氢气环境，在室温空气下即可反应，操作简便且对环境友好。在此基础上，设计了一个电化学促进苯并噻吩砜还原制备2,3-二氢苯并[b]噻吩1,1-二氧化物的有机化学实验。

1 实验目的

- (1) 理解并掌握有机电合成的概念及基本原理；
- (2) 掌握电反应仪器的操作和装置搭建；
- (3) 掌握薄层色谱和柱色谱原理及操作；
- (4) 学会分析产物2,3-二氢苯并[b]噻吩1,1-二氧化物的核磁谱图。

2 实验原理

本实验以苯并噻吩砜**a**为原料，通过对电流、电解质和溶剂的筛选，得到最佳的反应条件。以四丁基六氟磷酸铵作为电解质，DABCO(三乙烯二胺)作为添加剂，1,2-二氯乙烷和六氟异丙醇(54 mL:6 mL)作为溶剂，空气下，恒电流50 mA搅拌4.5 h完成反应，得到高收率的目标产物2,3-二氢苯并[b]噻吩1,1-二氧化物**b**(图1)。本实验与传统的苯并噻吩衍生物还原方案相比，无需氢气环境，避免了金属催化剂和化学计量还原剂的使用，对环境友好，符合绿色发展需求。

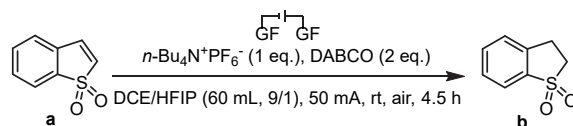


图1 苯并噻吩衍生物的还原

反应机理如图2所示：苯并噻吩砜在阴极经历单电子转移被还原为自由基阴离子，随后与六氟异丙醇发生质子转移生成自由基中间体，该中间体经历阴极还原和质子化过程得到目标产物。在阳极，DABCO充当牺牲还原剂，为同时进行的阴极还原提供电子。

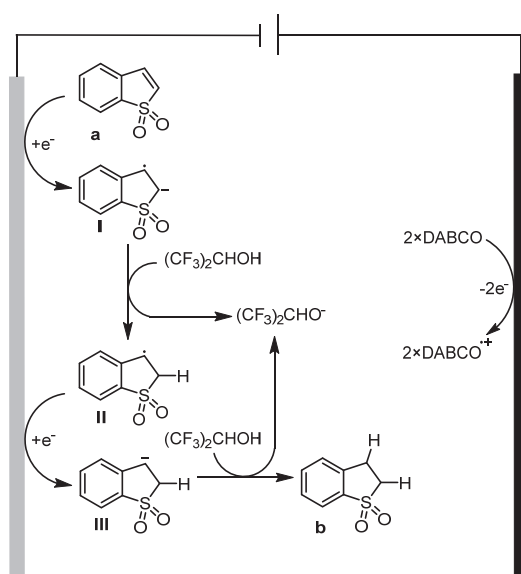


图2 反应机理

3 试剂与仪器

3.1 试剂

苯并噻吩砜(毕得医药, 98%), DABCO(毕得医药, 98%), 1,2-二氯乙烷(国药集团, 99%), 六氟异丙醇(毕得医药, 98%), 乙酸乙酯(北辰方正, AR), 石油醚(北辰方正, AR), 无水硫酸钠(毕得医药, 99%), 200–300目硅胶(山西诺泰)。

3.2 仪器

核磁共振仪(德国BRUKER, AC-500), 电子天平(上海菁海仪器有限公司, FA1004N), 直流电源(深圳宏盛), 石墨毡电极, 未分隔电解池(联华玻仪), 紫外灯(上海鄂禾仪器有限公司, ZF-607), 磁力搅拌器, 分液漏斗, 色谱柱, 循环水式真空泵(南京华思旭科学仪器有限公司, DLSB-10/40), 旋转蒸发仪。

3.3 电化学反应简介

电化学反应装置一般由电极、电解质、电解池、直流电源等组成。电化学反应成对发生, 阳极发生氧化反应, 阴极发生还原反应。本实验是苯并噻吩砜在阴极发生还原生成加氢产物, DABCO在阳极作为牺牲还原剂被氧化。

(1) 电极: 电极分为阳极和阴极, 选择合适的电极材料对于反应能否顺利进行十分重要。常用阳极材料有石墨毡、碳棒、碳板、网状玻璃碳、铝片、锌片等; 常用阴极材料有石墨毡、碳棒、铂片、镍片、泡沫镍等。

(2) 电解质: 指自身能够导电的化合物, 常见的电解质有四丁基六氟磷酸铵($n\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{PF}_6^-$)、四乙基六氟磷酸铵($\text{Et}_4\text{N}^+\text{PF}_6^-$)、四丁基四氟硼酸铵($n\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{BF}_4^-$)、高氯酸锂(LiClO_4)等。

(3) 电解池: 分为分隔电解池和不分隔电解池, 本反应使用的不分隔电解池(不分隔电解池一般可用实验室常用的三口瓶代替)。

(4) 直流电源: 根据不同反应的需要, 直流电源可设置为恒电流模式或恒电压模式, 本实验为恒电流模式。

4 实验步骤

电化学反应装置如图3所示, 电解池的阴极和阳极材料都为石墨毡($2\text{ cm} \times 1\text{ cm} \times 0.5\text{ cm}$), 两个电极浸入液面以下。电解池通过导线与直流电源相连, 红色导线连接阳极, 黑色导线连接阴极, 直流电源设置为恒电流模式。

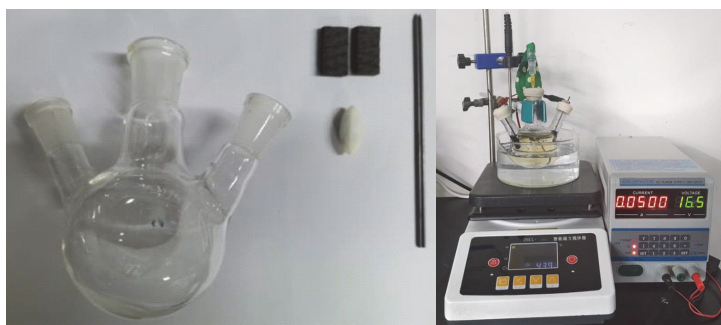


图3 反应装置图

将1,2-二氯乙烷(54 mL)和六氟异丙醇(6 mL)加入到干燥且配备有磁子的100 mL三口瓶中, 再加入苯并噻吩砜(3 mmol, 0.50 g), 四丁基六氟磷酸铵(3 mmol, 1.16 g)和DABCO(6 mmol, 0.67 g), 在反应装置的阴极和阳极安装好石墨毡电极。将反应混合物在20 °C的空气中以50 mA的恒定电流搅拌约4.5 h, 以确保反应物之间的充分混合并促进反应的均匀进行, TLC (Thin-layer chromatography, 薄

层色谱)监测反应进程,待反应结束后关闭电源。减压蒸发分离挥发性溶剂,用二氯甲烷(20 mL \times 3)萃取,所得有机相经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,混合物经硅胶柱色谱(石油醚:乙酸乙酯 = 4:1)纯化,得到白色固体状2,3-二氢苯并[b]噻吩-1,1-二氧化物0.41 g (产率: 81%)。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.49 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.39 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H)。 $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 138.9, 137.3, 133.5, 128.8, 127.3, 121.4, 50.6, 25.4。

5 结果与讨论

5.1 2,3-二氢苯并[b]噻吩1,1-二氧化物的结构表征

2,3-二氢苯并[b]噻吩1,1-二氧化物的 $^1\text{H NMR}$ 谱图如图4所示。谱图中 δ 3.39处为三重峰,对应9号碳上的氢; δ 3.49处为三重峰,对应8号碳上的氢,因受到砷基的吸电子效应,吸收峰向低场移动,化学位移值变大; δ 7.39处为两重峰,对应6号碳上的氢; δ 7.47处为三重峰,对应2号碳上的氢; δ 7.58处为三重峰,对应1号碳上的氢; δ 7.72处为两重峰,对应3号碳上的氢。

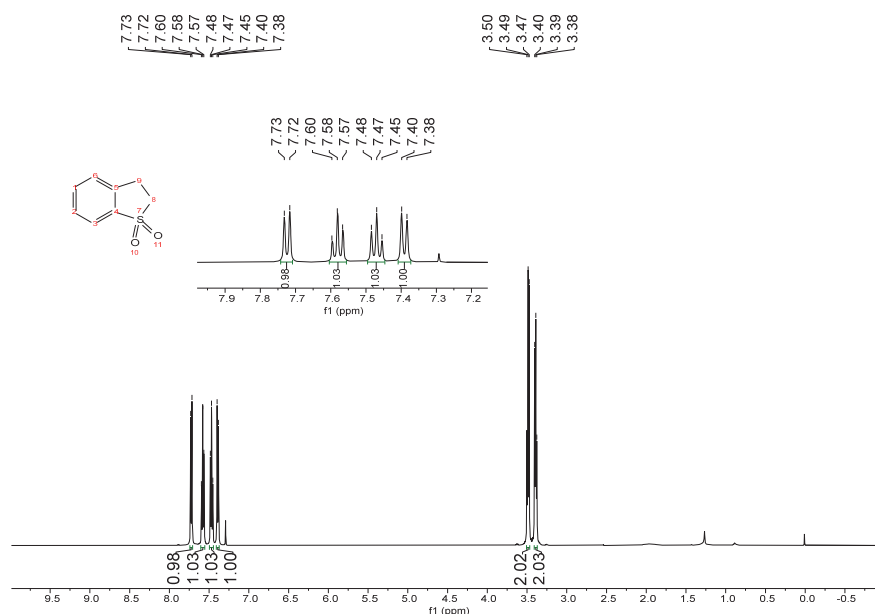


图4 2,3-二氢苯并[b]噻吩1,1-二氧化物的 $^1\text{H NMR}$ 图

5.2 电化学反应的优势

传统苯并噻吩砷的还原方法中存在诸多缺陷:常加入贵金属催化剂;氢气环境的必要性;操作复杂;存在安全隐患。相比之下,本实验优势如下:(1)利用电子作为还原剂,避免了金属催化剂和外部还原剂的使用;(2)反应条件温和,在室温和空气条件下即可反应,无需氢气氛围,操作简单且安全性较高;(3)所用原料试剂、电极材料均廉价易得,可以根据需要对反应进行放大,实验室可实现克级反应。

5.3 对照实验

如表1所示,电解质替换为四乙基六氟磷酸铵和四丁基四氟硼酸铵产率分别下降至82%和81%;纯1,2-二氯乙烷作为溶剂时,产率大幅下降至20%,纯六氟异丙醇作为溶剂时,以54%的中等产率获得目标产物,说明六氟异丙醇对该转化起到重要作用;将电流下降至3 mA或升高至7 mA产率都会有所下降;对照实验清晰地揭示了DABCO的重要性:未加入DABCO时,产率大幅降低至18%;不通电的情况下反应不会发生,说明电流对该反应至关重要。

表1 对照实验

组别	电流大小/mA	电解质种类	添加剂	溶剂种类	产率/%
1	5	$n\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{PF}_6^-$	DABCO	1,2-二氯乙烷:六氟异丙醇=9:1	90
2	5	$\text{Et}_4\text{N}^+\text{PF}_6^-$	DABCO	1,2-二氯乙烷:六氟异丙醇=9:1	82
2	5	$n\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{BF}_4^-$	DABCO	1,2-二氯乙烷:六氟异丙醇=9:1	81
3	5	$n\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{PF}_6^-$	DABCO	1,2-二氯乙烷	20
4	5	$n\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{PF}_6^-$	DABCO	六氟异丙醇	54
5	3	$n\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{PF}_6^-$	DABCO	1,2-二氯乙烷:六氟异丙醇=9:1	82
6	7	$n\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{PF}_6^-$	DABCO	1,2-二氯乙烷:六氟异丙醇=9:1	65
7	5	$n\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{PF}_6^-$	-	1,2-二氯乙烷:六氟异丙醇=9:1	18
8	-	$n\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{PF}_6^-$	DABCO	1,2-二氯乙烷:六氟异丙醇=9:1	0

5.4 注意事项

(1) 六氟异丙醇具有刺激性气味，且在处理电解池中的溶液时可能产生迸溅，存在吸入其他挥发性溶剂的风险。因此，在操作时必须采取适当的防护措施。

(2) DABCO易吸潮，称量时应迅速。

(3) 双石墨毡电极应浸入液面以下。

(4) 实验过程中须佩戴适当的个人防护装备，如实验服、手套、护目镜，以防止化学物质对皮肤和眼睛的伤害。

6 思考题

(1) 查阅相关文献，了解阴极还原有机电合成发展现状，分析该电化学还原反应与传统方法相比有哪些优势？

(2) 请查阅相关文献，回答合成本实验中使用的原料苯并噻吩砜方法有哪几类？

(3) 查阅文献回答，可作为牺牲还原剂的化合物有哪些？

7 实验的组织实施

本实验已在青岛科技大学化学学院2023级环境工程专业、2023级药物制剂专业有机化学实验中进行了教学实践。具体组织实施如下：

(1) 学生4人一组，查阅文献并制作PPT，介绍最新的电促进还原反应文献，分析与传统还原方法的差异。

(2) 教师讲解有机电合成的基本原理与本实验的反应原理，演示电反应装置的组装以及直流电源的使用。

(3) 学生2人一组，完成装置组装、药品称量并投料开始反应，反应后处理(包括TLC监测、萃取、干燥、过滤、柱层析、数据处理等操作)，并独立设计几组实验条件，调查电流强度、电解质种类、溶剂等因素对实验产率的影响。

(4) 学生课后完成实验报告。本实验为8学时。

8 学生反馈

本实验教学结束后，我们在学生群体中进行了问卷调研，结果显示学生们对本电合成实验很感兴趣。如2023级环境工程专业231班曲畅同学认为“有机电合成代表了未来化学化工的研究方向，此方法是环保、可持续的，具有广阔的产业化前景。”药物制剂专业231班张春雨同学认为“电化学还

原苯并噻吩砜实验很新颖, 拓宽了自己的知识范围, 实验动手能力也得到了巩固。”部分同学认为实验教学应该注重培养我们的实践能力, 比如“可以增加一些设计性实验, 让我们自己动手设计实验流程。”为此我们增加了设计性实验的比例, 让学生有更多的机会自己动手设计实验, 培养学生的实践能力和创新精神。调研结果使我们备受鼓舞, 这表明将科研成果转化为实验教学是很有意义的。

9 结语

本实验将绿色可持续的电合成方法引入有机化学实验教学中, 具有操作简单、条件温和、安全性高、产率高等优点, 拓宽了学生的知识面, 让学生了解到电合成技术前沿。学生通过查阅文献、完成实验和结构表征, 初步掌握了电合成的装置组装和实验步骤, 并进一步巩固了薄层色谱和柱色谱的操作, 强化了学生的综合实验能力, 提高了学生的科研能力。本实验设计符合绿色发展需求, 能够很好地培养大学生的科学素养和研究能力。

参 考 文 献

- [1] Yan, M.; Kawamata, Y.; Baran, P. S. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 13230.
- [2] 郭维斯, 王书文, 李明. 大学化学, **2023**, *38* (5), 157.
- [3] 高瑞林, 文丽荣, 郭维斯. 有机化学, **2024**, *44* (3), 892.
- [4] 邹子燕, 孙承博, 刘春燕, 李晓驰, 冯鹏举. 大学化学, **2023**, *38* (4), 336.
- [5] 林彩霞, 施兆江, 余意, 鄢剑锋, 叶克印, 袁耀锋. 大学化学, **2024**, *39* (2), 61.
- [6] Shi, Z.; Li, N.; Lu, H.-K.; Chen, X.; Zheng, H.; Yuan, Y.; Ye, K.-Y. *Curr. Opin. Electrochem.* **2021**, *28*, 100713.
- [7] Huang, B.; Sun, Z.; Sun, G. *eScience* **2022**, *2*, 243.
- [8] 庄佳文, 王敏, 周爱华. 合成化学, **2022**, *30* (11), 909.
- [9] 杨得勇. 光诱导的自由基接力环化合成咪唑吡啶酮和二氢苯并噻吩衍生物[硕士学位论文]. 重庆: 西南大学, 2022.
- [10] Sakairi, M.; Kogami, M.; Torii, M.; Kataoka, H.; Fujieda, H.; Makino, M.; Kataoka, D.; Okamoto, R.; Miyazawa, T.; Okabe, M.; *et al.* *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 5123.
- [11] Liu, G.; Zhang, H.; Huang, Y.; Han, Z.; Liu, G.; Liu, Y.; Dong, X. Q.; Zhang, X. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 2507.
- [12] Zhou, B.; Chandrashekar, V. G.; Ma, Z.; Kreyenschulte, C.; Bartling, S.; Lund, H.; Beller, M.; Jagadeesh, R. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202215699.
- [13] Li, W.; Wagener, T.; Hellmann, L.; Daniliuc, C. G.; Muck-Lichtenfeld, C.; Neugebauer, J.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 7100.
- [14] Guo, M. Z.; Mou, M. J.; Chen, Z.; Ni, S. F.; Li, M.; Wen, L. R.; Zhang, L. B. *Chin. J. Chem.* **2024**, *42*, 585.