

电化学氧化硫醚制备亚砜

张林宝*, 郭维斯, 王书文, 宋然, 李明

青岛科技大学化学与分子工程学院, 山东 青岛 266042

摘要: 电化学合成是一种绿色、高效、可持续的有机合成方案, 但在本科基础实验中的应用并未有效推广。亚砜类化合物常见于功能性有机化合物中, 在天然的药物或材料中也有广泛应用。对于亚砜类化合物合成方法的研究在有机合成领域一直是热点话题, 但传统的方法存在诸多缺陷。我们开发了一种以氯化钠为电解质将硫化物选择性氧化为亚砜的电化学方案, 其中氯化钠起双重作用: (1) 作为电解质; (2) 作为氧化还原介质。

关键词: 电化学; 硫醚; 亚砜

中图分类号: G64; O6

Electrochemical Oxidation of Sulfides to Sulfoxides

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

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

Abstract: Electrochemical synthesis is a green, efficient, and sustainable organic synthesis scheme, but its application in undergraduate basic experiments has not been effectively promoted. Sulfoxide compounds are commonly found in functional organic compounds and are also widely used in natural drugs or materials. The research on the synthesis methods of sulfoxide compounds has always been a hot topic in the field of organic synthesis, but traditional methods have many shortcomings. We have developed an electrochemical scheme for selectively oxidizing sulfides to sulfoxides, where sodium chloride plays a dual role: (1) as an electrolyte; (2) as a redox mediator.

Key Words: Electrochemistry; Sulfides; Sulfoxides

电化学有机合成已成为构建高附加值分子的有力工具, 此过程使用电子替代传统的强氧化试剂完成反应历程^[1-4]。目前在有机合成领域, 人们对电化学氧化反应进行了广泛深入的研究。最常见的包括: 在电极表面直接发生电子转移的氧化过程以及在氧化还原介质的作用下实现电极-介质-底物之间电子传递的间接氧化过程^[5,6]。

亚砜类化合物常见于功能性有机化合物中, 在天然的药物或材料中也有广泛应用^[7]。其中如亚砜类药物奥美拉唑作为治疗胃溃疡质子剂特效药, 由于疗效显著, 名列全球畅销药物前十, 销售额近百亿美元。因此, 亚砜类化合物合成研究受到化学家们的广泛关注, 传统的合成策略包括添加无机盐氧策略^[8]、金属有机氧化策略^[9]以及光化学氧化反应^[10]。然而这些方法各自存在一定的缺陷, 其中包括: 传统氧化剂加入导致的亚砜过度氧化, 金属催化剂大量使用导致的资源浪费或环境污染,

收稿: 2024-01-04; 录用: 2024-02-27; 网络发表: 2024-03-06

*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)

以及在光化学发展中光敏剂催化效能不足导致的反应体系难以大规模量产等。因此，开发一种选择性合成亚砷类化合物的简单、绿色、可持续的实用方案是很有必要的。

1 实验目的

- (1) 初步掌握电化学仪器的使用和电化学反应装置的搭建；
- (2) 强化薄层层析和柱层析的色谱分离原理；
- (3) 理解电化学氧化还原介质的概念；
- (4) 学会分析产物甲基苯基亚砷的核磁谱图。

2 实验原理

本实验以甲基苯基硫醚**a**为原料，通过调控电流、溶剂、电解质以及电极的种类，得到最佳的反应条件。以氯化钠作为电解质和氧化还原介质，丙酮和水(4.5 mL : 0.5 mL)为溶剂，空气下，恒电流5 mA搅拌2 h完成反应，得到高收率的目标产物甲基苯基亚砷**b**(图1)。本实验与传统的亚砷类化合物合成方案相比，无需高毒、高危强氧化剂的使用，避免了硫醚过度氧化，避免了金属催化剂的添加，避免了资源浪费和环境污染，符合绿色环保的理念。

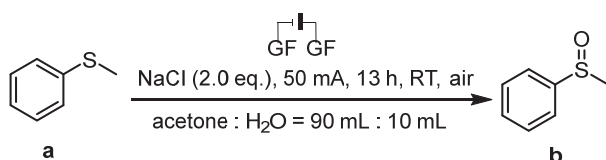


图1 甲基苯基亚砷的合成

反应机理如图2所示。氯化钠中的氯负离子在阳极发生氧化，转变为氯自由基，氧化态的氯自由基氧化硫化物，生成硫化物自由基阳离子，同时氯自由基还原为氯负离子(此部分氯化钠中氯离子起到了氧化还原介质的作用)，被氧化后的硫化物自由基阳离子与氯自由基发生自由基偶联反应，生成氯代硫化物阳离子的中间体，在水的作用下脱去氯负离子，生成羟基取代的硫化物阳离子，自动脱除质子后生成目标产物。同时，阴极表面质子还原生成氢气。

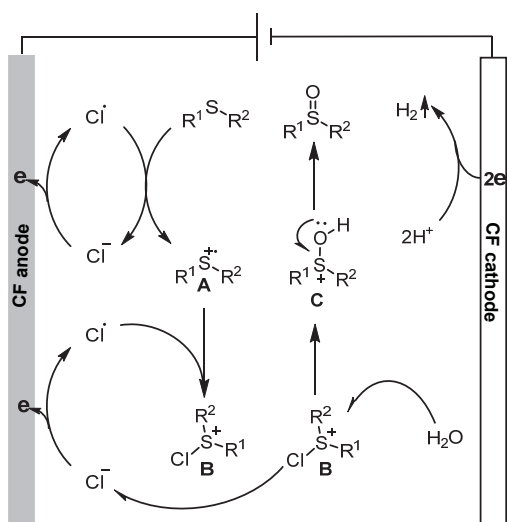


图2 反应机理

3 试剂与仪器

3.1 试剂

甲基苯基硫醚(毕得医药98%), 氯化钠(毕得医药99.9%), 丙酮(国药99%), 去离子水, 乙酸乙酯(北辰方正, AR), 石油醚(北辰方正, AR), 无水硫酸钠(毕得, 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, 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, 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, DLSB-10/40), 旋转蒸发器。

3.3 电化学反应简介

电化学反应装置的搭建一般包括: 电极、电解质、电解池、电化学反应仪。电极分为阳极和阴极, 阳极发生失电子的氧化反应, 阴极发生得电子还原反应; 电解质起导电作用, 电化学反应仪根据反应的需要可以是恒电流仪也可以是恒电压仪。本实验是甲基苯基硫醚在阳极发生氧化得到甲基苯基亚砷, 氯化钠在充当导电介质的同时, 氯离子在阳极优先发生氧化, 再氧化硫醚, 自身则还原至氯离子完成氧化还原的循环过程, 因此被称为“氧化还原介质”。

(1) 电极: 非金属的碳电极常用作阳极, 例如: 碳棒、碳板、碳布、网状玻璃碳以及石墨毡电极; 金属电极常用作阴极, 比如: 铂片、镍片、不锈钢片, 当用作牺牲阳极时通常为锌电极、铜电极、铝电极等。

(2) 电解质: 常见的有机电解质有四丁基六氟磷酸铵($n\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{PF}_6^-$)、四乙基四氟硼酸铵($\text{Et}_4\text{N}^+\text{BF}_4^-$)、四丁基高氯酸铵($n\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{ClO}_4^-$)等, 而无机电解质往往需要在水介质下使用, 如本反应利用互溶的丙酮和水巧妙地完成了氯化钠的溶解。

(3) 电解池: 分隔电解池和不分隔电解池根据不同的反应条件使用, 本反应使用的是不分隔电解池(不分隔电解池可用实验室常用的三口瓶代替)。

4 实验步骤

电化学反应装置如图3所示, 两个($2\text{ cm} \times 1\text{ cm} \times 0.5\text{ cm}$)的石墨毡用作电解池的阴极和阳极, 两个电极两电极平行放置。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。

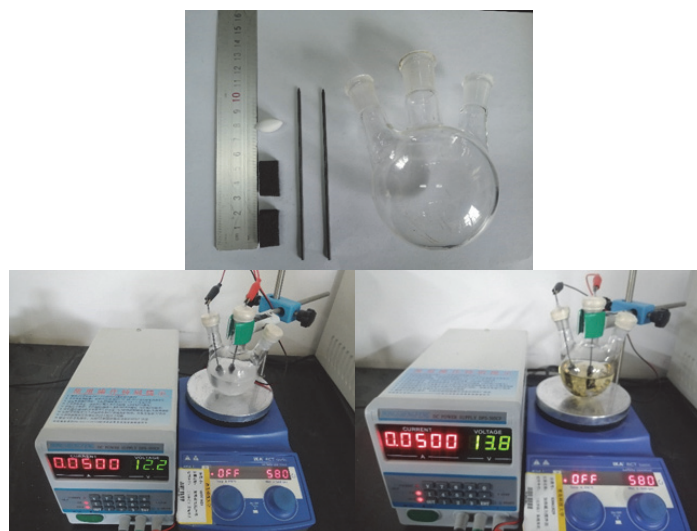


图3 反应装置图

将丙酮(45 mL)和去离子水(5 mL)加入到干燥且配备有磁子的100 mL三口瓶中, 再加入甲基苯基硫醚(5 mmol, 0.62 g), 氯化钠(10 mmol, 0.60 g), 在反应装置的阴极和阳极安装好石墨毡电极, 并安插未充气的气球用以收集反应产生的气体。将反应混合物在20 °C的空气中以50 mA的恒定电流搅拌约6.5 h, TLC(薄层色谱)监测反应, 待结束后关闭电源。减压蒸发分离挥发性溶剂, 二氯甲烷(10 mL × 3)萃取获得有机相, 饱和氯化钠水溶液洗涤合并后的有机相, 所得有机相经无水硫酸镁干燥, 过滤并减压浓缩, 混合物经硅胶柱色谱(乙酸乙酯:石油醚 = 4:1)纯化, 得到淡黄色油状甲基苯基亚砷0.67 g (产率: 96%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (dt, $J = 6.2, 1.6$ Hz, 2H), 7.55–7.45 (m, 3H), 2.71 (s, 3H)。¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 145.6, 131.1, 129.4, 123.5, 43.9。

5 结果与讨论

5.1 甲基苯基亚砷的结构表征

甲基苯基亚砷的¹H NMR谱图如图4所示, 其中 δ 2.71处的单峰对应甲基氢的特征峰, 受亚砷基氧原子吸电子效应影响甲基氢原子的特征峰向低场偏移, δ 7.64处两个三重峰, 耦合常数 $J = 6.2$ Hz, 对应苯环邻位氢的特征峰; δ 7.45–7.55处的多重峰是苯环间位和对位上氢的特征峰。

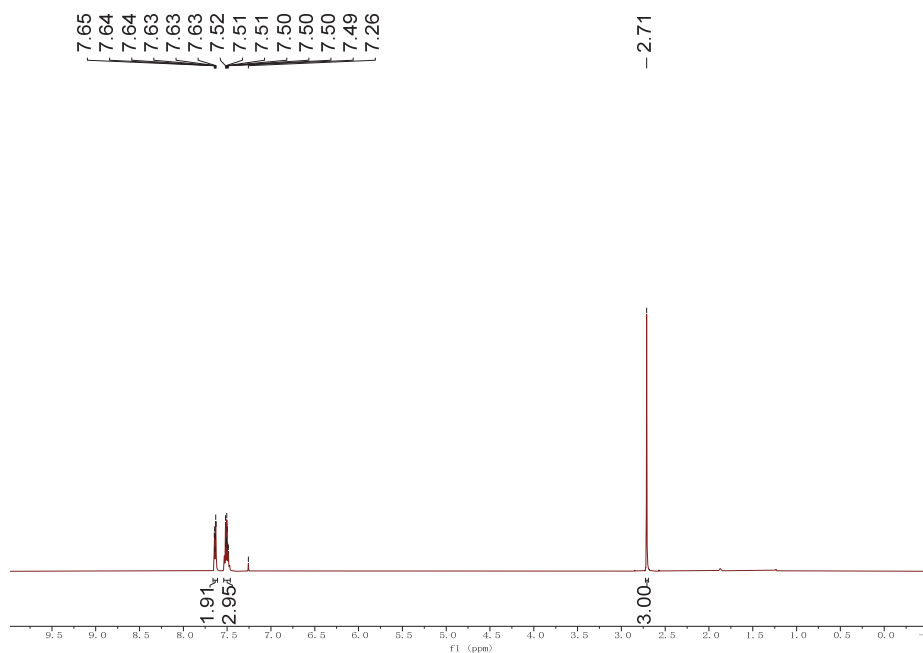


图4 甲基苯基亚砷的¹H NMR图

5.2 电化学反应的优势

传统氧化硫醚制备亚砷的方法中存在诸多缺陷: 易生成砷等副产物; 常加入金属催化剂; 敏感的官能团对于氧化剂不耐受; 有毒、易爆或有害的氧化剂参与。相比之下, 本实验优势如下: (1) 在氧化还原介质的作用下避免了过度氧化; (2) 避免了金属催化以及氧化剂的使用, 节约了资源, 保护了环境; (3) 所用原料试剂、直流电源及电极材料均便宜易得, 避免使用氮气保护, 操作简单, 可以根据需要对反应进行放大, 实验室可实现甲基苯基亚砷十克级的制备。

5.3 对照实验

如表1所示, 电解质替换为溴化钠和碳酸钾产率分别下降至40%和30%, 初步验证了氯化钠的重要作用; 纯丙酮作为溶剂和纯水作为溶剂, 产率均为0, 说明了混合溶剂的高效作用; 将电流下降至3 mA或升高至10 mA产率都会有所下降; 不通电反应也不会发生, 表明电化学条件是必不可少的。

表1 对照实验

组别	电流大小/mA	电解质种类	溶剂种类	产率/%
1	5	NaCl	丙酮:水 = 45 mL : 5 mL	96
2	5	NaBr	丙酮:水 = 45 mL : 5 mL	40
2	5	K ₂ CO ₃	丙酮:水 = 45 mL : 5 mL	30
3	5	NaCl	丙酮 = 50 mL	0
4	5	NaCl	水 = 50 mL	0
5	3	NaCl	丙酮:水 = 45 mL : 5 mL	74
6	10	NaCl	丙酮:水 = 45 mL : 5 mL	52
7	-	NaCl	丙酮:水 = 45 mL : 5 mL	0

5.4 注意事项

- (1) 甲基苯基硫醚具有令人不悦的气味，称量须在通风橱进行；
- (2) 反应会产生气体，装置搭好后须做好废弃的收集；
- (3) 双石墨毡电极应平行放置，且浸入液面以下。

6 思考题

- (1) 查阅相关文献，了解有机电合成的相关知识，分析与传统方法相比该反应的优点。
- (2) 氯化钠如何起到氧化还原介质作用的？
- (3) 查阅文献了解，延长反应的时间会有什么不同的产物出现？
- (4) 与之前的文献相比^[2]，本实验有何异同？可从工作电极、电解质、添加剂等方面综合考虑。

7 实验的组织实施

本实验已在青岛科技大学化学学院2022级应用化学中美班、2022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) 讲解电化学合成的原理与PPT，讲解电化学装置的组装，学生做好预习功课。(2) 学生4人一组，介绍最新的科技文献，比较与传统氧化策略的异同。(3) 学生2人一组，进行安装仪器、实施实验、实验处理(包括TLC监测、萃取、干燥、过滤、柱层析)、数据处理等操作。(4) 记录实验现象与实验数据，完成实验报告。本实验为8学时。

8 学生反馈

本实验在学生群体中引起了较大的反响，引发了广泛的兴趣。如2022级应用化学中美班焦继增同学认为：“电合成具有显著的绿色化学的特点，无需任何的氧化剂与还原剂即可完成氧化还原反应，非常神奇。”药物制剂专业221班王静同学认为：“电化学反应体系非常干净，产率很高，也没有其他的副产物生成。”调研结果使我们备受鼓舞，表明了科研成果转化为实验教学的必要性。

9 结语

本实验将前期发表的研究性论文以创新实验的形式引入到当前本科生的有机实验新课堂之中^[1]，与时俱进，让学生尽早接触到有机化学理论与实验的科技前沿。实验操作安全、步骤简单、条件温和，并强化了相应的基础有机实验操作。结合理论知识与课堂教学，认识到反应的本质，激发了学生化学研究的兴趣，为相应的有机化学实验课程改革提供了启示。

参 考 文 献

- [1] Zhang, M. X.; Chen, T.; Fang, S. S.; Wang, X.; Wu, H. Q.; Xiong, Y. A.; Song, J.; Li, C. Y.; He, Z. D.; Lee, C. S. *Org. Biomol. Chem.*, **2021**, 19, 2481.
- [2] 郭维斯, 王书文, 李明. 大学化学, **2023**, 38 (5), 157.
- [3] 胡新伟, 阮志雄. 大学化学, **2023**, 38 (9), 263.
- [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] 叶嘉茜. 电化学氧化合成腈类化合物[硕士学位论文]. 合肥: 中国科学技术大学, 2014.
- [6] 唐新军. 茴香脑间接电化学氧化合成茴香醛的研究[硕士学位论文]. 长沙: 湖南师范大学, 2006.
- [7] Paria, S.; Que, L.; Paine, T. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 11129.
- [8] Gan, S. Y.; Yin, J. J.; Yao, Y.; Liu, Y.; Chang, D. H.; Zhu, D.; Lei, S. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 2647.
- [9] Hosseini-Eshbala, F.; Sedrpoushan, A.; Dehdashti, M. N.; Breit, B.; Mohanazadeh, F.; Veisi, H. *Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl.* **2019**, 103, 109814.
- [10] Li, Y. M.; Rizvi, A. A.; Hu, D. Q.; Sun, D. W.; Gao, A. H.; Zhou, Y. B.; Li, J.; Jiang, X. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 13499.
- [11] Fu, Z.-H.; Tian, H.-D.; Ni, S.-F.; Wright, J. S.; Li, M.; Wen, L.-R.; Zhang, L.-B. *Green Chem.* **2022**, 24, 4772.