

二芳基硫醚化合物的构建及应用

肖楠, 孙芳*

北京化工大学化学学院有机化学系, 北京 100029

摘要: 硫醚类化合物是一种重要的含硫化合物, 在天然产物、医药和功能性材料等领域有着广泛的应用。由于课堂教学时长的限制, 硫醚类化合物在课堂教学中的篇幅相对较少。因此, 本文以硫醚类化合物之一的二芳基硫醚化合物作为研究对象, 通过介绍几种二芳基硫醚类化合物的合成路线及应用来补充课堂教学内容, 拓宽学生的知识视野并提升他们的学习兴趣。

关键词: 硫醚; 含硫化合物; 教学; 二芳基硫醚类

中图分类号: G64; O6

Synthesis of Diphenyl Thioether Compounds and Their Applications

Nan Xiao, Fang Sun *

Department of Organic Chemistry, College of Chemistry, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, China.

Abstract: Thioether compounds are significant sulfur-containing compounds with widespread applications in natural products, pharmaceuticals, functional materials. Due to the limitation of class length, thioether compounds has relatively little space in classroom instruction. Therefore, this paper focuses on diphenyl thioether compounds as one type of thioether compound. It introduces synthetic routes and applications of several diphenyl thioether compounds to supplement classroom teaching, broaden students' knowledge, and enhance their interest in learning.

Key Words: Thioether; Sulfur-containing compounds; Teaching; Diphenyl thioether

硫醚类化合物是一类重要的含硫化合物, 在多个领域实现了广泛应用。在医药领域, 硫醚类化合物因为具有抗癌^[1]、抗菌^[2]、抗血小板^[3]等多种药理活性, 目前已有多种含硫醚结构的药物在市场上销售。在有机合成中, 硫醚类化合物作为有机中间体, 能在一定条件转化为亚砷^[4]、砷^[5]、噻唑^[6]、噻吩^[7]等含硫化合物。因此, 硫醚的合成及其应用一直以来都是一个备受关注的研究方向。然而, 在有机化学的教学过程中, 硫醚的篇幅相对很少, 这大大限制了学生对硫醚的深入了解和掌握。为了拓宽学生的知识视野, 加深学生对硫醚类化合物的认识, 并进一步提升学生的学习兴趣, 本文以硫醚类化合物的典型代表二芳基硫醚为例对硫醚类化合物的合成路线及应用进行介绍。

1 二芳基硫醚的合成路线

二芳基硫醚的传统合成方法主要有两种(见图1), 第一种是硫酚和不具有吸电子取代基的芳香烃在三氯化铝催化下进行Friedel-Crafts反应(见图1a)^[8]。该方法虽然可以合成二芳基硫醚, 但是存在

AlCl_3 用量大、二芳基硫醚产率不高以及不能与带有吸电子取代基的芳香烃进行有效反应等问题，从而导致该方法无法在多领域实现广泛应用。

第二种传统合成方法是将四氟硼酸芳基重氮盐和硫酚钠在二甲基亚砜(DMSO)溶剂中进行反应，放出氮气同时生成二芳基硫醚(见图1b)^[9]。这种合成方法支持的底物种类相当广泛，能合成带有吸电子取代基的二芳基硫醚类型的化合物。然而，芳基重氮盐的不稳定性是该方法存在的最大问题。

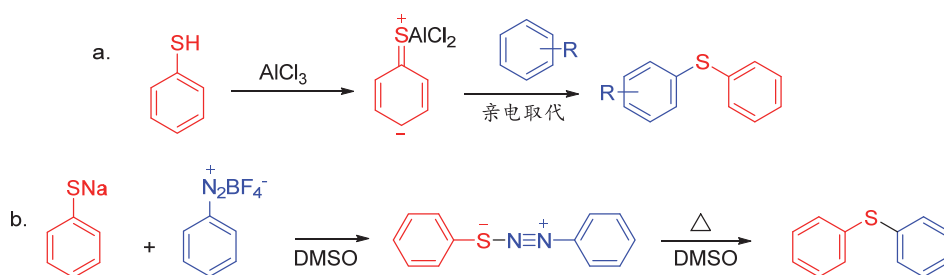


图1 二芳基硫醚的传统合成方法

在过去的二十年里，随着过渡金属有机化学领域研究的不断深入，出现了采用过渡金属作为催化剂、通过不同含硫化合物作为原料合成各种二芳基硫醚的策略。2004年Buchwald及其科研团队开创性地提出了一种在无水无氧条件下高效合成二芳基硫醚的新方法(见图2)^[10]，该方法利用苯硫酚作为起始原料， $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 作为催化剂，顺利地将苯硫酚转化为二芳基硫醚。该方法的产率可以达到77%–99%，表明该合成方法不仅具有广泛适用性和高效性，还为二芳基硫醚这一重要化合物的制备提供了新的思路和途径。

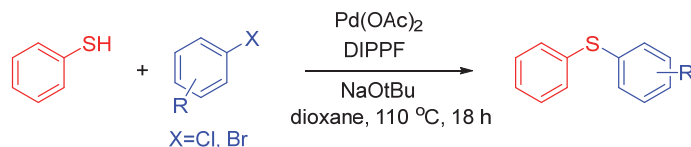


图2 Buchwald合成二芳基硫醚的路线

2011年，辉瑞公司成功开发了一种高效的生产工艺，用于制备带有二芳基硫醚结构的5-脂氧合酶抑制剂PF-04191834(见图3)^[11]。该工艺路线最后一步采用带有硅基保护基的苯硫酚和对位取代的溴苯，经 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 催化成功合成带有二芳基硫醚结构的PF-04191834。这一步骤的分离过程简洁，产出率高达86%，并且单个批次的产量超过了20 kg，从而降低了生产成本并提升了生产效率。

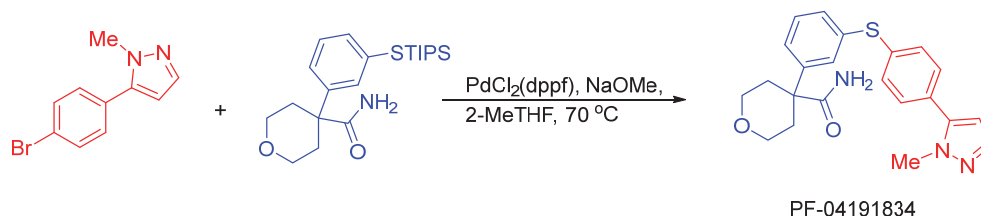


图3 PF-04191834中二芳基硫醚的构建

众所周知，无水无氧条件是限制过渡金属催化合成反应的主要因素之一。在2020年Fernandes研究团队成功开发了一种基于Chan-Lam型反应原理的高效且环境友好的方法用于二芳基硫醚的合成(见图4)^[12]。这一创新方法采用了 $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 作为经济高效的催化剂，顺利地将多种芳基硼酸与硫酚

类化合物连接, 形成了目标二芳基硫醚产物。此方法不仅条件温和、操作简便, 还展现出了广泛的底物兼容性, 能够适用于多种不同类型的芳基硼酸和硫酚化合物。尤为重要的是, 该方法显著降低了过渡金属催化偶联反应中对昂贵过渡金属(如钯、铱或铑)的依赖, 并且在室温及空气氛围下即可顺利合成二芳基硫醚。

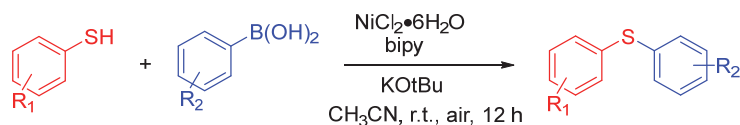


图4 Fernandes合成二芳基硫醚的路线

2 二芳基硫醚类化合物的应用

二芳基硫醚类化合物是一种具备药物活性的有机中间体, 在有机合成中有着重要应用, 目前已有几种含有二芳基硫醚结构的药品实现了商业化应用(见图5)。

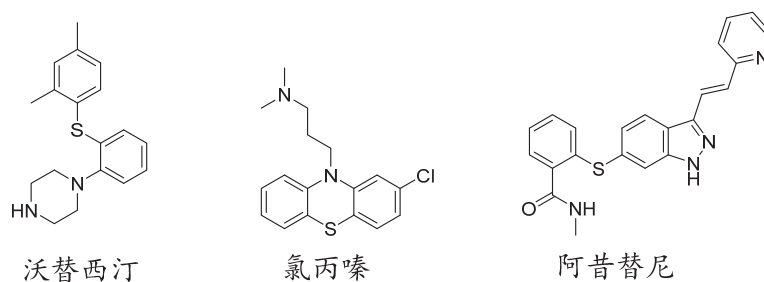


图5 二芳基硫醚骨架的药物活性分子

我们通过研究发现, 二芳基硫醚不仅具有药物活性, 还可以作为光聚合反应中的引发剂。2019年, 我们课题组采用钯催化, 合成了6种含二芳基硫醚结构的光引发剂NAS1-6(见图6)^[13]。

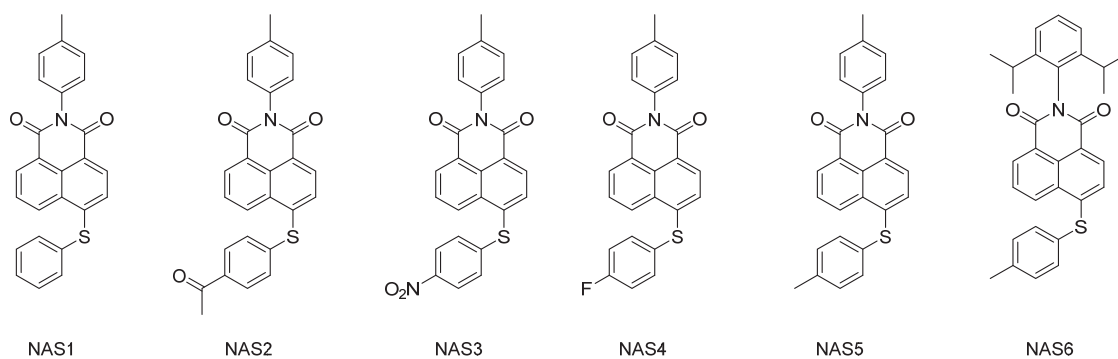


图6 光引发剂NAS的结构

表1显示, 在405 nm LED的照射下, 所合成的NAS光引发剂均能有效地引发1,6-己二醇二丙烯酸酯(HDDA)自由基光聚合, 其中, NAS6的表现最为出色, 照射200 s后的HDDA的最终双键转化率高达84%, 超过了商用光引发剂苯基双(2,4,6-三甲基苯甲酰基)氧化膦(BAPO)所引发的75%。

此外, NAS光引发剂还能增感二苯基碘六氟磷酸盐(Iod), 并有效地引发环氧树脂E-4221的阳离子光聚合, 如表2所示。

表1 六种光引发剂NAS引发HDDA聚合的双键转化率

光引发剂	NAS1	NAS2	NAS3	NAS4	NAS5	NAS6
双键转化率(%)	50%	64%	65%	54%	72%	84%

表2 NAS/Iod引发环氧树脂E-4221的阳离子光聚合的环氧转化率

NAS/Iod	NAS1/Iod	NAS2/Iod	NAS3/Iod	NAS4/Iod	NAS5/Iod	NAS6/Iod
环氧转化率(%)	44%	33%	6%	40%	46%	56%

本文简要阐述了二芳基硫醚化合物的构建方法及应用，并结合团队先前的研究成果，旨在激发更多的思考和讨论，深化学生对于硫醚类化合物合成方法及其在实际中应用的认识和理解，点燃学生的学习热情，激发和培养他们在有机化学这一领域的探索精神。

参 考 文 献

- [1] Nagabhushan, M.; Line, D.; Polverini, P. J.; Solt, D. B. *Cancer Lett.* **1992**, *66* (3), 207.
- [2] Lu, K.; Chen, Q.; Xu, X.-F.; Meng, Y.; Lin, J.; Chen, W. M. *J. Antibiot.* **2020**, *73* (2), 82.
- [3] Keating, G. M. *Drugs* **2015**, *75* (12), 1425.
- [4] Li, X.; Li, P.; Liu, J.; Lin, Z.; Hu, C. *RSC Adv.* **2020**, *10* (38), 22515.
- [5] Fang, X.; Wang, W.; Yang, X. Y.; Wu, F. H. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41* (1), 412.
- [6] Xue, D.; Ge, Q.; Zhi, X.; Song, S.; Shao, L. *Tetrahedron* **2022**, *121*, 132927.
- [7] Wang, Z.; Li, J.-L.; Zhang, S.-P.; Yang, W. C. *Mol. Catal.* **2023**, *549*, 113469.
- [8] Wilson, H. F.; Tarbell, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72* (11), 5200.
- [9] Petrillo, G.; Novi, M.; Garbarino, G.; Dell, E. C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26* (51), 6365.
- [10] Murata, M.; Buchwald, S. L. *Tetrahedron* **2004**, *60* (34), 7397.
- [11] Koning, D.; Murtagh, L.; Lawson, J. P.; Vonder Embse, R. A.; Kunda, S. A.; Kong, W. *Org. Process. Res. Dev.* **2011**, *15* (5), 1046.
- [12] Bhowmik, A.; Yadav, M.; Fernandes, R. A. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18* (13), 2447.
- [13] Yu, J.; Gao, Y.; Jiang, S.; Sun, F. *Macromolecules* **2019**, *52* (4), 1707.