

有机硫化合物的电化学转化

张勇健, 高芳玲, 晏宏*, 叶克印*

福州大学化学学院, 福州 350108

摘要: 对有机硫化合物的合成与转化的研究具有重要的理论和应用价值。然而, 国内外基础有机化学教材对有机硫化合物的知识介绍有限。本文首先简要回顾基础有机化学中有机硫化合物的相关知识点, 随后与当前有机电化学科研进展进行了比较和讨论。本文通过科研反哺教学激发学习兴趣, 有助于加深化学专业学生对这一前沿领域的了解。

关键词: 有机硫化合物; 电化学; 有机合成; 绿色化学

中图分类号: G64; O6

Electrochemical Transformation of Organosulfur Compounds

Yongjian Zhang, Fangling Gao, Hong Yan*, Keyin Ye*

College of Chemistry, Fuzhou University, Fuzhou 350108, China.

Abstract: The synthesis and transformation of organosulfur compounds hold significant theoretical and practical value. However, the coverage of organosulfur compounds in fundamental organic chemistry textbooks is limited. This article begins with a brief overview of the key concepts related to organosulfur compounds as presented in the basic organic chemistry course. It then compares and discusses recent advancements in the electrochemical transformations of these compounds. This study aims to enhance the understanding of chemistry major students regarding the cutting-edge developments in organic electrochemistry as it pertains to organosulfur chemistry.

Key Words: Organosulfur compound; Electrochemistry; Organic synthesis; Green chemistry

1 前言

有机硫化合物种类繁多, 存在多种价态, 且广泛存在于天然产物和药物之中^[1,2]。其中, 二价硫主要以硫醇和硫醚等形式存在, 例如蛋氨酸和半胱氨酸含有二价硫(图1)。此外, 含有二价硫的青霉素被广泛用于治疗多种细菌性感染^[3]。四价硫主要以亚砷、亚磺酸等形式存在, 例如大蒜素是从葱属植物中提取的硫代亚磺酸酯类化合物^[2], 而奥美拉唑具有亚砷骨架, 是治疗消化性溃疡的药物^[4]。六价硫主要以砷、磺酰卤、磺酸酯等形式存在, 例如磺胺类药物是最早人工合成的抗菌药, 其许多衍生物具有抗癌^[5]和抗病毒^[6]活性; 磺酰氟可参与六价硫氟交换(SuFEx)点击反应, 被用于连接小分子片段或高分子量聚硫酸酯的合成^[7,8]。因此, 发展有机硫化合物的高效合成及转化方法具有重要的研究价值和应用前景, 并已逐渐成为国内外有机化学研究的热点领域。

然而, 基础有机化学教材对有机硫化合物的知识介绍有限且比较分散, 这与当前科研领域的蓬勃发展严重脱节。本文首先对基础有机化学教材中关于有机硫化合物的知识点进行了回顾。同时, 基于课题组在有机电化合成研究的基础, 对有机硫化合物的化学和电化学合成与转化进行比较与

收稿: 2024-07-04; 录用: 2024-10-23; 网络发表: 2024-12-31

*通讯作者, Emails: hongyan@fzu.edu.cn (晏宏); kyye@fzu.edu.cn (叶克印)

基金资助: 福州大学 2024 年国家级创新训练计划重点支持领域项目(202410386001)

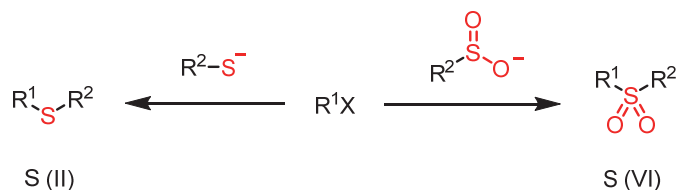


图3 卤化物与有机硫化合物的取代反应

2.2 硫叶立德与亚砷叶立德

硫盐和氧化硫盐可由硫醚和亚砷分别与卤代烃反应得到。在强碱条件下其 α 位的氢能够离去,得到相应的硫叶立德与亚砷叶立德试剂。硫叶立德较为活泼,与 α,β -不饱和酮的反应由动力学控制,优先进攻羰基得到环氧乙烷结构。而亚砷叶立德或含有强吸电子基的硫叶立德较为稳定,反应速率较慢,因此得到热力学更稳定的环丙烷结构(图4)。

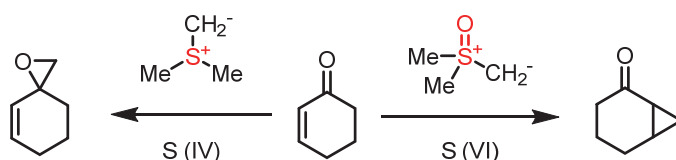


图4 硫叶立德与亚砷叶立德的不同选择性

2.3 Swern氧化

Swern氧化是实验室常用的将醇氧化为醛酮的方法。在该反应中,DMSO作为氧化剂在草酰氯的协同作用下将醇氧化为醛或酮,DMSO自身被还原成二甲硫醚。该反应条件温和,不会影响底物中的碳碳双键,但可能产生氯代副产物(图5)。

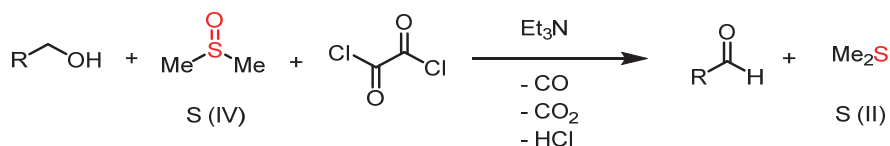


图5 Swern氧化反应

3 含硫有机物的电化学转化

使用传统的化学氧化还原试剂能够实现有机硫氧化态的选择性控制,但是这些反应通常需要使用高危、高毒、价格昂贵的化学试剂,同时还存在原子经济性低、容易发生过度氧化或还原、环境污染等问题^[13,14]。因此,遵循绿色化学理念,开发环境友好、高原子经济性的反应体系迫在眉睫。有机电化学体系使用清洁的电子代替传统的氧化还原试剂^[15],不仅能够通过改变电流电压等参数控制硫的氧化还原程度^[16],具有较高的原子经济性且更加绿色环保,符合可持续发展理念^[17]。

3.1 硫氧化态的电化学控制

电化学能以二价的硫醇和卤代烃作为底物直接合成四价的亚砷。该方法省去了制备硫醚的步骤,使反应更适用于亚砷的模块化制备^[18]。反应首先在碱的作用下将硫醇去质子化得到硫醇负离子,该硫醇负离子可与卤代烃发生亲核取代得到相应的硫醚。硫醚在电氧化条件下,可以高选择性地得到亚砷产物。在反应过程中,氯或溴负离子被电氧化为卤自由基或卤素单质,进而促进硫醚氧化为自由基阳离子或者得到卤代硫盐中间体,进一步水解得到亚砷产物。值得注意的是,本反应适用于奥

美拉唑及其类似物的合成(图6)。在基础有机化学的学习中,我们知道溴水在碱的作用下能把丁二酰亚胺氧化得到常用的溴化试剂*N*-溴代丁二酰亚胺(NBS),而该反应体系的卤自由基或卤素分子作用与之类似。

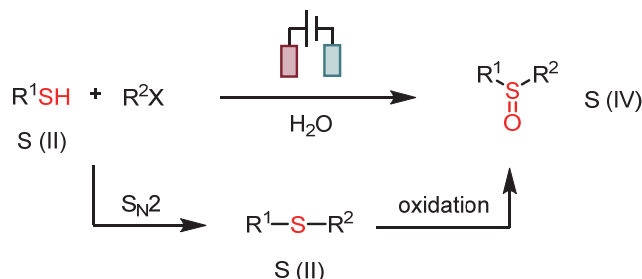


图6 由硫醇与卤代烃直接电化学合成亚砷

除了卤代烃,烯烃也能够作为电化学亚磺酰化的底物。反应机理研究表明,烯烃在接受硫醇自由基的加成后会在邻位形成新的碳自由基,其被阳极氧化后转变为碳正离子,随后接受邻位硫的孤对电子得到硫鎓离子中间体**1**。中间体**1**的反应活性与基础有机化学中涉及的溴鎓离子相似,容易受到电解质中氟离子的亲核进攻,从而得到邻位氟化硫醚产物。该硫醚产物能够在更高的外加电势下进一步被电化学氧化为亚砷产物。使用氧化剂*m*-CPBA代替电化学氧化,反应收率大幅下降且出现过度氧化成砷的副产物。相比于化学氧化,有机电化学能够通过外加电势的调控更好地控制有机硫化化合物的氧化态而不发生过度氧化(图7)^[19]。

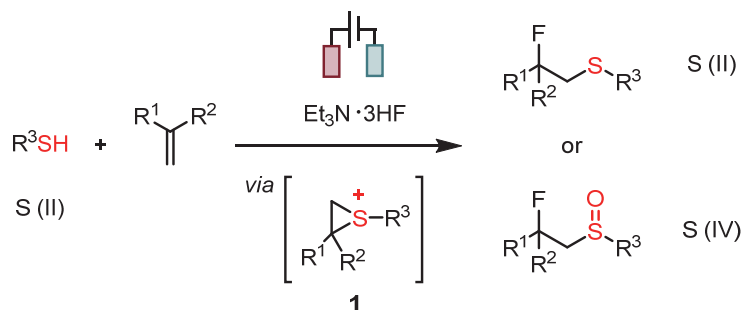


图7 电化学烯烃氟亚磺酰化

磺亚胺酰氟与磺酰氟具有相似的化学性质,是一种很好的SuFEx点击反应试剂。磺亚胺酰氟能够由亚磺酰亚胺与相对安全稳定的含氟电解质作为氟源经电氧化制备得到,从而避免了传统合成方法中使用的四氟亚砷和亚磺酰三氟等危险化学试剂(图8)。基础有机化学中关于苯的硝化反应中,硝酸会首先脱水生成硝酰正离子,其亲电性大大增强,进而能够接受苯的进攻。类似地,在本反应中亚磺酰亚胺首先会被电氧化为正离子中间体**2**。密度泛函理论计算发现,中间体**2**为平面结构,这也与基础有机化学中硝酰正离子的性质相似。此外,将亲核试剂由氟盐换成叠氮化物或者乙酸盐,在类似的反应条件下也能得到相应的磺亚胺叠氮化物和磺亚胺乙酸盐^[20]。

3.2 有机硫化物作为合成前驱体的电羧化反应

传统的羧化反应通常需要预先将卤化物制备为相应的格氏试剂,再与二氧化碳进行反应得到。电羧化反应是一种固定二氧化碳的绿色合成方法,且得到的羧酸衍生物具有高附加值。其中,有机砷是非常有潜力的电羧化反应前驱体。例如,苄基芳基砷能够在常压的二氧化碳环境下被几乎定量地电化学转化为羧酸(图9)^[21]。该反应通过双电子还原将脂肪族碳硫键断裂,形成苄负离子与苯亚砷

酸根。该苄负离子与基础有机化学中常用的格氏试剂反应性质相似，能够捕获二氧化碳从而得到羧酸产物。值得注意的是，在同时含有卤素和砷基的底物中，砷基往往比卤素优先发生电羧化反应。

α,β -不饱和砷作为底物同样能够进行电羧化反应同时还能够实现优异的立体选择性控制。机理实验表明， α,β -不饱和砷首先被电还原为乙烯基砷自由基负离子，镁离子同时与乙烯基砷自由基负离子和二氧化碳配位并以六元环过渡态为可能的反应机理实现羧化反应^[22]。

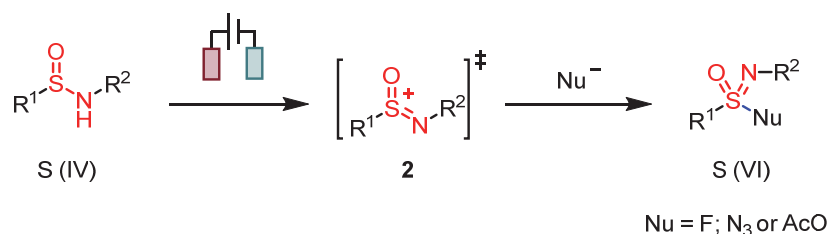


图8 磺亚胺酰氟、叠氮以及乙酸酯的电化学合成

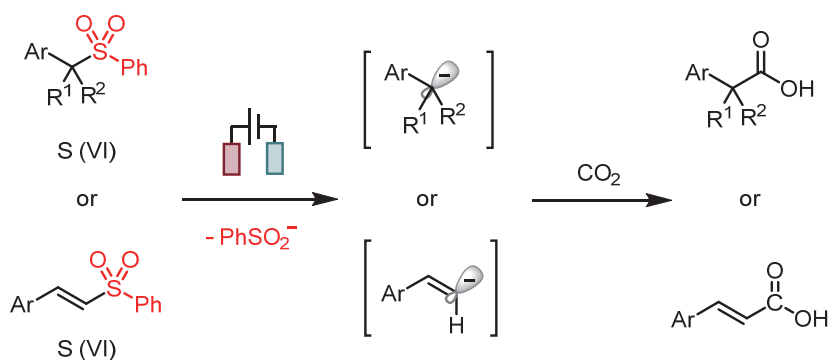


图9 苄基和烯基苯基砷的电羧化反应

3.3 亚砷叶立德作为合成前驱体的电化学转化

亚砷叶立德因其高稳定性和具有与重氮化合物相似的反应性而成为重氮化合物的替代品^[23]。随着电化学绿色合成方法的发展，亚砷叶立德的电化学合成、修饰以及转化方法受到高度关注。然而，利用传统方法合成 α -官能化的亚砷叶立德较为困难，而使用电化学方法能够很好地活化亚砷叶立德的 α -碳氢键从而实现官能化，比如氯化^[24]或硫氧化^[25](图10)。在电化学条件下，氯离子和亚砷叶立德分别被阳极氧化为氯自由基和自由基阳离子**3a**，继而发生反应得到 α -氯代亚砷叶立德^[24]。同样地，由于硫氧负离子更容易被氧化，其被阳极氧化为硫氧自由基后直接被亚砷叶立德捕获，得到中间体**3b**，继而进一步被阳极氧化得到硫氧化的亚砷叶立德产物。值得注意的是，采用传统氧化合成策略，比如三价锰、硝酸铈铵(CAN)氧化等，均不能有效地促进该反应，这也说明采用电化学合成策略能够通过改变电化学参数更精准地控制体系的氧化还原环境，进而减少副反应，达到更好的反应效果^[25]。

此外，亚砷叶立德还能捕获硫自由基实现C-S偶联反应。有趣的是，在氢离子的存在下，反应中间体**4**会被质子化得到中间体**5**，其活性高度类似于基础有机化学中的重氮化合物，因此极易受亲核试剂比如体系中的硫酚负离子的进攻。最后亚砷叶立德以二甲亚砷的中性形式离去，从而得到硫代缩醛产物(图11)^[26]。

4 结语

与基础有机化学中关于有机硫化物合成与转化的方法相比，有机电化学使用清洁的电子作为氧化还原试剂，能够避免有毒试剂和过渡金属试剂的使用，更加绿色环保。同时，有机电化学的反

应条件温和, 还能通过外加电势实现对有机硫氧化态的选择性调控, 因此逐渐受到研究者的关注。相信随着有机电化学的发展, 更多高效、高选择性的有机电合成方法能够应用于有机硫化合物的绿色合成与转化之中。

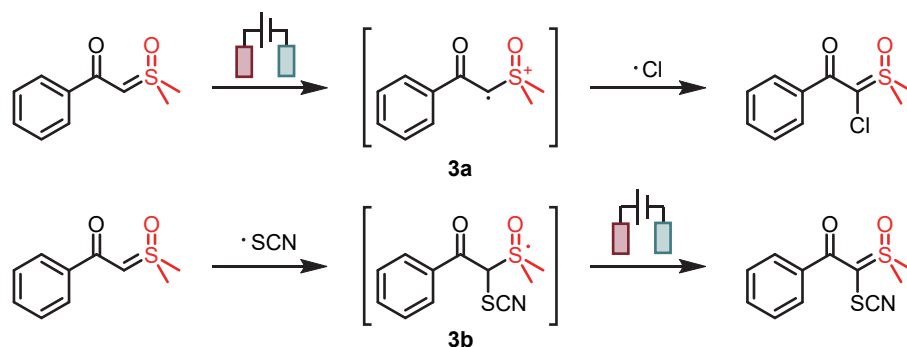


图10 亚砷叶立德的电化学氯化与硫氰化

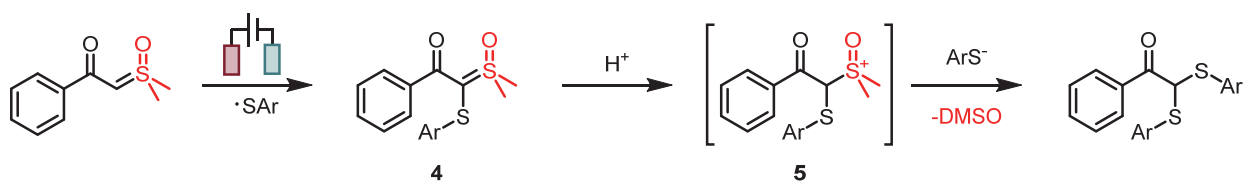


图11 亚砷叶立德的电化学硫化转化

参 考 文 献

- [1] Feng, M.-H.; Tang, B.-Q.; Steven, H. L.; Jiang, X.-F. *Curr. Top. Med. Chem.* **2006**, *16*, 1200.
- [2] Blume, L.; Long, T. E.; Turos, E.; Edward, T. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24* (10), 8659.
- [3] Wright, A. J.; Wilkowske, C. J. *Mayo Chin. Proc.* **1987**, *62* (9), 806.
- [4] Vanderhoff, B. T.; Tahboub, R. M. *Am. Fam. Physician.* **2002**, *66* (2), 273.
- [5] Ling, T.; Tran, M.; González, M. A.; Gautam, L. N.; Connelly, M.; Wood, R. K.; Fatima, I.; Gustavo, M.-C.; Rivas, F. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *102*, 9.
- [6] Tomassi, C.; Albert, N. V. N.; José, M.-C.; Jan, B.; Christophe, P.; Erik, D. C.; Denis, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 4733.
- [7] Dong, J.; Krasnova, L.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9430.
- [8] Dong, J.; Sharpless, K. B.; Luke, K.; James, S. O.; Valery, V. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9466.
- [9] 张林宝, 郭维斯, 王书文, 宋然, 李明. *大学化学*, **2024**, *39* (11), 204.
- [10] 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.
- [11] 郭维斯, 王书文, 李明. *大学化学*, **2023**, *38* (5), 157.
- [12] Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. *Organic Chemistry*; Oxford University Press: New York, NY, USA, 2012.
- [13] Hussain, S.; Bharadwaj, S. K.; Pandey, R.; Chaudhuri, M. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009* (20), 3319.
- [14] Doherty, S.; Knight, J. G.; Carroll, M. A.; Clemmet, A. R.; Ellison, J. R.; Backhouse, T.; Holmes, N.; Thompson, L. A.; Bourne, R. A. *Green Chem.* **2015**, *17*, 1559.
- [15] Yan, M.; Kawamata, Y.; Baran, P. S. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 13230.
- [16] Park, J. K.; Lee, S. *J. Org. Chem.* **2021**, *86* (19), 13790.
- [17] Amri, N.; Wirth, T. *Chem. Rec.* **2021**, *21*, 2526.
- [18] Yu, Y.; Wu, S.-F.; Zhu, X.-B.; Yuan, Y.-F.; Li, Z.; Ye, K.-Y. *J. Org. Chem.* **2022**, *87* (10), 6942.

- [19] Yu, Y.; Jiang, Y.-M.; Wu, S.-F.; Shi, Z.-J.; Wu, J.-N.; Yuan, Y.-F.; Ye, K.-Y. *Chin. Chem. Lett.* **2022**, *33*, 2009.
- [20] Jiang, Y.-M.; Lin, Y.-Y.; Zhu, L.-Y.; Yu, Y.; Li, Y.-M.; Lin, Y.-Q.; Ye, K.-Y. *CCS Chem.* **2024**, *6* (8), 2021.
- [21] Zhong J.-S.; Yang, Z.-X.; Ding, C.-L.; Huang, Y.-F.; Zhao, Y.; Yan, H.; Ye, K.-Y. *J. Org. Chem.* **2021**, *86* (2), 6162.
- [22] Yang, Z.-X.; Lai, L.-C.; Chen, J.-Z.; Yan, H.; Ye, K.-Y.; Chen, F.-E. *Chin. Chem. Lett.* **2023**, *34*, 107956.
- [23] Bisag, G. D.; Ruggieri, S.; Fochi, M.; Bernardi, L. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 8793.
- [24] Zhang, L.-M.; Fu, Z.-H.; Yuan, D.-F.; Guo, M.-Z.; Li, M.; Wen, L.-R.; Zhang, L.-B. *Tetrahedron Lett.* **2023**, *114*, 154244.
- [25] Zhang, L.-M.; Yuan, D.-F.; Fu, Z.-H.; Li, H.-R.; Li, M.; Wen, L.-R.; Zhang, L.-B. *Tetrahedron Lett.* **2022**, *109*, 154165.
- [26] Hu, X. W.; Zhong, K. H.; Ruan, Z. X. *Chem. Commun.* **2024**, *60*, 8573.