

卤盐离子液体/氧气催化芳硫酚 与异色满反应

吴丰田^{1,2}, 吴玲^{2*}

(1. 东华理工大学 江西省合成化学重点实验室, 江西 南昌 330013; 2. 东华理工大学 江西省聚合物微纳制造与器件重点实验室, 江西 南昌 330013)

摘要: 以 1-羧乙基-3-甲基咪唑氯盐 ([COOH-EtMIm][Cl]) /O₂ 体系催化异色满与取代苯硫酚发生脱氢偶联反应, 合成了 1-(取代苯硫基)异色满。通过单因素实验对反应影响因素进行了筛选, 得到适宜反应条件为: 4-甲基苯硫酚 (62 mg, 0.5 mmol)、异色满 (134 mg, 1.0 mmol)、[COOH-EtMIm][Cl] (95 mg, 0.5 mmol)、O₂ (0.10 MPa)、反应温度 120 °C、反应时间 12 h。在该条件下, 催化剂可使用 4 次, 实现了 1-(4-甲基苯硫基)异色满克级合成, 底物拓展后得到 12 种 1-(取代苯硫基)异色满, 产率为 52%~96%。提出了 [COOH-EtMIm][Cl] 阴阳离子通过氢键分别活化苯硫酚与异色满, 经 O₂ 氧化, 脱氢得到 1-(取代苯硫基)异色满的反应机理。

关键词: 离子液体; 氧气; 氧化; 芳硫酚; 异色满; 精细化工中间体

中图分类号: O621.251 文献标识码: A 文章编号: 1003-5214 (2024) 01-0215-07

Halogen salt ionic liquid/O₂ catalyzed reaction of aromatic thiophenol and isochroman

WU Fengtian^{1,2}, WU Ling^{2*}

(1. Jiangxi Province Key Laboratory of Synthetic Chemistry, East China University of Technology, Nanchang 330013, Jiangxi, China; 2. Jiangxi Province Key Laboratory of Polymer Micro/Nano Manufacturing and Devices, East China University of Technology, Nanchang 330013, Jiangxi, China)

Abstract: 1-Substituted thiophenol isochromans were obtained via 1-carboxyethyl-3-methylimidazolium chloride ([COOH-EtMIm][Cl])-catalyzed dehydrogenation coupling reaction of substituted thiophenols and isochroman in the presence of O₂. The influencing factors were screened by single factor experiments, and the optimal reaction conditions were obtained as follows: *p*-toluenethiol (62 mg, 0.5 mmol), isochroman (134 mg, 1.0 mmol), [COOH-EtMIm][Cl] (95 mg, 0.5 mmol), O₂ pressure 0.10 MPa, reaction temperature 120 °C, and reaction time 12 h. Under the optimum reaction conditions, the catalyst could be recycled for 4 times, while the gram-scale synthesis of 1-thiophenol isochroman was accomplished and 12 kinds of 1-substituted thiophenol isochromans with yields ranging from 52% to 96% were obtained. In addition, activation of thiophenol and isochroman by anion and cation ions of [COOH-EtMIm][Cl], respectively, followed by O₂ oxidation and final dehydrogenation to form 1-thiophenol isochroman, was proposed as the reaction mechanism.

Key words: ionic liquids; oxygen; oxidation; aromatic thiophenols; isochroman; fine chemicals intermediates

碳硫键是一类重要的化学键, 广泛存在于药物、生物活性分子、天然产物和材料中^[1-3]。迄今为止,

构建碳硫键的方法主要有硫醇与卤代烃反应^[4]、铜催化乌尔曼反应^[5]、硫醚与醚脱氢偶联反应^[6]等。其

收稿日期: 2022-12-21; 定用日期: 2023-02-10; DOI: 10.13550/j.jxhg.20221163

基金项目: 江西省教育厅科技项目 (GJJ210718); 江西省合成化学重点实验室开放基金项目 (JXSC202202); 江西省聚合物微纳制造与器件重点实验室开放基金项目 (PMND202107)

作者简介: 吴丰田 (1987—), 男, 讲师, E-mail: wufengtian123@126.com。联系人: 吴玲 (1988—), 女, 讲师, E-mail: wufengtian@iccas.ac.cn。

中, 苯硫酚与醚之间脱氢偶联反应具有原子及步骤经济性, 环境友好等优点, 已引起了化学工作者的重点关注^[7-8]。

在苜醚 α 位碳氢的脱氢交叉偶联反应中, 异色满是一种具有代表性的反应底物。异色满 α 位碳与苯硫酚之间碳硫偶联产物在合成化学、生物医学和材料科学等领域中具有重要的应用^[9-11]。目前, 异色满 α 位碳与苯硫酚之间碳硫脱氢交叉偶联反应的主要方法有: 在 1,4-二氧六环中, 用二叔丁基过氧化物催化异色满与苯硫酚发生反应^[9-10]; 光和碱催化异色满与苯硫酚反应^[11]等。异色满与苯硫酚之间的偶联反应需在强碱或强氧化剂条件下才能实现, 存在后处理困难、污染环境等问题。因此, 亟需开发高性能的绿色催化体系。

离子液体由有机阳离子和无机/有机阴离子组成, 具有融盐和分子溶剂的特性, 如: 很低或可忽略的蒸汽压, 较强的溶解能力等。同时, 离子液体具有高度可设计性, 通过阴阳离子的功能设计, 可赋予其特殊的功能, 因此在诸多领域得到应用^[12]。离子液体在氧化反应中的应用较多。例如: 离子液体/双氧水体系催化氧化脱硫反应^[13]; 1-丁基-3-甲基咪唑三氟甲烷磺酸盐和 O_2 组合体系可催化氧化沥青^[14]; 1-丁基-3-甲基咪唑六氟磷酸盐和 O_2 体系可催化氧化醇^[15]。在离子液体/氧化剂组合体系中, 离子液体可通过氢键等作用活化底物或使底物处于离子微环境中转变为高活性态, 易于发生氧化反应。此催化体系为异色满与苯硫酚之间的脱氢偶联提供了可能。

据报道^[16-17], 含羟基离子液体可通过氢键活化醚类化合物转化为高活性态, 易于发生氧化反应。阴离子电负性比较大的离子液体可通过氢键活化羟基, 使氧原子的亲核性增加。本研究在课题组前期研究的基础上^[18], 选取几种可活化巯基和醚基的离子液体, 并用于催化异色满与苯硫酚之间的碳硫偶联反应, 确定最优离子液体; 再对合成离子液体的条件以及催化异色满与苯硫酚之间的碳硫偶联反应的条件进行优化, 得到最优的离子液体制备条件和偶联反应条件。在最优反应条件下进行底物拓展和 1-(4-甲基苯硫基)异色满 (III a) 克级规模制备实验, 并考察催化剂的循环使用性和稳定性, 以期能为 1-(4-甲基苯硫基)异色满的高效绿色合成提供理论依据。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

所用试剂均为国产分析纯, 使用前未经任何处

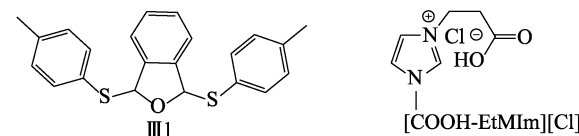
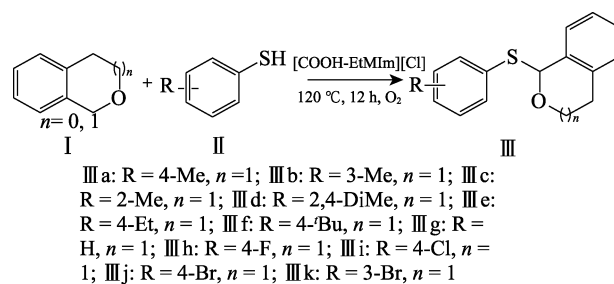
理。苯硫酚、2-甲基苯硫酚、3-甲基苯硫酚、4-甲基苯硫酚、4-叔丁基苯硫酚和 3,5-二甲基苯硫酚, 北京伊诺凯科技有限公司; 4-氟苯硫酚、4-氯苯硫酚、4-溴苯硫酚、3-溴苯硫酚、4-乙基苯硫酚、异色满和 1,3-二氢异苯并呋喃, 上海泰坦科技股份有限公司; 1-丁基-3-甲基咪唑三氟甲烷磺酸盐 ([ⁿBuMIm][OTf])、1-丁基-3-甲基咪唑硝酸盐 ([ⁿBuMIm][NO₃])、1-乙基-3-甲基咪唑乙酸盐 ([EtMIm][OAc])、1-羧乙基-3-甲基咪唑氯盐 ([COOH-EtMIm][Cl]) 和 1-羧乙基-3-甲基咪唑溴盐 ([COOH-EtMIm][Br]), 中科院兰州化学物理研究所; 石油醚、乙酸乙酯, 安徽泽生科技有限公司; 氧气、氮气 (体积分数 99.999%), 南昌国源气体有限公司。

AVANCE III 400 MHz 型核磁共振波谱仪, 瑞士 Bruker 公司; Element II 高分辨率电感耦合等离子体质谱仪, 美国 Agilent 公司。

1.2 方法

1.2.1 1-(取代苯硫基)异色满的合成

1-(取代苯硫基)异色满的合成路线如下所示:



以 III a 的合成例, 具体步骤为: 向 15 mL 反应釜 (O_2 压力为 0.10 MPa) 中依次加入 [COOH-EtMIm][Cl] (95 mg, 0.5 mmol)、异色满 (134 mg, 1.0 mmol) 和 4-甲基苯硫酚 (62 mg, 0.5 mmol)。反应瓶置换 3 次 O_2 后, 于 120 °C 下搅拌 12 h。反应完毕, 用 5 mL 乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥 30 min, 浓缩, 经硅胶色谱柱纯化 (体积比 50 : 1 的石油醚/乙酸乙酯), 即得 122.9 mg 无色液体产物 1-(4-甲基苯硫基)异色满 (III a), 产率为 96% (文献^[9]值: 75%); ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 7.41~7.43 (m, 2H), 7.24~7.31 (m, 1H), 7.03~7.13 (m, 5H), 6.33 (s, 1H), 4.45~4.51 (m, 1H), 3.88~3.93 (m, 1H), 2.97~3.05 (m, 1H), 2.59~2.63 (m, 1H), 2.27 (s, 3H); ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 138.8, 135.4, 134.0, 133.9, 131.5, 130.2, 128.8, 127.6, 127.1, 127.2, 126.6, 126.1, 85.2, 58.4, 27.8, 20.9; HRMS, m/z : [C₁₆H₁₆OS+H]⁺理论值 257.1000, 测试值 257.1002。

1-(3-甲基苯硫基)异色满(IIIb): 无色液体, 98.6 mg, 产率为 77% (文献^[9]值: 78%); ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 7.33~7.41 (m, 3H), 7.18~7.24 (m, 3H), 7.06~7.12 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 4.49~4.56 (m, 1H), 3.96~4.02 (m, 1H), 3.03~3.12 (m, 1H), 2.64~2.71 (m, 1H), 2.35 (s, 3H); ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 138.7, 135.8, 133.9, 131.7, 128.9, 128.8, 128.2, 128.0, 127.7, 127.2, 126.1, 85.9, 58.3, 27.8, 21.5; HRMS, m/Z : [C₁₆H₁₆OS+H]⁺理论值 257.1000, 测试值 257.1005。

1-(2-甲基苯硫基)异色满(IIIc): 无色液体, 66.6 mg, 产率为 52% (文献^[9]值: 16%); ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 7.63~7.65 (m, 1H), 7.27~7.30 (m, 1H), 7.09~7.16 (m, 5H), 7.03~7.05 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.43~4.50 (m, 1H), 3.88~3.93 (m, 1H), 2.97~3.06 (m, 1H), 2.59~2.64 (m, 1H), 2.39 (s, 3H); ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 137.3, 133.8, 132.0, 129.7, 128.8, 127.6, 127.1, 126.0, 86.4, 58.2, 27.8, 21.1; HRMS, m/Z : [C₁₆H₁₆OS+H]⁺理论值 257.1000, 测试值 257.1004。

1-(2,4-二甲苯硫基)异色满(III d): 无色液体, 91.8 mg, 产率为 68%; ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 7.50~7.52 (m, 2H), 7.28~7.30 (m, 1H), 7.11~7.14 (m, 2H), 7.02~7.05 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.93~6.95 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.44~4.51 (m, 1H), 3.87~3.91 (m, 1H), 2.97~3.05 (m, 1H), 2.58~2.63 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 139.4, 137.5, 134.2, 133.9, 132.9, 131.2, 128.8, 127.7, 127.4, 127.1, 126.0, 85.8, 58.3, 27.8, 21.1, 20.9; HRMS, m/Z : [C₁₇H₁₈OS+H]⁺理论值 271.1157, 测试值 271.1152。

1-(4-乙基苯硫基)异色满(III e): 无色液体, 125.6 mg, 产率为 93%; ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 7.51~7.53 (m, 2H), 7.31~7.34 (m, 1H), 7.16~7.24 (m, 4H), 7.10~7.12 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.51~4.60 (m, 1H), 3.96~4.02 (m, 1H), 3.04~3.15 (m, 1H), 2.61~2.72 (m, 3H), 1.24 (t, $J = 8.4$ Hz, 3H); ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 143.7, 134.0, 133.9, 132.0, 128.8, 128.7, 128.6, 127.8, 127.2, 126.0, 86.4, 58.3, 28.6, 27.8, 18.5; HRMS, m/Z : [C₁₇H₁₈OS+H]⁺理论值 271.1157, 测试值 271.1153。

1-(4-叔丁基苯硫基)异色满(III f): 无色液体, 132.6 mg, 产率为 89% (文献^[9]值: 4%); ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 7.44~7.46 (m, 2H), 7.25~7.29 (m, 3H), 7.09~7.12 (m, 2H), 7.01~7.03 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.44~4.51 (m, 1H), 3.88~3.93 (m, 1H), 2.96~3.05 (m, 1H), 2.57~2.62 (m, 1H), 1.24 (s, 9H); ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 149.4, 133.0, 132.8, 131.4, 130.4, 127.7, 126.6, 126.1, 125.0, 124.9, 85.1, 57.1, 33.5, 30.3, 26.7; HRMS, m/Z : [C₁₉H₂₂OS+H]⁺理论值 299.1470, 测试值 299.1474。

1-(苯硫基)异色满(III g): 无色液体, 105.3 mg,

产率为 87% (文献^[11]值: 9%); ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 7.59~7.61 (m, 2H), 7.32~7.36 (m, 2H), 7.26~7.29 (m, 2H), 7.20~7.22 (m, 2H), 7.12~7.14 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.51~4.58 (m, 1H), 3.97~4.03 (m, 1H), 3.07~3.15 (m, 1H), 2.68~2.72 (m, 1H), 1.24 (s, 9H); ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 136.1, 133.9, 131.2, 129.5, 129.1, 128.9, 128.8, 127.7, 127.2, 127.1, 126.1, 86.0, 58.3, 27.8; HRMS, m/Z : [C₁₅H₁₄OS+H]⁺理论值 243.0844, 测试值 243.0840。

1-(4-氟苯硫基)异色满(III h): 浅棕色液体, 110.5 mg, 产率为 85% (文献^[9]值: 80%); ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 7.48~7.53 (m, 2H), 7.26~7.29 (m, 1H), 7.12~7.17 (m, 2H), 7.03~7.06 (m, 1H), 6.93~6.99 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 4.42~4.51 (m, 1H), 3.89~3.95 (m, 1H), 2.96~3.08 (m, 1H), 2.58~2.65 (m, 1H); ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 162.7, 160.3, 133.2 ($J_{C-F} = 8.0$ Hz), 132.8, 132.6, 129.8 ($J_{C-F} = 3.0$ Hz), 127.8, 126.8, 126.1, 125.1, 85.6, 57.2, 26.8; HRMS, m/Z : [C₁₅H₁₃FOS+H]⁺理论值 261.0749, 测试值 261.0745。

1-(4-氯苯硫基)异色满(III i): 浅绿色液体, 118.7 mg, 产率为 86% (文献值: 77%^[9], 76%^[10]); ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 7.42~7.45 (m, 2H), 7.20~7.26 (m, 3H), 7.11~7.14 (m, 2H), 7.02~7.05 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.38~4.47 (m, 1H), 3.88~3.94 (m, 1H), 2.96~3.07 (m, 1H), 2.57~2.64 (m, 1H); ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 134.5, 133.9, 133.5, 133.3, 132.7, 129.0, 128.9, 127.9, 127.1, 126.1, 86.1, 58.3, 27.7; HRMS, m/Z : [C₁₅H₁₃ClOS+H]⁺理论值 277.0454, 测试值 277.0458。

1-(4-溴苯硫基)异色满(III j): 浅棕色液体, 130.8 mg, 产率为 82%; ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 7.34~7.39 (m, 4H), 7.23~7.25 (m, 1H), 7.09~7.15 (m, 2H), 7.02~7.04 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.38~4.45 (m, 1H), 3.87~3.93 (m, 1H), 2.97~3.05 (m, 1H), 2.57~2.62 (m, 1H); ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 134.2, 132.8, 132.4, 131.7, 130.9, 127.8, 126.9, 125.1, 120.2, 85.9, 57.3, 26.7; HRMS, m/Z : [C₁₅H₁₃BrOS+H]⁺理论值 320.9949, 测试值 320.9946。

1-(3-溴苯硫基)异色满(III k): 浅绿色液体, 124.4 mg, 产率为 78%; ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 7.67 (s, 1H), 7.39~7.42 (m, 1H), 7.21~7.30 (m, 2H), 7.08~7.12 (m, 3H), 7.01~7.06 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.35~4.45 (m, 1H), 3.88~3.94 (m, 1H), 2.94~3.06 (m, 1H), 2.55~2.62 (m, 3H); ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 138.6, 134.0, 133.3, 133.2, 130.2, 130.0, 129.3, 128.9, 128.0, 127.2, 126.2, 122.8, 85.8, 58.4, 27.7; HRMS, m/Z : [C₁₅H₁₃BrOS+H]⁺理论值 320.9949, 测试值 320.9948。

1,3-二(4-甲基苯硫基)异苯并呋喃(III l): 无色液体, 156.5 mg, 产率为 86%; ¹HNMR (400 MHz,

CDCl₃), δ: 7.30~7.36 (m, 8H), 7.03~7.06 (m, 4H), 6.57 (s, 2H), 2.30 (m, 6H); ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ: 138.5, 137.9, 133.1, 132.7, 129.5, 128.8, 122.6, 91.8, 58.5, 21.2, 18.5; HRMS, m/z: [C₂₂H₂₀OS₂+H]⁺理论值 365.1034, 测试值 365.1037。

1.2.2 计算方法

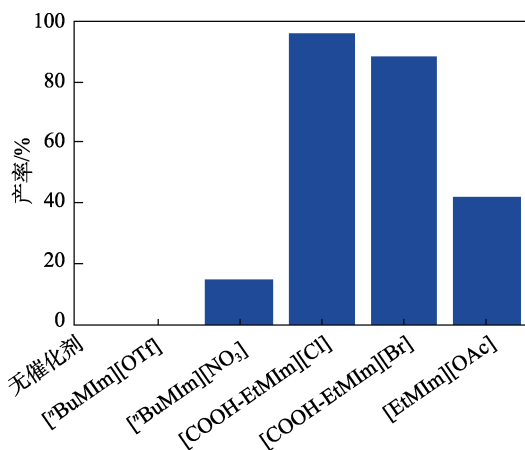
DFT 计算: 利用 Gaussian 09 软件的 M06-2X/def2-TZVP 程序, 根据密度泛函理论 (DFT) 对反应物与离子液体之间的氢键键长进行计算。选用 SMD-GILGGA-PBE 交换关联函数, DND 基组。

2 结果与讨论

2.1 反应条件优化

2.1.1 离子液体种类对产物 III a 产率的影响

以异色满 (I a) 与 4-甲基苯硫酚 (II a) 之间的脱氢偶联为模板反应, 考察离子液体种类对产物 III a 产率的影响, 结果见图 1。由图 1 可知, 无催化剂时, 模板反应不发生。与其他离子液体相比, [tBuMIm][OTf] 由于丁基阻碍了与底物的接触, 模板反应不发生。[COOH-EtMIm][Br] 与 [COOH-EtMIm][Cl] 阴阳离子均通过氢键活化异色满与苯硫酚, 促使反应进行。由于 [COOH-EtMIm][Cl] 形成的氢键较强, 催化性能优于 [COOH-EtMIm][Br]。[EtMIm][OAc] 由于阳离子与底物的弱氢键作用, 催化活性低于 [COOH-EtMIm][Br] 和 [COOH-EtMIm][Cl]。因此, 选择 [COOH-EtMIm][Cl] 为模板反应适宜的离子液体。



反应条件: 4-甲基苯硫酚 (62 mg, 0.5 mmol)、异色满 (134 mg, 1.0 mmol)、离子液体 (95 mg, 0.5 mmol)、O₂ (0.10 MPa), 120 °C, 12 h

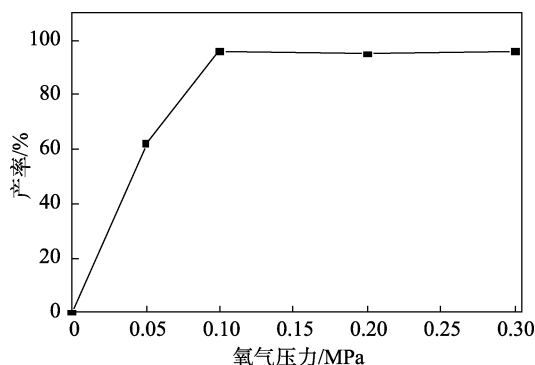
图 1 离子液体种类对 III a 产率的影响

Fig. 1 Effect of ILs species on product III a yield

2.1.2 O₂ 压力对产物 III a 产率的影响

考察了 O₂ 压力对 III a 产率的影响, 结果如图 2 所示。从图 2 可见, 无 O₂ 时, 模板反应不发生。随着 O₂ 压力的增加, III a 产率增加。由于已有足够浓

度的 O₂ 与底物发生反应, 当 O₂ 压力高于 0.10 MPa, III a 产率变化不明显。综上所述, 选择 0.10 MPa 为反应合适的 O₂ 压力。



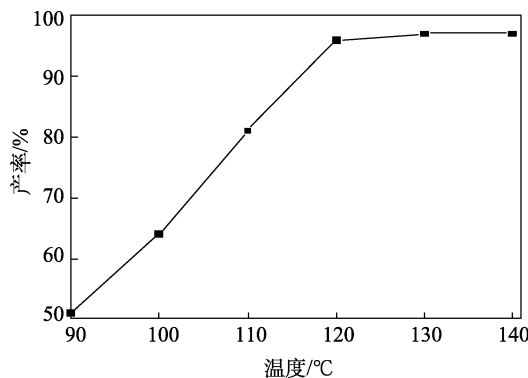
反应条件: 4-甲基苯硫酚 (62 mg, 0.5 mmol), 异色满 (134 mg, 1.0 mmol), [COOH-EtMIm][Cl] (95 mg, 0.5 mmol), 120 °C, 12 h

图 2 O₂ 压力对产物 III a 产率的影响

Fig. 2 Effect of O₂ pressure on product III a yield

2.1.3 反应温度对产物 III a 产率的影响

考察了反应温度对 III a 产率的影响, 结果如图 3 所示。从图 3 可见, 当温度低于 120 °C 时, 温度升高, III a 产率随之增加; 由于温度为 120 °C 时, 反应很容易达到所需活化能, 使反应趋于平衡。因此, 当温度高于 120 °C 后, III a 产率变化不明显。综上所述, 从安全和减少能耗角度考虑, 选择 120 °C 为反应合适的温度。



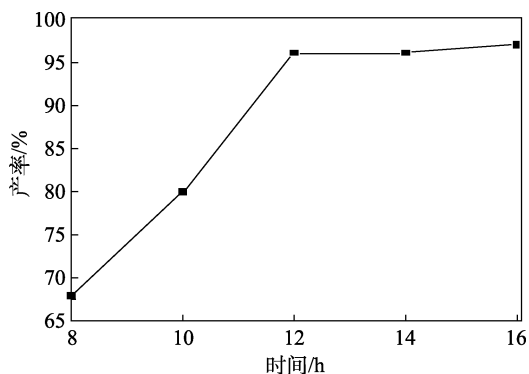
反应条件: 4-甲基苯硫酚 (62 mg, 0.5 mmol)、异色满 (134 mg, 1.0 mmol)、[COOH-EtMIm][Cl] (95 mg, 0.5 mmol)、O₂ (0.10 MPa)、12 h

图 3 反应温度对 III a 产率的影响

Fig. 3 Effect of temperature on product III a yield

2.1.4 反应时间对产物 III a 产率的影响

考察了反应时间对 III a 产率的影响, 结果如图 4 所示。从图 4 可见, 反应时间低于 12 h 时, III a 产率随反应时间的延长而升高; 当反应时间为 12 h 时, 反应在热力学上已处于平衡态。因此, 当反应时间大于 12 h 时, III a 产率基本不变, 故选择 12 h 为合适的反应时间。



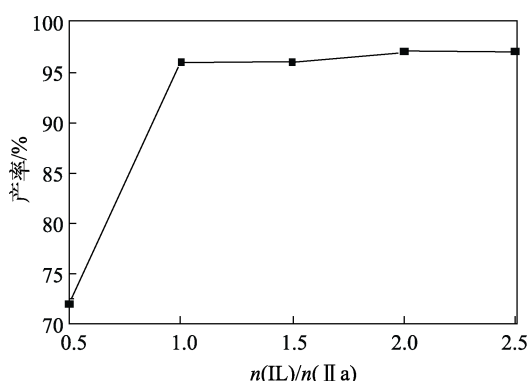
反应条件: 4-甲基苯硫酚 (62 mg, 0.5 mmol)、异色满 (134 mg, 1.0 mmol)、[COOH-EtMIm][Cl] (95 mg, 0.5 mmol)、O₂ (0.10 MPa)、120 °C

图 4 反应时间对 III a 产率的影响

Fig. 4 Effect of time on product III a yield

2.1.5 离子液体用量对产物 III a 产率的影响

考察了离子液体用量对 III a 产率的影响, 结果如图 5 所示。从图 5 可得, III a 产率随离子液体用量的增加而增加; 但 $n(\text{IL})/n(\text{II a}) > 1.0$ 后, III a 产率变化不明显。因此, 选择 [COOH-EtMIm][Cl]/4-甲基苯硫酚物质的量比为 1 : 1。



反应条件: 4-甲基苯硫酚 (62 mg, 0.5 mmol)、异色满 (134 mg, 1.0 mmol)、O₂ (0.10 MPa)、120 °C

图 5 离子液体用量对 III a 产率的影响

Fig. 5 Amount of ionic liquid on product III a yield

2.1.6 底物配比对产物 III a 产率的影响

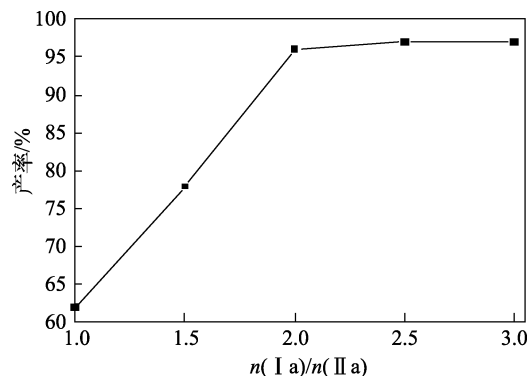
考察了底物配比对 III a 产率的影响, 结果如图 6 所示。从图 6 可见, III a 产率随 $n(\text{I a})/n(\text{II a})$ 的增加而升高; 但 $n(\text{I a})/n(\text{II a}) > 2.0$ 后, III a 产率变化不明显。因此, 选择 $n(\text{I a})/n(\text{II a}) = 2$ 为底物配比。

综上所述, 模板反应合适条件为: 4-甲基苯硫酚 (62 mg, 0.5 mmol)、异色满 (134 mg, 1.0 mmol)、[COOH-EtMIm][Cl] (95 mg, 0.5 mmol)、O₂ (0.10 MPa)、120 °C、12 h。

2.2 产物 III a 的克级规模制备

在上述合适的反应条件下, 将 2.68 g (20.0

mmol) 异色满与 1.24 g (10.0 mmol) 4-甲基苯硫酚进行氧化脱氢偶联反应, 得到产率为 85% (此为 3 次产率平均值, 产率分别为 86%、84% 和 85%) 的 1-(4-甲基苯硫基)异色满, 共计 2.18 g。



反应条件: 4-甲基苯硫酚 (62 mg, 0.5 mmol)、[COOH-EtMIm][Cl] (95 mg, 0.5 mmol)、O₂ (0.10 MPa)、120 °C、12 h

图 6 反应物配比对 III a 产率的影响

Fig. 6 Effect of reactant ratio on product III a yield

2.3 反应历程推测

为探索模板反应机理, 进行了控制实验和 DFT 计算研究, 结果见图 7、8。由图 7 可知, 在 N₂ 与 120 °C 条件下, [COOH-EtMIm][Cl] (95 mg, 0.5 mmol) 与异色满 (134 mg, 1.0 mmol) 进行 12 h 的氯化反应。结果表明, 无目标产物生成, 说明 2-氯代异色满不是反应中间体。

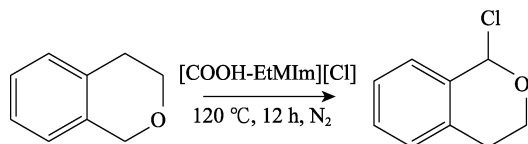
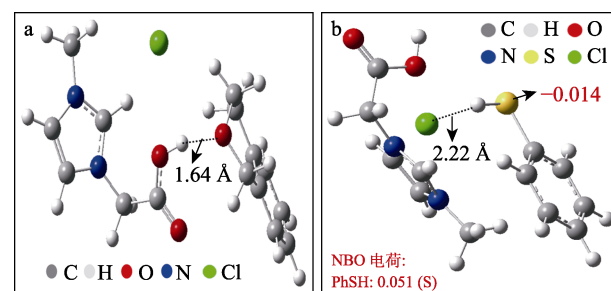


图 7 控制实验

Fig. 7 Control experiment

DFT 计算证明, 离子液体中羧基氢与异色满氧原子之间存在较强的氢键^[16](键长为 1.64 Å, 1 Å=0.1 nm, 下同, 图 8a)。



a—羧基氢与异色满氧原子之间氢键键长; b—阴离子氯与苯硫酚 (PhSH) 巯基氢之间氢键键长

图 8 催化剂与反应物之间氢键键长

Fig. 8 Length of hydrogen bond of catalyst and reactant

因此, 推测离子液体通过氢键活化异色满苄位氢。DFT 计算还证明, 离子液体中 Cl⁻与苯硫酚的巯基氢之间存在氢键^[19] (键长为 2.22 Å, 图 8b); 并且由于氢键的影响, 苯硫酚的硫原子自然键轨道 (NBO) 电荷由 0.051 变为-0.014 (图 8b), 增加了硫原子的反应性。

综上所述, [COOH-EtMIm][Cl]/O₂ 体系催化异色满与苯硫酚之间脱氢偶联反应的可能机理见图 9。

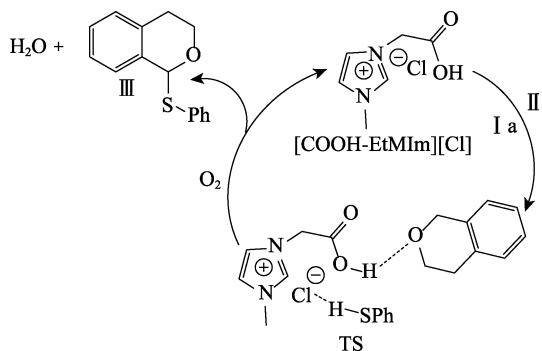


图 9 可能的反应机理示意图
Fig. 9 Proposed reaction mechanism

由图 9 可知, [COOH-EtMIm][Cl] 的反应机理为通过离子液体中的阴阳离子分别活化苯硫酚与异色满。通过 Cl⁻活化苯硫酚, 羧基氢活化异色满, 转化为过渡态 (TS); 随后, 在 O₂ 作用下, TS 迅速脱氢转化为目标产物和水, 离子液体进入下一个催化循环。

2.4 反应底物普适性

在最佳反应条件下, 对模型反应的底物普适性进行了研究, 结果见表 1。

表 1 底物拓展实验结果

Table 1 Results of substrate scope experiments

序号	产物	产率/%
1	1-(4-甲基苯硫基)异色满 (III a)	96
2	1-(3-甲基苯硫基)异色满 (III b)	77
3	1-(2-甲基苯硫基)异色满 (III c)	52
4	1-(2,4-二甲基苯硫基)异色满 (III d)	68
5	1-(4-乙基苯硫基)异色满 (III e)	93
6	1-(4-叔丁基苯硫基)异色满 (III f)	89
7	1-(苯硫基)异色满 (III g)	87
8	1-(4-氟苯硫基)异色满 (III h)	85
9	1-(4-氯苯硫基)异色满 (III i)	86
10	1-(4-溴苯硫基)异色满 (III j)	82
11	1-(3-溴苯硫基)异色满 (III k)	78
12	1,3-二(4-甲基苯硫基)异苯并呋喃 (III l)	86

注: 反应条件: 取代苯硫酚 (62 mg, 0.5 mmol), 异色满 (134 mg, 1.0 mmol), [COOH-EtMIm][Cl] (95 mg, 0.5 mmol), O₂ (0.10 MPa), 120 °C, 12 h。

如表 1 所示, 取代苯硫酚均可与异色满发生反

应, 得到相应的目标产物。由于空间位阻效应, 对甲基苯硫酚、间甲基苯硫酚和邻甲基苯硫酚反应活性依次降低, 产物 III a、III b 和 III c 产率分别为 96%、77%、52% (序号 1~3)。给电子基团取代苯硫酚 (序号 1、5、6) 与异色满反应活性高于吸电子基团取代苯硫酚 (序号 8~11)。在最佳反应条件下, 卤代 (氟、氯、溴) 苯硫酚均能与异色满发生反应生成相应产物 (序号 8~11)。此外, 在最优条件下, 1.0 mmol 的 1,3-二氢异苯并呋喃 (n=0) 可与 0.5 mmol 的对甲苯硫酚发生氧化脱氢偶联反应 (序号 12)。

2.5 催化剂循环使用性

由于离子液体与反应液处于两相, [COOH-EtMIm][Cl] 易于分离出来。反应完毕后, 用乙醚萃取反应液 3 次, 分离出来的离子液体于 60 °C 真空干燥 48 h 后, 投入下次使用。在最佳反应条件下, 对催化剂的重复利用性进行了考察, 结果见图 10。如图 10 所示, 在 [COOH-EtMIm][Cl] 催化下, 4 次实验 1-(4-甲基苯硫基)异色满产率分别为 96%、95%、96% 和 94%, 表明催化剂可重复利用性良好。

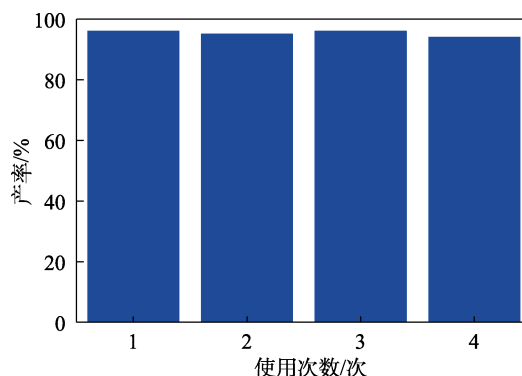


图 10 催化剂循环使用性
Fig. 10 Recycling test of catalyst

3 结论

在温和的条件下, [COOH-EtMIm][Cl]/O₂ 组合体系催化异色满与苯硫酚发生氧化脱氢偶联反应。经离子液体种类、O₂ 压力、温度、反应时间的筛选, 确定反应适宜条件为: 4-甲基苯硫酚 (62 mg, 0.5 mmol), 异色满 (134 mg, 1.0 mmol), [COOH-EtMIm][Cl] (95 mg, 0.5 mmol), O₂ (0.10 MPa), 120 °C 下反应 12 h。在此条件下, 催化剂可使用 4 次而不失活, 实现了 1-(4-甲基苯硫基)异色满的克级制备和 12 种 1-(取代苯硫基)异色满的高效合成。基于控制实验和理论计算结果, 提出了 [COOH-EtMIm][Cl] 阴阳离子通过氢键分别活化苯硫酚与异色满, 经 O₂ 氧化, 脱氢反应得到 1-(取代苯硫基)异色满的机理。该法可为 1-(4-甲基苯硫基)异色满的高效绿色合成提供理论依据, 具有广阔的工业应用前景。

参考文献:

- [1] BECK T N, LLOYD D, KUSKOVSKY R, *et al.* Non-transpeptidase binding arylthioether β -lactams active against mycobacterium tuberculosis and moraxella catarrhalis[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2015, 23(3): 632-647.
- [2] LI G L, NIEVES-QUINONES Y, ZHANG H, *et al.* Transition-metal-free formal cross-coupling of aryl methyl sulfoxides and alcohols *via* nucleophilic activation of C—S bond[J]. *Nature Communications*, 2020, 11: 2890.
- [3] SINGH M, JAMRA R, PAUL A K, *et al.* KI-assisted sulfur activation/insertion/denitration strategy towards dual C—S bond formation for one-pot synthesis of β -carboline-tethered 2-acylbenzothiophenes[J]. *Asian Journal of Organic Chemistry*, 2022, 2(11): e202100653.
- [4] DENES F, PICHOWICZ M, POVIE G, *et al.* Thiyl radicals in organic synthesis[J]. *Chemical Reviews*, 2014, 114(5): 2587-2693.
- [5] GE X, SONG W L, CHEN X Z, *et al.* Tandem micellar catalysis and cloud point extraction process for C—S coupling reaction in water [J]. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 2021, 616: 126263.
- [6] ZHAO F, TAN Q, WANG D H, *et al.* Efficient C—S bond formation by direct functionalization of C(sp³)—H bond adjacent to heteroatoms under metal-free conditions[J]. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 2019, 361(17): 4075-4081.
- [7] XIANG S K, ZHANG B, ZHANG L H, *et al.* Iron-mediated cross dehydrogenative coupling (CDC) of terminal alkynes with benzylic ethers and alkanes[J]. *Science China Chemistry*, 2012, 55(1): 50-54.
- [8] KANG X, YAN R L, YU G Q, *et al.* Iodine-mediated thiolation of substituted naphthols/naphthylamines and arylsulfonyl hydrazides *via* C(sp²)—H bond functionalization[J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 2014, 79(21): 10605-10610.
- [9] CAI C, FENG J, LU G P, *et al.* Facile approach for C(sp³)—H bond thioetherification of isochroman[J]. *Synlett*, 2015, 26: 915-920.
- [10] YAN D (鄢东), TONG M L (童孟良). Metal-free thiolation of C(sp³)—S bond adjacent to an oxygen atom[J]. *Chemical Journal of Chinese Universities (高等学校化学学报)*, 2016, 37(2): 269-273.
- [11] UCHIKURA T, HARA Y, TSUBONO K, *et al.* Visible-light-driven C—S bond formation based on electron donor-acceptor excitation and hydrogen atom transfer combined system[J]. *ACS Organic & Inorganic Au*, 2021, 1(1): 23-28.
- [12] TANG S, BAKER G A, ZHAO H. Critical ether- and alcohol-functionalized task-specific ionic liquids: Attractive properties and applications[J]. *Chemical Society Reviews*, 2012, 41(10): 4030-4066.
- [13] DAI C N, ZHANG J, HUANG C P, *et al.* Ionic liquids in selective oxidation: Catalysts and solvents[J]. *Chemical Reviews*, 2017, 117(10): 6929-6983.
- [14] WANG L Y, XU Y L, JIANG S G, *et al.* Imidazolium based ionic liquids affecting functional groups and oxidation properties of bituminous coal[J]. *Safety Science*, 2012, 50(7): 1528-1534.
- [15] ANSARI I A, GREE R. TEMPO-catalyzed aerobic oxidation of alcohols to aldehydes and ketones in ionic liquid [bmim][PF₆][J]. *Organic Letters*, 2002, 4(9): 1507-1509.
- [16] WANG H, ZHAO Y F, ZHANG F T, *et al.* Hydrogen-bond donor and acceptor cooperative catalysis strategy for cyclic dehydration of diols to access *O*-heterocycles[J]. *Science Advances*, 2021, 7(22): eabg0396.
- [17] WANG H, ZHAO Y F, ZHANG F T, *et al.* Hydrogen-bonding catalyzed ring-closing C—O/C—O metathesis of aliphatic ethers over ionic liquid under metal-free conditions[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2020, 59(29): 11850-11855.
- [18] WU F T, ZHAO Y F, WANG Y P, *et al.* Hydrogen-bonding and acid cooperative catalysis for benzylation of arenes with benzyl alcohols over ionic liquids[J]. *Green Chemistry*, 2022, 24(8): 3137-3142.
- [19] GHICHI N, DJEDOUDEL D, HANNACHI D, *et al.* The crystal structure, hirshfeld surface interactions, optical/nonlinear optical properties and evaluation of the antioxidant activity of 8-(3-chloropropanamido)quinolin-1-ium chloride: Experimental and theoretical studies[J]. *Journal of Molecular Structure*, 2023, 1271:134014.

(上接第 126 页)

参考文献:

- [1] YING G G, WILLIAMS B, KOOKANA R. Environmental fate of alkylphenols and alkylphenol ethoxylates—A review[J]. *Environment International*, 2002, 28(3): 215-226.
- [2] ANSTETT R, MUNGER P, RUBINFELD J. Straight-chain alkylbenzenes: Structure and performance property relations III. Light-duty dishwashing formulations[J]. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 1966, 43(1): 25-28.
- [3] JIMENEZ-DIAZ I, BALLESTEROS O, ZAFRA-GOMEZ A, *et al.* New sample treatment for the determination of alkylphenols and alkylphenol ethoxylates in agricultural soils[J]. *Chemosphere*, 2010, 80(3): 248-255.
- [4] PEI H, ZHENG J, ZHANG G, *et al.* Combination of nano-bentonite stabilized foam and ultra-low IFT surfactant additives assisted steam injection to enhanced heavy oil recovery[J]. *Journal of Molecular Liquids*, 2022, 368(15): 120647.
- [5] CHEN G, CHENG C, ZHANG J, *et al.* Synergistic effect of surfactant and alkali on the treatment of oil sludge[J]. *Journal of Petroleum Science and Engineering*, 2019, 183: 106420.
- [6] YING G G. Fate, behavior and effects of surfactants and their degradation products in the environment[J]. *Environment International*, 2006, 32(3): 417-431.
- [7] CHEN Z X, DENG S P, LI X K. Micellization and synergistic interaction of binary surfactant mixtures based on sodium nonylphenol polyoxyethylene ether sulfate[J]. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2008, 318(2): 389-396.
- [8] LI G Z (李高占), LIU X C (刘晓臣), NIU J P (牛金平). Preparation and properties of sodium oleyl alcohol polyoxyethylene ether sulfonate/sulfate[J]. *Applied Chemical Industry (应用化工)*, 2022, 51(4): 987-992.
- [9] LI P H, CAO S T, HUO Y Q, *et al.* Synthesis and properties of sodium isotridecyl polyoxyethylene ether sulfate with different ethylene oxide addition numbers[J]. *Journal of Dispersion Science and Technology*, 2022: 2151462.
- [10] RAYBURN L R. Alkyl cyclohexanol alkoxyates and method for making same: WO9911594A1[P]. 1999-03-22.
- [11] JINGSHANG J S (井上佳尚), DUBU G J (渡部恭吉), XIAOYE G Z (小野恭子), *et al.* Alkylcyclohexanol olefinylated oxygenation adduct and preparation method thereof: CN1237579 [P]. 1999-12-08.
- [12] LIU J, REN C, XIA Y, *et al.* Nonylcyclohexanol ethoxylates, a green alternative of nonylphenol ethoxylate, on the interfacial physicochemical properties aspects[J]. *Journal of Surfactants and Detergents*, 2022, 25(1): 17-26.
- [13] HU X Y (胡学一), HU Y T (胡益涛), FANG Y (方云), *et al.* Quantitative analysis of residual nonylcyclohexanol in nonylcyclohexanol polyoxyethylene ethers by normal phase high performance liquid chromatography[J]. *Chinese Journal of Applied Chemistry (应用化学)*, 2020, 37(7): 816-822.
- [14] REN C L (任琮琳), MENG X Y (孟新宇), HU Y T (胡益涛), *et al.* Study of the properties of nonylcyclohexanol polyoxyethylene ether[J]. *China Surfactant Detergent and Cosmetics (日用化学工业)*, 2019, 49(4): 209-213.
- [15] WEIBULL B, NYCANDER B. The distribution of compounds formed in the reaction between ethylene oxide and water, ethanol, ethylene glycol, or ethylene glycol monoethyl ether[J]. *Acta Chemica Scandinavica*, 1954, 8(5): 847-858.
- [16] TOKIWA F. Solubilization behavior of sodium dodecylpolyoxyethylene sulfates in relation to their polyoxyethylene chain lengths[J]. *The Journal of Physical Chemistry*, 1968, 72(4): 1214-1217.
- [17] JIN Z, XU Z, GONG Q, *et al.* Synthesis and properties of anionic surfactants containing oxyethylene group or/and branched tail[J]. *Journal of Dispersion Science and Technology*, 2011, 32(6): 898-902.
- [18] REN X D, LI P, LI J B, *et al.* Effect of oxyethylene groups of fatty alcohol polyoxyethylene ether sodium sulfates on equilibrium and dynamic surface tension in relation to wetting properties[J]. *Tenside Surfactants Detergents*, 2021, 58(5): 394-400.
- [19] ZHAO H, HE C, ZHOU Y, *et al.* Study on foaming properties of *N*-acyl amino acid surfactants: Sodium *N*-acyl glycinate and sodium *N*-acyl phenylalaninate[J]. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 2019, 567: 240-248.