

机械力促进的硫醚选择性氧化制备亚砜/砜

王金龙, 范吉霞, 刘祈星*, 周海峰*

(三峡大学 生物与制药学院 天然产物研究与利用湖北省重点实验室 绿色制药技术与工艺研究中心, 湖北宜昌 443002)

摘要: 以过硫酸氢钾复合盐 (Oxone) 为氧化剂, 在室温、无溶剂球磨条件下, 考察了二苯硫醚选择性氧化制备亚砜或砜的反应条件, 并考察了底物的普适性。结果表明, 在氧化剂 Oxone 用量 1.0~4.0 mmol、160 个氧化锆球(其中,直径为 10、8、5 mm 氧化锆球的数量比分别为 20 : 40 : 100)、球磨时间 5~50 min 和转速 400 r/min 的条件下, 硫醚类化合物实现了系列亚砜或砜类化合物的高选择性制备(收率 90%~99%), 产物通过 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 进行了确认。该法具有选择性好、收率高、底物适用范围广等优点。

关键词: 机械化学; 研磨法; 砜; 亚砜; 选择性氧化; 硫醚

中图分类号: TQ227.2 文献标识码: A 文章编号: 1003-5214 (2024) 11-2546-07

Sulfoxide/sulfone preparation from selective oxidation of thioether promoted by mechanical forces

WANG Jinlong, FAN Jixia, LIU Qixing*, ZHOU Haifeng*

(Research Center of Green Pharmaceutical Technology and Process, Hubei Key Laboratory of Natural Products Research and Development, College of Biological and Pharmaceutical Sciences, China Three Gorges University, Yichang 443002, Hubei, China)

Abstract: The reaction conditions for selective oxidation of diphenylene sulfide to sulfoxide or sulfone using potassium bisulfate complex salt (Oxone) as oxidant was investigated at room temperature under solvent-free ball milling conditions, followed by analysis on the universality of the substrate. The results showed that under the conditions of 1.0 to 4.0 mmol Oxone, 160 zirconia balls (the number ratio of 10, 8 and 5 mm zirconia balls was 20 : 40 : 100), 5~50 min milling time and 400 r/min rotation speed, highly selective oxidation of thioether compounds to a series of sulfoxides or sulfones was achieved (yields 90%~99%), with the products confirmed by ^1H NMR and ^{13}C NMR. This method exhibited the advantages of good selectivity, high yield and wide application range of substrates.

Key words: mechanochemistry; grinding method; sulfones; sulfoxides; selective oxidation; sulfides

亚砜 (—SO—) 和砜 (—SO₂—) 类化合物是重要的有机硫化物, 广泛存在于药物和天然产物等结构中, 如莫达非尼^[1]、奥美拉唑^[2]、舒巴坦、瑞米吉仑、比卡鲁胺、多佐胺、依来曲普坦、替硝唑、维莫德吉等均含有砜或亚砜基团^[3-4]。因此, 该类化合物的制备一直备受关注。

硫醚类化合物的氧化是制备亚砜和砜类化合物

最直接的方法, 主要分为以下 3 类: (1) 传统催化氧化^[5-9], 以 H₂O₂、间氯过氧苯甲酸、O₂、KMnO₄、过硫酸氢钾复合盐 (Oxone)、三氯异氰尿酸等为氧化剂, 该法反应时间长、危险性大、选择性较差; (2) 光催化氧化^[10-13], 通常使用光催化氧化催化剂, 不适合规模化制备; (3) 电催化氧化^[14-16], 需要使用价格昂贵的金属电极, 限制了该反应的应用。

收稿日期: 2023-12-10; 定用日期: 2024-01-02; DOI: 10.13550/j.jxhg.20231059

基金项目: 国家自然科学基金项目 (22278244)

作者简介: 王金龙 (1999—), 男, 硕士生, E-mail: 63930332@qq.com. 联系人: 刘祈星 (1986—), 男, 副教授, E-mail: qixingliu86@163.com; 周海峰 (1979—), 男, 教授, E-mail: zhouhf@ctgu.edu.cn.

机械化学是研究物质在受到机械力作用时, 发生一系列物理化学性质变化的一门新兴交叉学科。近年来, 机械力促进的无溶剂研磨反应备受关注^[17], 该法不仅可减少有机溶剂的使用, 还在一定程度上增大接触面积、减少反应时间、提高反应效率, 降低生产成本, 符合“绿色化学”理念^[18]。机械力促进的化学反应已成功应用于 Suzuki 反应^[19]、Heck 反应^[20]、Sonogashira 反应、交叉脱氢偶联^[21]或自由基反应^[22]等, 其研究方兴未艾。机械化学应用于硫醚的氧化有少量报道, 2012 年, CRAVOTTO 等^[23]使用 Oxone 在研磨下仅得到了相应的砜产物, 研磨时间长, 且未见选择性合成亚砜产物; 此外, 也有在研磨条件下使用 H₂O₂ 对硫醚进行氧化的报道^[24], 但反应转化率低、选择性差, 仅能得到亚砜和砜的混合物。

本文拟考察一种机械力促进的硫醚氧化方法, 以价格低廉的 Oxone 为氧化剂, 在室温、无溶剂条件下, 通过调控氧化剂的用量和反应时间, 以及氧化锆球的直径与数量, 高选择性地制备系列亚砜或砜类化合物。

1 实验部分

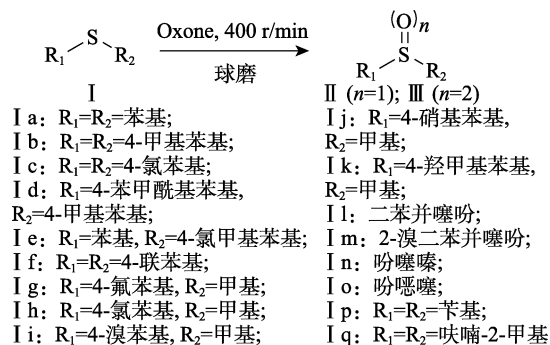
1.1 试剂与仪器

甲醇 (AR)、二苯硫醚 (I a, 质量分数 98%)、4,4'-二甲基二苯硫醚 (质量分数 98%)、二喹啉硫醚 (质量分数 97%)、4,4'-二氯二苯硫醚 (质量分数 99%)、4,4'-二苯基二苯硫醚 (质量分数 98%)、4-氟茴香硫醚 (质量分数 98%)、4-溴茴香硫醚 (质量分数 97%)、4-甲硫基苯甲醇 (质量分数 98%)、二苯并噻吩 (质量分数 96%)、2-溴二苯并噻吩 (质量分数 98%)、阿拉丁试剂 (上海) 有限公司; 二苄基硫醚 (质量分数 98%)、苯噻嗪 (质量分数 97%)、过氧硫酸氢钾复合盐 (质量分数 97%), 上海麦克林生化科技股份有限公司; 4-苯甲酰基-4'-甲基-二苯硫醚 (质量分数 98%)、4-苯硫基氯苄 (质量分数 98%)、10H-吩噻嗪 (质量分数 99%), 上海毕得医药科技股份有限公司; 4-氯茴香硫醚 (质量分数 98%), 上海易恩化学技术有限公司; 4-硝基茴香硫醚 (质量分数 98%), 萨恩化学技术 (上海) 有限公司; 二氯甲烷、乙酸乙酯、石油醚、AR, 中国医药集团有限公司。

Avance III 400 MHz 核磁共振波谱仪, 瑞士 Bruker 公司; YXQM 行星式球磨机, 长沙米淇仪器设备有限公司; ZF-2 型三用紫外分析仪, 上海市安亭科学仪器厂。

1.2 方法

球磨氧化法合成亚砜和砜的反应路线如下:



以二苯亚砜 (II a) 合成为例: 向行星式球磨机球磨罐中依次加入 160 个氧化锆球 (其中, 直径为 10、8、5 mm 氧化锆球的数量比分别为 20 : 40 : 100)、I a 186.0 mg (1.0 mmol)、Oxone 614.8 mg (1.0 mmol, 以分子式 H₃K₅O₁₈S₄ 计, 下同), 密封球磨罐, 置于反应器中, 25 °C 下 400 r/min 反应 5 min, 使用薄层色谱法 (TLC) 监测反应进程 [以 V(乙酸乙酯) : V(石油醚)=5 : 1 为展开剂]。反应结束后, 用 3 mL 饱和食盐水洗 3 次, 过滤后得到目标产物粗品, 通过柱层析纯化 [以 V(乙酸乙酯) : V(石油醚)=10 : 1 为展开剂] 分离, 得到目标产物 II a。

以二苯砜 (III a) 合成为例: 向行星式球磨机球磨罐中依次加入 160 个氧化锆球 (其中, 直径为 10、8、5 mm 氧化锆球的数量比分别为 20 : 40 : 100)、原料 I a 186.0 mg (1.0 mmol)、Oxone 1844.4 mg (3.0 mmol), 密封球磨罐, 置于反应器中, 25 °C 下 400 r/min 反应 20 min, 以 V(乙酸乙酯) : V(石油醚)=5 : 1 为展开剂监测反应进程。反应结束后, 用 3 mL 饱和食盐水洗 3 次, 过滤后得到目标产物粗品, 通过柱层析纯化 [以 V(乙酸乙酯) : V(石油醚)=10 : 1 为展开剂], 得到目标产物 III a。

其余化合物的制备方法同上, 只需对 Oxone 物质的量及反应时间根据具体反应进行微调, 目标化合物亚砜 (II) 和砜 (III) 的 NMR 谱图数据如下:

二苯亚砜 (II a), 白色固体, 收率为 95%, 熔点: 72~73 °C (文献值^[25]: 73~75 °C)。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ: 7.66~7.62 (m, 4H), 7.47~7.40 (m, 6H); ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ: 145.42, 130.97, 129.17, 124.59。

二苯砜 (III a), 白色固体, 收率为 99%, 熔点: 117~118 °C (文献值^[26]: 116~118 °C)。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ: 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 7.60~7.50 (m, 6H); ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ: 141.57, 133.21, 129.29, 127.66。

4,4'-二甲苯亚砜 (II b), 白色固体, 收率为 95%, 熔点: 92~94 °C (文献值^[27]: 93~94 °C)。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ: 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 2.36 (s, 6H); ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ: 142.67, 141.42, 129.97, 124.95, 21.40。

4,4'-二甲苯砜 (III b), 白色固体, 收率为 99%, 熔点: 144~145 °C (文献值^[28]: 159~160 °C)。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 2.34 (s, 6H); ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 143.98, 139.01, 129.87, 127.49, 21.52。

4,4'-二氯二苯亚砜 (II c), 白色固体, 收率为 95%, 熔点: 136~138 °C (文献值^[29]: 137~138 °C)。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 4H); ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 140.18, 139.71, 129.77, 129.13。

4,4'-二氯二苯砜 (III c), 灰白色固体, 收率为 99%, 熔点: 148~149 °C (文献值^[30]: 148.8 °C)。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 7.45 (d, J = 12.0 Hz, 4H); ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 143.79, 137.60, 129.77, 126.03。

4-苯甲酰基-4'-甲基-二苯亚砜 (II d), 白色固体, 收率为 92%, 熔点: 50~52 °C (文献值^[31]: 50~52 °C)。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.77~7.74 (m, 4H), 7.62~7.57 (m, 3H), 7.49~7.46 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H); ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 195.56, 150.12, 142.25, 141.86, 139.61, 136.83, 132.94, 130.66, 130.27, 130.03, 128.47, 125.12, 124.33, 21.47。

4-苯甲酰基-4'-甲基-二苯砜 (III d), 白色固体, 收率为 99%, 熔点: 203~204 °C (文献值^[32]: 195~197 °C)。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.66~7.62 (m, 1H), 7.53~7.49 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H); ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 195.22, 145.11, 144.77, 141.52, 137.87, 136.42, 133.28, 130.46, 130.13, 130.11, 128.58, 127.96, 127.49, 21.65。

1-氯甲基-4-苯基亚砜基苯 (II e), 白色黏稠液体, 收率为 98%。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 7.63~7.59 (m, 4H), 7.43~7.35 (m, 5H), 4.50 (s, 2H); ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 145.73, 145.33, 140.46, 131.25, 129.48, 129.43, 125.03, 124.69, 45.23。

1-氯甲基-4-苯基砜基苯 (III e), 灰白色固体, 收率为 98%, 熔点: 46~47 °C (文献值^[33]: 46~47 °C)。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 7.96~7.93 (m, 4H), 7.59~7.48 (m, 5H), 4.58 (s, 2H); ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 142.82, 141.47, 141.29, 133.40, 129.40, 129.38, 128.12, 127.68, 44.83。

4,4'-二联苯亚砜 (II f), 白色固体, 收率为 99%, 熔点: 154~155 °C (文献值^[34]: 155~157 °C)。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 7.80~7.78 (m, 4H), 7.73~7.71 (m, 4H), 7.61~7.58 (m, 4H), 7.49~7.41 (m, 6H); ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 144.29, 144.19, 139.72, 128.98, 128.16, 128.13, 127.26, 125.38。

4,4'-二联苯砜 (III f), 白色固体, 收率为 99%, 熔点: 213~214 °C (文献值^[35]: 213~216 °C)。¹HNMR

(400 MHz, CDCl₃), δ : 8.10~8.07 (m, 4H), 7.76~7.73 (m, 4H), 7.61~7.58 (m, 4H), 7.51~7.43 (m, 6H); ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 146.19, 140.28, 139.16, 129.09, 128.63, 128.22, 128.00, 127.38。

对氟苯基甲基亚砜 (II g), 浅黄色液体, 收率为 98%。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 7.63~7.58 (m, 2H), 7.20~7.15 (m, 2H), 2.67 (s, 3H); ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 164.23 (d, J = 250.0 Hz), 141.06 (d, J = 3.0 Hz), 125.83 (d, J = 9.0 Hz), 116.63 (d, J = 22.0 Hz), 44.06。

对氟苯基甲基砜 (III g), 白色粉末, 收率为 99%, 熔点: 67~69 °C (文献值^[36]: 76~78 °C)。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 7.94~7.89 (m, 2H), 7.22~7.16 (m, 2H), 3.02 (s, 3H); ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 165.65, 136.63, 130.25, 116.62, 44.54。

对氯苯基甲基亚砜 (II h), 白色固体, 收率为 96%, 熔点: 44~45 °C (文献值^[25]: 43~45 °C)。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H); ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 144.16, 137.22, 129.64, 124.97, 44.01。

对氯苯基甲基砜 (III h), 淡黄色固体, 收率为 98%, 熔点: 81~83 °C (文献值^[37]: 89~92 °C)。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H); ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 140.10, 139.02, 129.61, 128.89, 44.36。

对溴苯基甲基亚砜 (II i), 白色固体, 收率为 99%, 熔点: 72~73 °C (文献值^[38]: 70~73 °C)。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H); ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 144.86, 132.55, 125.42, 125.14, 43.98。

对溴苯基甲基砜 (III i), 白色固体, 收率为 99%, 熔点: 100~101 °C (文献值^[39]: 102~104 °C)。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H); ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 139.52, 132.66, 128.97, 128.88, 44.44。

4-硝基苯基甲基亚砜 (II j), 白色固体, 收率为 98%, 熔点: 148~150 °C (文献值^[25]: 148~150 °C)。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 8.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.79 (s, 3H); ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 153.24, 149.45, 124.68, 124.47, 43.84。

4-硝基苯基甲基砜 (III j), 白色固体, 收率为 99%, 熔点: 102~104 °C (文献值^[40]: 102~104 °C)。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 8.44 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.17 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.14 (s, 3H); ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 150.85, 145.93, 128.99, 124.65, 44.28。

4-(甲基亚磺酰基)苯甲醇 (II k), 收率为 96%, 白色黏稠液体。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.06 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H); ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 144.83, 144.05, 127.62, 123.69,

64.27, 43.80。

4-甲砜基苯甲醇 (III k), 灰白色固体, 收率为 99%, 熔点: 82~84 °C (文献值^[41]: 83.5~84.0 °C)。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.40 (s, 1H), 3.00 (m, 3H); ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 147.79, 138.80, 127.31, 127.17, 63.74, 44.48。

二苯并噻吩-5-氧化物 (II l), 浅黄色固体, 收率为 90%, 熔点: 187~189 °C (文献值^[42]: 187.8~188.6 °C)。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 7.83~7.78 (m, 4H), 7.66~7.61 (m, 2H), 7.54~7.51 (m, 2H); ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 137.65, 133.92, 131.58, 130.37, 122.12, 121.63。

二苯并噻吩-5,5-二氧化物 (III l), 白色固体, 收率为 97%, 熔点: 229~231 °C (文献值^[37]: 240~242 °C)。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.63~7.59 (m, 2H), 7.53~7.49 (m, 2H); ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 145.07, 137.08, 132.58, 129.55, 127.52, 121.93。

2-溴二苯并噻吩-5-氧化物 (II m), 淡黄色粉末, 收率为 92%, 熔点: 164~168 °C (文献值^[43]: 170~172 °C)。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ : 7.46 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79~7.72 (m, 2H), 7.65~7.61 (m, 1H); ¹³CNMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ : 145.80, 144.35, 139.25, 135.84, 133.41, 132.82, 130.92, 129.81, 128.07, 127.22, 126.22, 123.73。

2-溴二苯并噻吩-5,5-二氧化物 (III m), 白色固体, 收率为 95%, 熔点: 266~268 °C (文献值^[44]: 266~267 °C)。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ : 8.54 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87~7.80 (m, 2H), 7.72~7.68 (m, 1H); ¹³CNMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ : 137.66, 136.41, 135.14, 134.07, 133.59, 132.10, 130.12, 128.87, 126.42, 124.27, 123.80, 122.56。

吩噻嗪-5-氧化物 (II n), 白色固体, 收率为 90%, 熔点: 200~202 °C (文献值^[45]: 200~201 °C)。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ : 10.96 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.64~7.60 (m, 2H), 7.40 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 7.22~7.18 (m, 2H); ¹³CNMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ : 137.31, 133.17, 131.60, 121.65, 121.32, 117.26。

吩噻嗪-5,5-二氧化物 (III n), 白色固体, 收率为 93%, 熔点: 256~258 °C (文献值^[46]: 265~268 °C)。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ : 10.94 (s, 1H), 7.95~7.91 (m, 2H), 7.67~7.62 (m, 2H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.27~7.23 (m, 2H); ¹³CNMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ : 138.62, 133.72, 122.92, 121.87, 121.16, 117.48。

吩噻嗪-10-氧化物 (II o), 白色固体, 收率为

<15%, 熔点: 153~154 °C (文献值^[47]: 153~155 °C)。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.65~7.61 (m, 2H), 7.45~7.37 (m, 4H); ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 149.51, 133.82, 131.06, 124.87, 123.66, 118.83。

吩噻嗪-10,10-二氧化物 (III o), 白色固体, 收率为 90%, 熔点: 147~149 °C (文献值^[48]: 147~148 °C)。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.60~7.56 (m, 2H), 7.37~7.31 (m, 4H); ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 151.45, 134.23, 124.90, 124.86, 123.21, 118.93。

二苄基亚砜 (II p), 淡黄色粉末, 收率为 98%, 熔点: 132~134 °C (文献值^[38]: 134~135 °C)。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 7.43~7.30 (m, 10H), 3.97~3.87 (m, 4H); ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 130.16, 130.14, 128.97, 128.38, 57.27。

二苄基砜 (III p), 白色粉末, 收率为 99%, 熔点: 151~153 °C (文献值^[49]: 148~150 °C)。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 7.47 (s, 10H), 4.16 (s, 4H); ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 130.94, 129.05, 129.01, 127.57, 58.04。

二(呋喃-2-甲基)亚砜 (II q), 白色固体, 收率为 95%, 熔点: 53~55 °C (文献值^[50]: 53~54 °C)。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 7.46~7.45 (m, 2H), 6.47~6.40 (m, 4H), 4.07 (d, J = 16.0 Hz, 2H), 3.95 (d, J = 12.0 Hz, 2H); ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 143.79, 143.66, 111.75, 111.24, 49.50。

二(呋喃-2-甲基)砜 (III q), 白色固体, 收率为 96%, 熔点: 76~78 °C (文献值^[51]: 72 °C)。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 7.48 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 6.55 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 6.42~6.41 (m, 2H), 4.29 (s, 4H); ¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 144.15, 142.22, 112.65, 111.46, 51.29。

2 结果与讨论

2.1 反应条件的优化

2.1.1 氧化锆球直径大小和数量对反应的影响

球磨反应所用的氧化锆球直径大小对反应有一定的影响^[52-53]。首先, 对磨球的直径大小进行了优化。将 I a 186.0 mg (1.0 mmol)、Oxone 614.8 mg (1.0 mmol) 放入反应球磨罐中进行球磨, 结果如表 1 所示。

由表 1 可知, 当使用单一直径的氧化锆球进行反应时, II a 的收率在 25%~55% 之间 (序号 1~5)。当使用直径为 10、8、5 mm 氧化锆球的数量比分别为 20 : 40 : 100 (160 个) 时, I a 的转化率高达 99%, II a 收率达到 95% (序号 6)。所以, 后续实验选择使用混合氧化锆球 160 个 (直径为 10、8、5 mm 氧化锆球的数量比分别为 20 : 40 : 100) 进行球磨。

表 1 氧化锆球直径和数量对反应的影响

Table 1 Effects of diameter and number of zirconia spheres on reaction

| 序号 | 直径/mm | 数量/个 | I a 转化率/% | II a 收率/% | III a 收率/% |
|----|-------|------|-----------|-----------|------------|
| 1 | 5 | 100 | 40 | 40 | 0 |
| 2 | 5 | 200 | 55 | 55 | 0 |
| 3 | 8 | 20 | 26 | 25 | 1 |
| 4 | 8 | 40 | 41 | 40 | 1 |
| 5 | 10 | 20 | 46 | 45 | 1 |
| 6 | * | 160 | 99 | 95 | 4 |

注：*代表直径为 10、8、5 mm 氧化锆球的数量比分别为 20 : 40 : 100。

2.1.2 其他条件优化

在混合氧化锆球 160 个（直径为 10、8、5 mm 氧化锆球的数量比分别为 20 : 40 : 100）、I a 1.0 mmol 的条件下，对其他条件进行了优化，结果如表 2 所示。

由表 2 的序号 2 可知，当转速降为 0 时，即使反应时间延长至 10 min，I a 转化率为 5%（序号 2）。将转速提高至 100、200、300 r/min 后，即使反应时间为 5 min，I a 的转化率明显提高（序号 3~5），说明机械力球磨显著提高了反应速率；降低 Oxone 用量至 0.5 mmol 时，I a 的转化率和产物收率急剧下降（序号 6）；延长反应时间，部分亚砷产物 II a 向砷 III a 转化，随着时间进一步延长至 30 min 时，III a 收率达到了 50%（序号 7~8）；当提高 Oxone 用量时，III a 收率会进一步提高，当 Oxone 用量为 3.0 mmol 时，III a 收率高达 99%（序号 9~10）；当 Oxone 用量为 3.0 mmol 时，即使反应时间缩短至 20 min 时，

III a 收率也可达到 99%，进一步缩短反应时间，III a 收率会逐渐下降（序号 11~13）。

表 2 球磨时间、转速和氧化剂用量对反应的影响

Table 2 Effects of milling time, rotational velocity and oxidant dosage on reaction

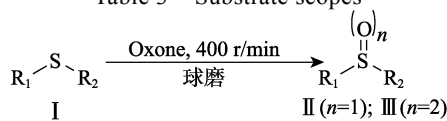
| 序号 | Oxone /mmol | 转速/ (r/min) | 球磨时间 /min | I a 转化率 /% | II a 收率 /% | III a 收率 /% |
|----|-------------|-------------|-----------|------------|------------|-------------|
| 1 | 1.0 | 400 | 5 | 99 | 95 | 4 |
| 2 | 1.0 | 0 | 10 | 5 | 0 | 0 |
| 3 | 1.0 | 100 | 5 | 31 | 30 | 0 |
| 4 | 1.0 | 200 | 5 | 56 | 55 | 1 |
| 5 | 1.0 | 300 | 5 | 70 | 69 | 1 |
| 6 | 0.5 | 400 | 5 | 55 | 53 | 2 |
| 7 | 1.0 | 400 | 10 | 99 | 64 | 35 |
| 8 | 1.0 | 400 | 30 | 99 | 49 | 50 |
| 9 | 2.0 | 400 | 30 | 99 | 22 | 77 |
| 10 | 3.0 | 400 | 30 | 99 | 0 | 99 |
| 11 | 3.0 | 400 | 20 | 99 | 0 | 99 |
| 12 | 3.0 | 400 | 15 | 98 | 8 | 90 |
| 13 | 3.0 | 400 | 10 | 98 | 30 | 68 |

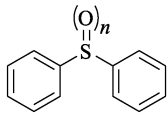
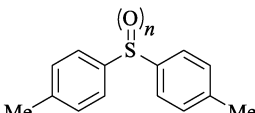
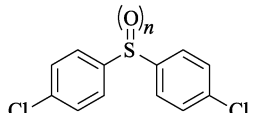
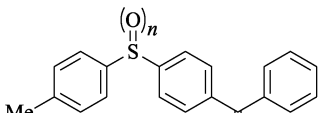
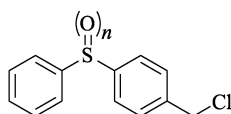
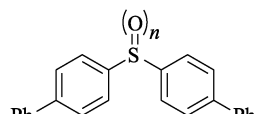
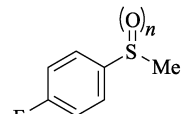
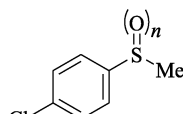
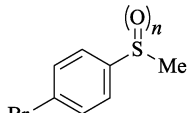
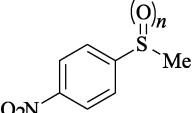
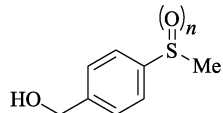
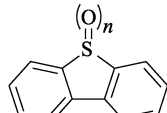
最终确定最优的反应条件为：亚砷 II a（I a 1.0 mmol、Oxone 1.0 mmol、转速 400 r/min、反应时间 5 min）；砷 III a（I a 1.0 mmol、Oxone 3.0 mmol、转速 400 r/min、反应时间 20 min）。

2.2 底物普适性分析

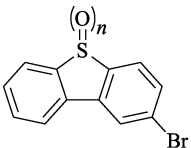
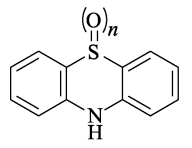
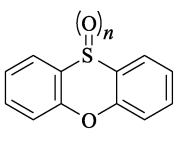
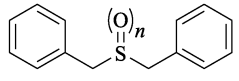
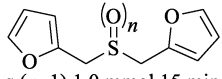
在上述最优反应条件下，进一步考察了底物的普适性，结果如表 3 所示。

表 3 底物普适性
Table 3 Substrate scopes



| | | | |
|---|---|--|---|
|  |  |  |  |
| II a (n=1) 1.0 mmol, 5 min, 95% III a (n=2) 3.0 mmol, 20 min, 99% | II b (n=1) 1.0 mmol, 5 min, 95% III b (n=2) 3.0 mmol, 20 min, 99% | II c (n=1) 1.0 mmol, 10 min, 95% III c (n=2) 3.0 mmol, 25 min, 99% | II d (n=1) 1.0 mmol, 10 min, 92% III d (n=2) 3.0 mmol, 30 min, 99% |
|  |  |  |  |
| II e (n=1) 1.0 mmol, 15 min, 98% III e (n=2) 3.0 mmol, 10 min, 98% | II f (n=1) 1.0 mmol, 10 min, 99% III f (n=2) 3.0 mmol, 30 min, 99% | II g (n=1) 1.0 mmol, 5 min, 98% III g (n=2) 3.0 mmol, 10 min, 99% | II h (n=1) 1.0 mmol, 5 min, 96% III h (n=2) 3.0 mmol, 10 min, 98% |
|  |  |  |  |
| II i (n=1) 1.0 mmol, 5 min, 99% III i (n=2) 3.0 mmol, 10 min, 99% | II j (n=1) 1.0 mmol, 8 min, 98% III j (n=1) 3.0 mmol, 20 min, 99% | II k (n=1) 1.0 mmol, 5 min, 96% III k (n=2) 3.0 mmol, 10 min, 99% | II l (n=1) 1.0 mmol, 50 min, 90% III l (n=2) 4.0 mmol, 30 min, 97% |

续表 3

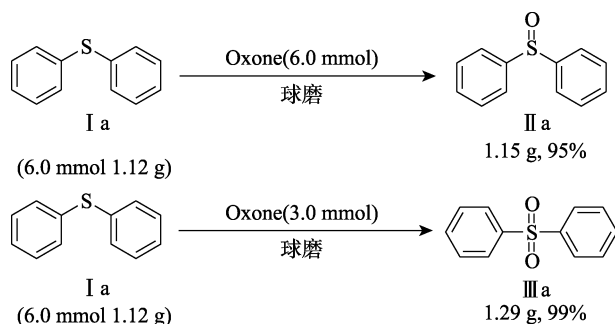
| | | | |
|--|--|--|---|
|  II m ($n=1$) 1.0 mmol 40 min, 92% III m ($n=2$) 4.0 mmol 30 min, 95% |  II n ($n=1$) 1.0 mmol 15 min, 90% III n ($n=2$) 3.0 mmol 25 min, 93% |  II o ($n=1$) 1.0 mmol 40 min, <15% III o ($n=2$) 3.0 mmol 40 min, 90% |  II p ($n=1$) 1.0 mmol 5 min, 98% III p ($n=2$) 3.0 mmol 15 min, 99% |
|  II q ($n=1$) 1.0 mmol 15 min, 95% III q ($n=2$) 3.0 mmol 35 min, 96% | | | |

注: 表中所给数据为在底物为 1.0 mmol 的情况下, Oxone 的物质的量、反应时间以及产物收率。

由表 3 可知, 在苯环对位有甲基、卤素 (Cl)、苯甲酰基、氯甲基和苯基时, 均以 92%~99% 的收率得到相应的目标产物亚砜 II a~f 和砜 III a~f; 对芳基烷基硫醚化合物的底物适用性进行探讨发现, 当硫醚一端为甲基, 另一端为卤代苯基、硝基苯基或羟甲基苯基时, 仍以 96%~99% 的收率得到亚砜 II g~k 和砜 III g~k; 当反应底物为二苯并噻吩和吩噻嗪类化合物时, 反应收率有所下降, 得到相应的亚砜和砜类化合物的收率为 90%~97%; 而使用吩噻嗪为底物时, 即使延长反应时间, 亚砜收率也较低, 而加大氧化剂用量时, 砜的收率也仅有 90%, 说明该氧化体系对吩噻嗪适应性较差; 当二芳甲基 (如苄基或呋喃甲基) 硫醚为反应底物时, 收率均较高, 说明该反应体系也适用于二烷基硫醚的底物。通过探讨不同类型的硫醚类化合物的反应性, 证明该法具有广泛的适用性。对二芳基硫醚、芳基烷基硫醚、并环类硫醚和二烷基类硫醚均具有较好的反应效果, 适用于多种亚砜、砜化合物的制备。

2.3 克级反应

为了验证该法的应用价值, 进一步证明 Oxone/球磨反应体系的适用性, 对底物 I a 进行了克级反应。在最优条件下发生氧化反应, 亚砜和砜的收率分别达到 95% 和 99%。



3 结论

运用机械力研磨化学方法, 在室温、无催化剂、

无溶剂、氧化锆球 160 个 (其中, 直径为 10、8、5 mm 氧化锆球的数量比分别为 20 : 40 : 100)、球磨时间 5~50 min、转速 400 r/min、Oxone 用量 1.0~4.0 mmol, 选择性地实现了系列硫化物的氧化反应, 以 90%~99% 的收率合成了系列亚砜或砜类化合物。该反应体系对二芳基硫醚、芳基烷基硫醚、芳基并环类硫醚和二烷基硫醚均具有较好的底物适用性, 反应时间短、收率高、选择性好、底物的适用性和基团耐受性好, 该研究拓展了机械力研磨化学的应用范围。

参考文献:

- [1] WU W J (吴伟杰), LI Y X (李雨轩), XU C C (徐彩彩), *et al.* Research on the synthesis of modafinil[J]. *Fine Chemical Intermediates (精细化工中间体)*, 2022, 52(2): 24-26, 73.
- [2] LU D Q (卢定强), LI Y L (李衍亮), TU Q B (涂清波), *et al.* Enantiomeric separation of omeprazole on amylose chiral stationary phase by high performance liquid chromatography[J]. *Fine Chemicals (精细化工)*, 2010, 27(1): 66-69.
- [3] FENG M, TANG B, LIANG H S, *et al.* Sulfur containing scaffolds in drugs: Synthesis and application in medicinal chemistry[J]. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2016, 16(11): 1200-1216.
- [4] ZHANG Y (张珩), CHEN Z (陈中), YANG Y H (杨艺虹), *et al.* Improvement on the synthetic procedure of tinidazole[J]. *Fine Chemicals (精细化工)*, 2002, 19(6): 332-333, 338.
- [5] BAHRAMI K, KHODAEI M M, SHEIKH A, *et al.* TAPC-promoted oxidation of sulfides and deoxygenation of sulfoxides[J]. *Journal of Organic Chemistry*, 2010, 75(18): 6208-6213.
- [6] FUKUDA N, IKEMOTO T. Imide-catalyzed oxidation system: Sulfides to sulfoxides and sulfones[J]. *Journal of Organic Chemistry*, 2010, 75(13): 4629-4631.
- [7] CHENG Z, SUN P C, TANG A L, *et al.* Switchable synthesis of aryl sulfones and sulfoxides through solvent-promoted oxidation of sulfides with O₂/air[J]. *Organic Letters*, 2019, 21(22): 8925-8929.
- [8] MA L J, CHEN S S, LI G X, *et al.* Chiral Brønsted-acid-catalyzed asymmetric oxidation of sulfenamide by using H₂O₂: A versatile access to sulfenamide and sulfoxide with high enantioselectivity[J]. *ACS Catalysis*, 2019, 9(2): 1525-1530.
- [9] LIU K J, DENG J H, YANG J, *et al.* Selective oxidation of (hetero) sulfides with molecular oxygen under clean conditions[J]. *Green Chemistry*, 2020, 22(2): 433-438.
- [10] LIU K J, WANG Z, LU L H, *et al.* Synergistic cooperative effect of CF₃SO₂Na and bis(2-butoxyethyl)ether towards selective oxygenation of sulfides with molecular oxygen under visible-light irradiation[J]. *Green Chemistry*, 2021, 23(1): 496-500.
- [11] FORCHETTA M, SABUZI F, STELLA L, *et al.* Kuquinone as a highly stable and reusable organic photocatalyst in selective oxidation of thioethers to sulfoxides[J]. *Journal of Organic Chemistry*, 2022, 87(21): 14016-14025.

- [12] WANG X F, TANG Y L, YE S Q, *et al.* Access to sulfoxides under NHC/photocatalysis *via* a radical pathway[J]. *Organic Letters*, 2022, 24(10): 2059-2063.
- [13] FENG C W, WANG D Y, LU H L, *et al.* Photocatalytic synthesis of sulfenamides and sulfoxides from nitroarenes and thiophenols[J]. *Organic Letters*, 2022, 24(24): 4485-4489.
- [14] DU K S, HUANG J M. Electrochemical synthesis of methyl sulfoxides from thiophenols/thiols and dimethyl sulfoxide[J]. *Green Chemistry*, 2018, 20(6): 1405-1411.
- [15] MA L N, ZHOU H, XU M, *et al.* Integrating hydrogen production with anodic selective oxidation of sulfides over a CoFe layered double hydroxide electrode[J]. *Chemical Science*, 2021, 12(3): 938-945.
- [16] PARK J K, LEE S. Sulfoxide and sulfone synthesis *via* electrochemical oxidation of sulfides[J]. *Journal of Organic Chemistry*, 2021, 86(19): 13790-13799.
- [17] LI Y (李媛), CHEN J Z (陈佳志), MAI Y L (麦裕良), *et al.* Grind-strengthened solvent-free synthesis of sucrose fatty acid esters[J]. *Fine Chemicals (精细化工)*, 2019, 36(1): 118-123.
- [18] ARDILA-FIERRO K J, HERNÁNDEZ J G. Sustainability assessment of mechanochemistry by using the twelve principles of green chemistry[J]. *ChemSusChem*, 2021, 14: 2145-2162.
- [19] ACHIM S, TONY S. Ball milling in organic synthesis: Solutions and challenges[J]. *Chemical Society Reviews*, 2011, 40(5): 2317-2329.
- [20] JIA K Y (贾佩彦). Mechanically activated heck and oxidative heck coupling reactions applied to the synthesis of heterocyclic aromatic compounds[D]. Hangzhou: Zhejiang University of Technology (浙江大学), 2017.
- [21] TAGHREED E S, ASMAA A, MOHAMED E A. Ball milling promoted *N*-heterocycles synthesis[J]. *Molecules*, 2018, 23: 1348.
- [22] KOJI K, PANG Y D, MIURA A, *et al.* Redox reactions of small organic molecules using ball milling and piezoelectric materials[J]. *Science*, 2019, 366(6472): 1500-1504.
- [23] CRAVOTTO G, GARELLA D, CARNAROGGIO D, *et al.* Solvent-free chemoselective oxidation of thioethers and thiophenes by mechanical milling[J]. *Chemical Communications*, 2012, 48: 11632-11634.
- [24] WROBLEWSKA A, BUGAJ K, ŁAGIEWKA J, *et al.* Attempts to oxidize sulfides under mechanochemical conditions: Synthetic and stereochemical aspects[J]. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 2023, 198(6): 513-516.
- [25] LIAN P C, WANG K F, LIU H, *et al.* Reacting molecular oxygen with butanone under visible light irradiation: A general aerobic oxidation of alkenes, sulfides, phosphines, and silanes[J]. *Organic Letters*, 2023, 25(44): 7984-7989.
- [26] SAAVEDRA B, MARSET X, GUILLENA G, *et al.* Multicomponent synthesis of sulfones and sulfides from triaryl(bismuthines and sodium metabisulfite in deep eutectic solvents[J]. *European Journal of Organic Chemistry*, 2020, 23: 3462-3467.
- [27] BUJNICKI C, BIASZCZYK J, CHMIELEWSKI M, *et al.* Diastereoisomerically pure, (*S*)-*O*-1,2-*O*-isopropylidene-(5-*O*- α -D-glucufuranosyl) *t*-butanesulfinate: Synthesis, crystal structure, absolute configuration and reactivity[J]. *Molecules*, 2020, 25: 3392.
- [28] RUFFELL K, GALLEGOS L C, LING K B, *et al.* Umpolung synthesis of pyridyl ethers by Bi^V-mediated *O*-arylation of pyridones [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2022, 61: e202212873.
- [29] GUO X Q, SUN X J, JIANG M M, *et al.* Switchable synthesis of sulfoxides, sulfones and thiosulfonates through selectfluor-promoted oxidation with H₂O as O-source[J]. *Synthesis*, 2022, 54(8): 1996-2004.
- [30] WANG D W (王栋伟), ZHAO H Y (赵宏洋), WANG C (王城), *et al.* Continuous flow production process of 4,4'-dichlorodiphenyl sulfone: CN116715612A[P]. 2023-09-08.
- [31] CHENG Z, GAO Z L, YAO L L, *et al.* Electrochemical scalable sulfoxidation of sulfides with molecular oxygen and water[J]. *European Journal of Organic Chemistry*, 2021, 2021(26): 3743-3747.
- [32] CHEN L, LIANG J, CHEN Z Y, *et al.* A convenient synthesis of sulfones *via* light promoted coupling of sodium sulfonates and aryl halides[J]. *Advanced Synthesis and Catalysis*, 2019, 361(5): 956-960.
- [33] FIROOZNIYA F, GILLESPIE P, LIN T A, *et al.* Naphthylacetic acids: WO2010055005A1[P]. 2010-05-20.
- [34] HAMPEL T, RUPPENTHAL S, SÄELINGER D, *et al.* Desymmetrization of prochiral diaryl sulfoxides by an asymmetric sulfoxide-magnesium exchange[J]. *Chemistry-A European Journal*, 2012, 18(11): 3136-3140.
- [35] QIN S, ZHANG P, QIN Y J, *et al.* Facile synthesis of diarylsulfones from arenes and 3CdSO₄·xH₂O *via* mechanochemistry[J]. *Tetrahedron Letters*, 2020, 61(10): 151567.
- [36] FEI Z B, HU J B, LI W, *et al.* Deoxyfluorination of alcohols with aryl fluorosulfonates[J]. *Chemical Communications*, 2021, 57(66): 8170-8173.
- [37] LI X T, WANG Y, XIE T M, *et al.* Visible-light-promoted aerobic oxidation of sulfides and sulfoxides in ketone solvents[J]. *Tetrahedron*, 2022, 110: 132708.
- [38] RAHIMI J, AZIZI M, NIKSEFAT M, *et al.* An efficient superparamagnetic PEO-based nanocatalyst for selective oxidation of sulfides to sulfoxides[J]. *Inorganic Chemistry Communications*, 2023, 148: 110320.
- [39] SIVENDRAN N, BELITZ F, PRENDES D S, *et al.* Photochemical sandmeyer-type halogenation of arenediazonium salts[J]. *Chemistry-A European Journal*, 2022, 28(9): E202103669.
- [40] LIU T, YU S W, SHEN X, *et al.* High chemoselectivity in the construction of aryl methyl sulfones *via* an unexpected C—S bond formation between sulfonylhydrazides and dimethyl phosphite[J]. *Synthesis*, 2022, 54(1): 153-160.
- [41] BRINK G J T, ARENDS I W C E, HOOGENRAAD M, *et al.* Catalytic conversions in water. Part 23: Steric effects and increased substrate scope in the palladium-neocuproine catalyzed aerobic oxidation of alcohols in aqueous solvents[J]. *Advanced Synthesis and Catalysis*, 2003, 345(12): 1341-1352.
- [42] XIONG Z C, NIE H S, ZHANG S, *et al.* Electrochemically driven selective removal of the S=N bond-directing group using cyclohexanone oxime as the mediator[J]. *Journal of Organic Chemistry*, 2023, 88(7): 4334-4344.
- [43] WADE J J, ERICKSON E H, HEGEL R F, *et al.* Transition-metal-free cross-coupling of benzothiophenes and styrenes in a stereoselective synthesis of substituted (*E,Z*)-1,3-dienes[J]. *Angewandte Chemie-International Edition*, 2019, 58(26): 8779-8783.
- [44] HORI M, KATAOKA T, SHIMIZU H, *et al.* Dibenzothiophenes and related compounds. II. Reactions of 5-substituted dibenzothiophenium salts with organolithiums[J]. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 1974, 22(8): 1711-1720.
- [45] SAFAIEE M, MOEINIMEHR M, ZOLFIGOL M A, *et al.* Pyridiniumporphyrinato oxo-vanadium tribromomethanide as a new source of Br⁺ catalyst for the chemo and homoselective oxidation of sulfides and benzylic alcohols[J]. *Polyhedron*, 2019, 170: 138-150.
- [46] JOHNSON D, HUSSAIN J, BHOIR S, *et al.* Monomeric and polymeric phenothiazine photosensitizers for photoinitiated cationic polymerization[J]. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 2023, 21(9): 1980-1991.
- [47] GARAY-TALERO A, ACOSTA-GUZMÁN P, GAMBA-SÁNCHEZ D. Regioselective organocatalyzed monochlorination of arenes with electrophilic chlorosulfoniums[J]. *Advanced Synthesis and Catalysis*, 2023, 365(24): 4576-4582.
- [48] GILMAN H, ESMAY D L. The oxidation of dibenzothiophene and phenoxathiin with hydrogen peroxide[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 1952, 74: 2021-2024.
- [49] HADIGAVABAR A D, TABATABAEIAN K, ZANJANCHI M A, *et al.* Efficient molybdenum catalyzed chemoselective, solvent-free oxidation of sulfides to sulfones at room temperature[J]. *Journal of the Chilean Chemical Society*, 2018, 63(1): 3829-3833.
- [50] JEON H B, KIM K T, KIM S H. Selective oxidation of sulfides to sulfoxides with cyanuric chloride and urea-hydrogen peroxide adduct[J]. *Tetrahedron Letters*, 2014, 55(29): 3905-3908.
- [51] ROZEN S, BAREKET Y. Oxidation of sulfur-containing compounds with HOF·CH₃CN[J]. *Journal of Organic Chemistry*, 1997, 62(5): 1457-1462.
- [52] MOHAMMAD A, KIANOUSH B. Effects of ball size distribution and mill speed and their interactions on ball milling using DEM[J]. *Mineral Processing and Extractive Metallurgy Review*, 2021, 6(42): 374-379.
- [53] NADER G K, TARANEH M, MOHD R J. Green one-pot multicomponent synthesis of pyrrolidinones using planetary ball milling process under solvent-free conditions[J]. *Synthetic Communications*, 2019, 10(49): 1334-1342.