

过氧化苯甲酰促进的双硫化物合成研究

乃比江·赛米, 吕进强, 阿布都热西提·阿布力克木*

新疆师范大学化学化工学院, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2022年4月22日; 录用日期: 2022年5月23日; 发布日期: 2022年5月31日

摘要

本文发展了以硫醇、硫酚类化合物为原料, 过氧化苯甲酰为自由基引发剂, 在无水乙醇中室温下发生自由基反应, 获得了14个由硫酚、硫醚类化合物偶联的双硫化物, 产率51%~99%, 目标产物均为已知化合物, 其结构经¹H NMR确证。

关键词

过氧化苯甲酰, 无水乙醇, 双硫化物, 硫酚, 硫醇类化合物

Synthesis Study of Disulfides Promoted by Benzoyl Peroxide

Naibijiang·Saimi, Jinqiang Lv, Abudu Rexit·Abulikemu*

College of Chemistry and Chemical Engineering, Xinjiang Normal University, Urumqi Xinjiang

Received: Apr. 22nd, 2022; accepted: May 23rd, 2022; published: May 31st, 2022

Abstract

The development of thiol, thiophenolic compounds as raw materials, benzoyl peroxide as an additive, free radical reaction in anhydrous ethanol at room temperature, 14 disulfides coupled with thiophenol and thioether compounds were obtained in a yield of 51%~99%, the target products are all known compounds, and the structure was confirmed by ¹H NMR.

Keywords

Benzoyl Peroxide, Absolute Ethanol, Disulfides, Thiophenol, Thiol Compound

*通讯作者。

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Open Access

1. 引言

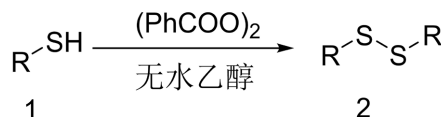
双硫化物是有机合成中有潜在药物价值的化合物[1], 在生物和化学过程中发挥重要作用[2]。有许多理由支持将硫醇选择性氧化路线发展成所需的双硫化物产物[3]。在生物系统中, 已知双硫化物控制细胞氧化还原电位, 其中硫醇被氧化以防止氧化损伤。双硫化物可用于肽和蛋白质稳定化的生物活性化合物的必需部分, 双硫化物也用作合成有机化学中硫醇的保护基团[4]。多硫化物键在聚合物(例如橡胶)和涉及双硫化物部分的化合物的合成中具有众所周知的实用性, 已经证明它们可用于可再充电锂电池的设计[5]。目前存在大量市售硫醇, 并且硫醇和双硫化物之间的相互转化是容易的。这些方面有助于持续关注制定新的选择性和有效的双硫化物制备方案[6][7]。最近报道的获得对称双硫化物的方法包括使用无水磷酸钾[8], 高锰酸钾[9], 有机小分子 2,2,2-三溴苯乙酮引发[10], 分子溴负载在硅胶上[11], N-苯基三唑二酮[12], 1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲[13], 碱性氧化铝[14], 通过 S-H 的电化学氧化偶联形成 S-S 键[15]。因此, 在开发能够以高产率生产所需双硫化物的绿色方法方面仍然受到关注。本文通过前期工作的基础上探索, 成功筛选到过氧化苯甲酰作为自由基引发剂, 以无水乙醇为溶剂, 合成了十四种已知双硫化物, 产率 51%~99%, 其结构经 ^1H NMR 确证。

2. 实验部分

2.1. 仪器与试剂

IKA-HB10 型旋转蒸发仪(上海兴创仪器设备有限公司); TBZ-14H 型磁力加热搅拌器(上海隆拓仪器设备有限公司); XT4-100B 型熔点仪(北京市科仪电光仪器厂); Varian Inoova-400 型核磁共振谱仪(美国 Varian 公司); 过氧化苯甲酰(分析纯), 阿达玛斯试剂有限责任公司; 硫酚、硫醇类化合物(分析纯), 阿达玛斯试剂有限责任公司; 其余所用过氧化物、试剂均为分析纯。

2.2. 2a~2n 的合成(以 2a 为例)



往反应容器里依次加入搅拌磁子、对甲基苯硫酚(1a) 0.2 mmol、过氧化苯甲酰 0.2 mmol、无水乙醇(1 mL), 在室温搅拌下反应至薄层色谱监测原料完全反应, 粗产物直接用薄层层析纯化, 使用石油醚和二氯甲烷为展开剂, 得到产物 2a 23.4 mg。

用类似的方法合成 2b~2n

对甲苯二硫醚(2a) [12]: 无色液体, 产率 95%; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 4H), 7.10 (d, $J = 7.6$ Hz, 4H), 2.32 (s, 6H)。

4,4'-二叔丁基二苯二硫醚(2b): 白色固体, 产率 99%; m. p. 81°C~83°C (文献值[12] 83°C); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.44 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H), 7.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H), 1.30 (s, 18H)。

4,4'-二甲氧基二苯二硫醚(2c): 黄色固体, 产率 99%; m. p. 77°C~79°C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ :

7.44 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H), 7.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H), 1.30 (s, 18H)。

双-(2-氟苯基)二硫醚(**2d**): 无色液体, 产率 98%; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.56~7.60 (m, 2H), 7.22~7.28 (m, 2H), 7.03~7.12 (m, 4H)。

双-(4-氟苯基)二硫醚(**2e**): 无色液体, 产率 97%; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.41~7.44 (m, 4H), 6.96~7.02 (m, 4H)。

双-(2-氯苯基)二硫醚(**2f**): 白色固体, 产率 99%; m. p. 83°C~84°C (文献值[13] 82°C~83°C); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.53~7.55 (m, 2H), 7.34~7.36 (m, 2H), 7.13~7.23 (m, 4H)。

1,2-双(5-三氟甲基吡啶)二硫醚(**2g**): 白色固体, 产率 99%; m. p. 58°C~59°C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.70 (s, 2H), 7.80~7.83 (m, 2H), 7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H)。

2,2'-二硫二吡啶 (**2h**): 黄色固体, 产率 96%; m. p. 56°C~57°C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.50 (d, $J = 3.2$ Hz, 2H), 7.68 (s, 4H), 7.19 (s, 2H)。

2,2'-二硫二喹啉(**2i**): 白色固体, 产率 89%; m. p. 136°C~138°C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.50 (d, $J = 3.2$ Hz, 2H), 7.68 (s, 4H), 7.19 (s, 2H)。

1,2-二苯基二乙硫醚(**2j**): 无色液体, 产率 81%; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.31 (t, $J = 14.8$ Hz, 4H), 7.20~7.25 (m, 6H), 2.94~3.01 (m, 8H)。

1,2-二乙酸二乙酯二硫醚(**2k**): 无色液体, 产率 51%; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 4.16~4.21 (m, 4H), 3.55 (s, 4H), 1.27 (t, $J = 14.44$ Hz, 6H)。

1,2-二壬二硫醚(**2l**): 无色液体, 产率 66%; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.66 (t, $J = 14.8$ Hz, 4H), 1.61~1.69 (m, 4H), 1.25~1.37 (m, 24H), 0.86 (t, $J = 13.6$ Hz, 6H)。

6,6'-二己醇二硫醚(**2m**): 无色液体, 产率 70%; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.61 (t, $J = 12.8$ Hz, 4H), 3.11 (s, 2H), 2.66 (t, $J = 14.8$ Hz, 4H), 1.63~1.70 (m, 4H), 1.52~1.58 (m, 4H), 1.35~1.44 (m, 8H)。

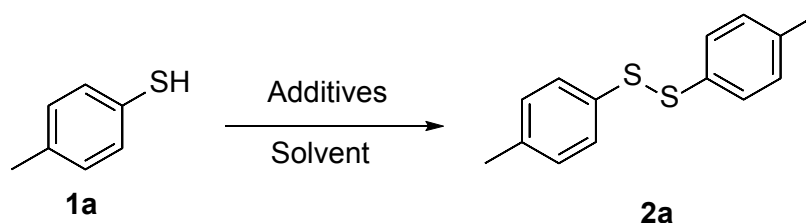
1,2-二庚二硫醚(**2n**): 无色液体, 产率 53%; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.66 (t, $J = 14.8$ Hz, 4H), 1.61~1.69 (m, 4H), 1.26~1.30 (m, 24H), 0.86 (t, $J = 13.6$ Hz, 6H)。

3. 结果与讨论

3.1. 反应条件的优化

为获得合成双硫化合物的最优条件, 以对甲基苯硫酚(**1a**)为底物建立模板反应, 实验过程中考察了添加剂的种类以及用量、溶剂等因素对模板反应的影响, 在室温搅拌下反应至薄层色谱监测原料完全反应。首先以无水乙醇为溶剂, 对添加剂进行了初步尝试(表 1, Entries 1~7), 实验结果如表 1 所示。当添加过氧化二叔丁基(DTB), 2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物(TEMPO), 2,2'-偶氮二异丁腈(AIBN), 叔丁基过氧化氢(TBHP)时, 都顺利得到了目标产物(**2a**), 但反应收率都较低。发现以过氧化苯甲酰为自由基引发剂时, 反应产率可达到 97%, 此我们选用过氧化苯甲酰(BPO)作为添加剂。其余反应条件相同之下, 考察了添加剂用量对反应的影响(表 1, Entries 8~13), 当过氧化苯甲酰用量少于 1 当量时反应的速率会变慢, 反应时间增多, 当过氧化苯甲酰为 2 当量, 1.2 当量时发现产率无变化, 说明过氧化苯甲酰用量过多, 所以我们选用 1 当量的过氧化苯甲酰作为添加剂, 产率可达到 95%。以 1 当量的过氧化苯甲酰作为添加剂, 其他反应条件相同之下, 考察了溶剂的种类对反应的影响, 结果当乙腈、1,4-二氧六环、无水乙醇作溶剂时, 产率均高于 90%, 但考虑到对环境友好、绿色。所以我们选用无水乙醇作为溶剂。综上, 以有机过氧化物为添加剂合成双硫化合物的最优条件为: 以过氧化苯甲酰(1 当量)为添加剂, 无水乙醇为溶剂, 于室温下反应 5 h, **2a** 产率为 95%。

Table 1. Optimization of reaction conditions
表 1. 反应条件的优化



Entry	Additives/equiv.	Solvent	Time/h	Yield/%
1	CHP (2.0)	无水 EtOH	1.5	91
2	BPO (2.0)	无水 EtOH	4	97
3	DTB (2.0)	无水 EtOH	8	53
4	TEMPO (2.0)	无水 EtOH	1.5	28
5	AIBN (2.0)	无水 EtOH	1	20
6	TBHP (2.0)	无水 EtOH	24	15
7	H ₂ O ₂ (2.0)	无水 EtOH	1	75
8	BPO (1.2)	无水 EtOH	8	97
9	BPO (1.0)	无水 EtOH	8	95
10	BPO (0.8)	无水 EtOH	8	89
11	BPO (0.7)	无水 EtOH	8	85
12	BPO (0.6)	无水 EtOH	6	77
13	BPO (0.5)	无水 EtOH	8	69
14	BPO (1.0)	1,4-Dioxane	8	94
15	BPO (1.0)	CH ₃ CN	4	93
16	BPO (1.0)	THF	4	79
17	BPO (1.0)	Toluene	24	85
18	BPO (1.0)	CH ₂ Cl ₂	24	78
19	BPO (1.0)	Ethyl acetate	24	88

Yield 表示产物 2a 的分离产率，在室温条件下反应，溶剂为无水乙醇。

3.2. 底物的拓展

为了研究反应的底物适用范围，在优化反应条件下考察了多种苯硫酚类化合物，结果如图 1 所示。首先，对芳香族类化合物进行了考察，发现芳环上含弱钝化基团(氟、氯)的化合物比含供电子基团(甲氧基、叔丁基)的化合物获得更高的产率(图 1(2a)~(2f))；并且反应时间也较短；与此同时，底物为脂肪族和杂环类化合物时也表现出有较高的产率(图 1(2g)~(2n))。

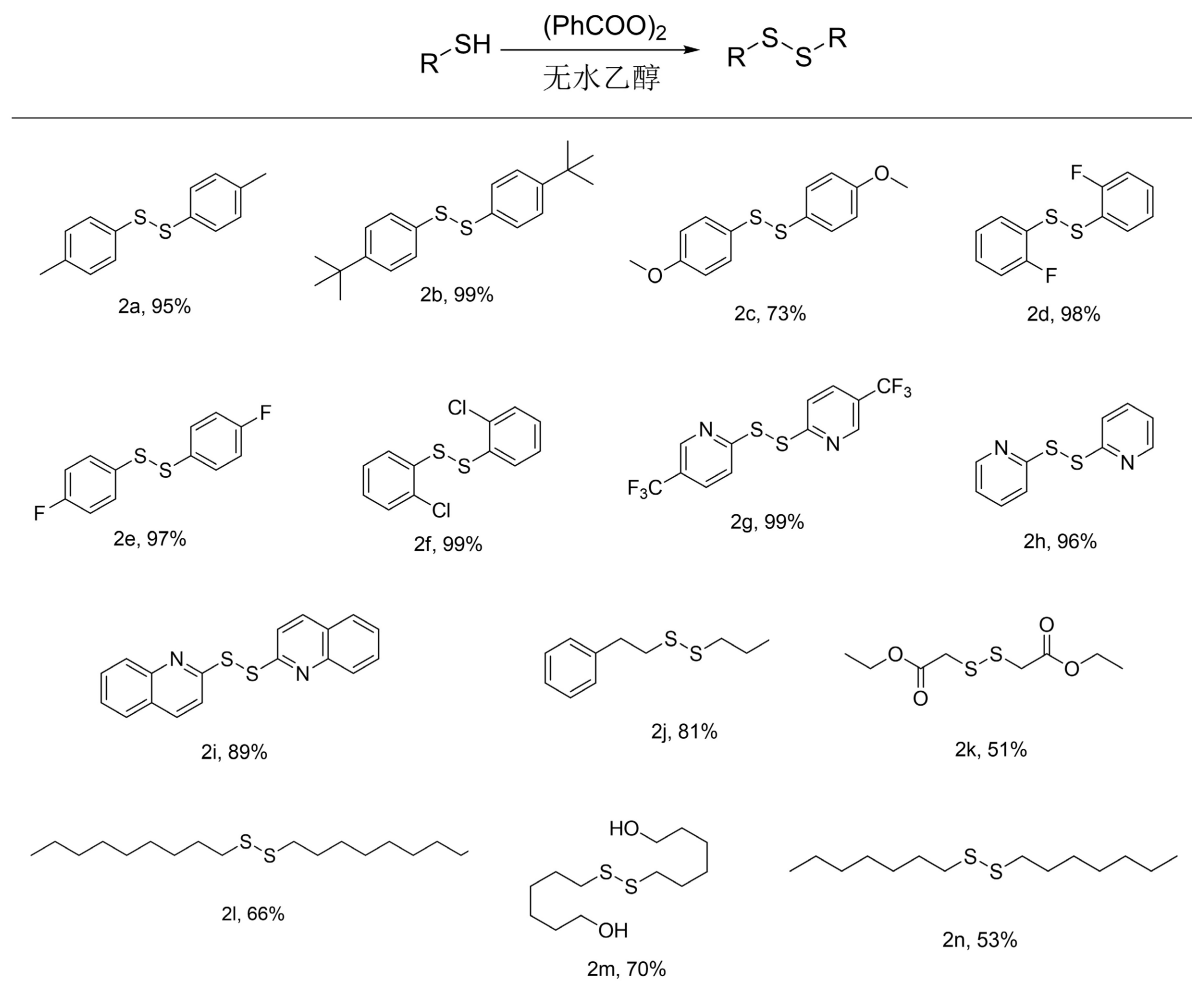
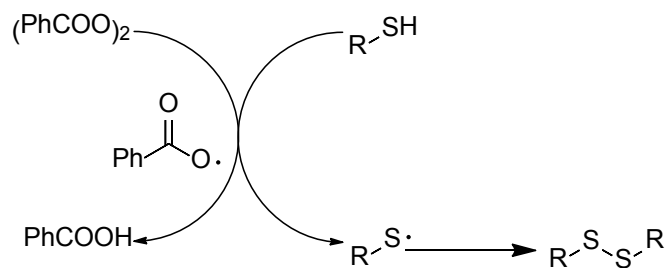


Figure 1. Application range of disulfide substrate

图 1. 双硫化物底物的适用范围

3.3. 反应机理



过氧化苯甲酰作为该反应的引发剂会让硫酚、硫醇产生硫自由基，硫自由基进一步自偶联生成双硫化物。底物硫酚、硫醇是与引发剂 1:1 反应，所以引发剂当量小于 1 当量时，反应未完全反应，从而导致反应速率会减慢、产率降低。

4. 结论

本文建立了一种在温和条件下以过氧化苯甲酰为自由基引发剂高效合成了双硫化物的新方法。该方

法以硫醇、硫酚类化合物为原料, 1 当量过氧化苯甲酰为自由基引发剂, 无水乙醇作溶剂, 开发了一种合成双硫化物的新方法。合成了十四种双硫化物, 产率 51%~99%。该方法具有反应所需条件温和, 操作简单、适应性广, 产率高等优点。

基金项目

新疆维吾尔自治区高校科研计划自然科学重点项目(No. XJEDU2020I015)资助项目。

参考文献

- [1] Mampuy, P., Zhu, Y., Sergeyev, S., *et al.* (2016) Iodide-Catalyzed Synthesis of Secondary Thiocarbamates from Iso-cyanides and Thiosulfonates. *Organic Letters*, **18**, 2808-2811. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b01023>
- [2] Chen, Q., Wang, X., Wen, C., *et al.* (2017) Cs₂CO₃-Promoted Cross-Dehydrogenative Coupling of Thiophenols with Active Methylene Compounds. *RSC Advances*, **7**, 39758-39761. <https://doi.org/10.1039/C7RA06904A>
- [3] Ghamamy, S. and Tajbakhsh, M. (2005) Oxidative Coupling of Thiols to Disulfides in Solution and Under Micro-wave Radiation with Tripropylammonium Chlorochromate. *Journal of Sulfur Chemistry*, **26**, 145-148. <https://doi.org/10.1080/17415990500089086>
- [4] 吕进强, 曾竟, 阿布都热西提·阿布力克木. 原位产生二氧化锰催化构建 S-S 键[J]. 有机化学, 2020, 40(8): 2483-2490.
- [5] Maddanimath, T., Kholam, Y.B., Aslam, M., *et al.* (2003) Self-Assembled Monolayers of Diphenyl Disulphide: A Novel Cathode Material for Rechargeable Lithium Batteries. *Journal of Power Sources*, **124**, 133-142. [https://doi.org/10.1016/S0378-7753\(03\)00607-4](https://doi.org/10.1016/S0378-7753(03)00607-4)
- [6] Talla, A., Driessen, B., Straathof, N.J.W., Milroy, L.-G., Brunsveld, L., Hessel, V. and Noël, T. (2016) Metal-Free Photocatalytic Aerobic Oxidation of Thiols to Disulfides in Batch and Continuous-Flow. *Advanced Synthesis & Catalysis*, **357**, 2180-2186. <https://doi.org/10.1002/adsc.201401010>
- [7] Li, X.T., Zhao, A.D., Mo, L.P., *et al.* (2014) Meglumine Catalyzed Expedient Four-Component Domino Protocol for Synthesis of Pyrazolopyranopyrimidines in Aqueous Medium. *RSC Advances*, **4**, 51580-51588. <https://doi.org/10.1039/C4RA08689A>
- [8] Joshi, A.V., Bhusare, S., Baidossi, M., *et al.* (2005) Oxidative Coupling of Thiols to Disulfides Using a Solid Anhydrous Potassium Phosphate Catalyst. *Tetrahedron Letters*, **46**, 3583-3585. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.03.040>
- [9] Shaabani, A., Tavasoli-Rad, F. and Lee, D.G. (2005) Potassium Permanganate Oxidation of Organic Compounds. *Synthetic Communications*, **35**, 571-580. <https://doi.org/10.1081/SCC-200049792>
- [10] 杨莹, 哈木江·巴拉提, 阿布都热西提·阿布力克木. 苯硫酚还原 α,α,α -三溴甲基酮类化合物的研究[J]. 有机化学, 2019, 39(3): 727-733.
- [11] Ali, M.H. and Mcdermott, M. (2002) Oxidation of Thiols to Disulfides with Molecular Bromine on Hydrated Silica Gel Support. *Tetrahedron Letters*, **43**, 6271-6273. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(02\)01220-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(02)01220-0)
- [12] Misra, A.K. and Agnihotri, G. (2004) Nitric Acid Mediated Oxidative Transformation of Thiols to Disulfides. *Synthetic Communications*, **34**, 1079-1085. <https://doi.org/10.1081/SCC-120028640>
- [13] Alam, A., Takaguchi, Y. and Tsuboi, S. (2005) Simple, Extremely Fast, and High-yielding Oxidation of Thiols to Disulfides. *Synthetic Communications*, **35**, 1329-1333. <https://doi.org/10.1081/SCC-200057253>
- [14] Shah, S.T.A., Khan, K.M., Fecker, M., *et al.* (2003) A Novel Method for the Syntheses of Symmetrical Disulfides Using CsF-Celite Asa Solid Base. *Tetrahedron Letters*, **44**, 6789-6791. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(03\)01402-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(03)01402-3)
- [15] Sun, X., Yang, S., Wang, Z., Liang, S., Tian, H.-Y., Yang, S.-X., *et al.* (2020) Electrochemically Oxidative Coupling of S-H/S-H for S-S Bond Formation: A Facile Approach to Diacid-Disulfides. *ChemistrySelect*, **5**, 4637-4641. <https://doi.org/10.1002/slct.202000872>