高等学校化学学报
CHEMICAL JOURNAL OF CHINESE UNIVERSITIES
研究论文

二酚协同非对称磺酰化-烷基化反应合成磺酸烷氧基酚酯

李雅琳，周德俊，陆　闯，张洋琦，杜思晔，郑卫新*
（杭州师范大学材料与化学化工学院，杭州 311121）

摘要　酚羟基选择性磺酰化、烷基化不仅是功能性芳烃合成需要解决的关键问题之一，也是活性羟基保护的常用策略. 苯二酚在醇-磺酰氯-碳酸钾体系中可发生2个酚羟基的协同非对称磺酰化-烷基化一步反应，生成磺酸烷氧基酚酯. 该反应具有合成步骤少、较好区域选择性、使用低毒性醇为烷基化试剂及温和高效的特点. 反应机理研究结果表明，醇在体系中原位生成磺酸酯作为高活性烷基化试剂，在完成反应后转化为无毒性磺酸盐，在提高反应效率的同时可有效降低对环境与健康的不良影响.

关键词　二酚；协同非对称磺酰化-烷基化；磺酸烷氧基酚酯
中图分类号　O626　　**文献标志码**　A　　doi：10.7503/cjcu20260053

Synthesis of Alkoxy Phenolic Sulfonate *via* Synergistically Non-symmetrical Sulfonylation-alkylation of Diphenol

LI Yalin, ZHOU Dejun, LU Chuang, ZHANG Yangqi, DU Siye, ZHENG Weixin*
(*College of Material, Chemistry & Chemical Engineering, Hangzhou Normal University, Hangzhou* 311121, *China*)

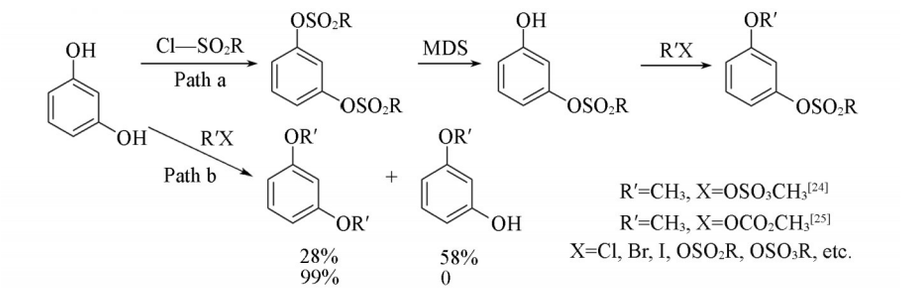
Abstract　Sulfonylation or alkylation of phenolic hydroxyl groups are not only the key issues of the synthesis of the functional arene, but also the common strategies for the protection of the active phenolic hydroxyl groups. With the treatment of the system of alcohol-sulfonic chloride-potassium carbonate, diphenol could be converted to alkoxy phenolic sulfonate directly *via* synergistically non-symmetrical sulfonylation-alkylation of two phenolic hydroxyl groups. Such conversion provided a mild and straightforward approach by short synthetic steps, good regioselectivity, and the use of low-toxicity alcohols as alkylation agents. Mechanistic studies revealed that the *in-situ*-formed sulfonate worked as a highly active alkylating agent and was converted to a non-toxic sulfonate salt. This pathway enhanced the reactive efficiency and significantly mitigated the adverse environmental and health impacts as well.

Keywords　Diphenol; Synergistically non-symmetrical sulfonylation-alkylation; Alkoxy phenolic sulfonate

酚羟基广泛存在于众多天然产物、药理活性化合物[1,2]及功能材料[3]中. 由酚羟基衍生化形成的醚[4~6]、酯[7,8]、磺酸酯[9~11]等官能团不仅是分子功效核心结构，也是芳烃衍生化选择性调控的关键策略之一[12~14]. 作为高反应活性基团，酚羟基的保护-脱保护是实现衍生化的常用策略[15,16]，其中多个羟基的选择性转化控制是实现该策略需要解决的核心问题. 以二酚为例，对甲苯磺酰氯(*p*-TsCl)与羟基的磺酰化反应是常用的酚羟基保护方法之一. 然而，因磺酸酯的吸电子效应，二酚磺酰化通常无法停留于单磺酰化产物而不具有选择性[17,18]，仅在磺酸二酚酯的脱磺酰基过程可实现单侧脱除[19~21]. 若要实

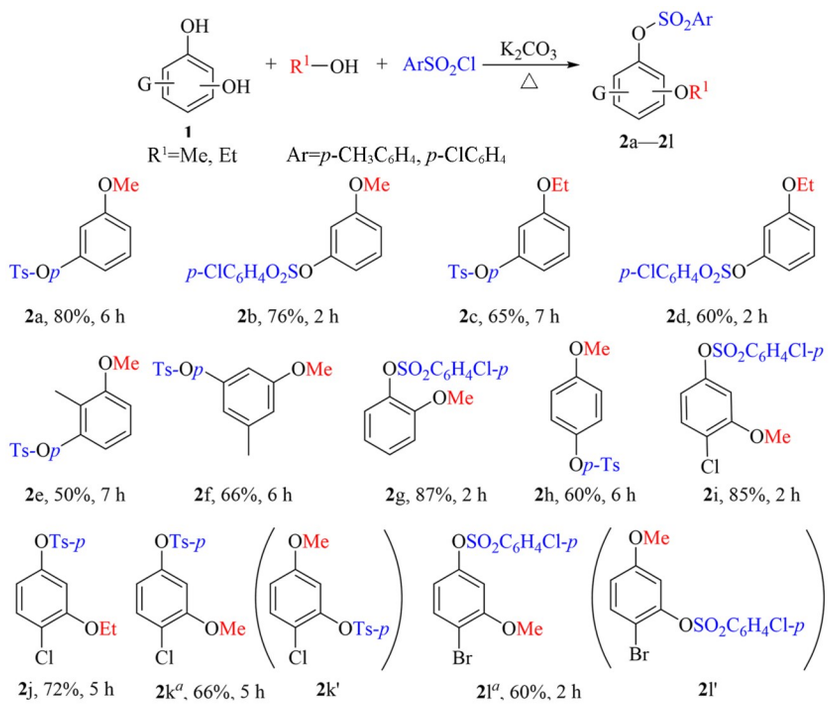
收稿日期：2026-01-29. 网络首发日期：2026-03-05.
联系人简介：郑卫新，女，博士，副教授，主要从事有机合成方面的研究. E-mail：wxzheng@hznu.edu.cn
基金项目：国家自然科学基金(批准号：20972037)和教育部长江学者和创新团队发展计划(批准号：PCSIRT 1231)资助.
Supported by the National Natural Science Foundation of China(No.20972037) and the Program for Changjiang Scholars and Innovative Research Team in University, China(No.PCSIRT 1231).

现二酚中单个酚羟基保护需要经过双磺酰化-选择性单侧脱除(Monodesulfonation, MDS)历程(Scheme 1中 Path a), 且需将粗产物储存超过48 h[17]. 因此, 尽管磺酰化保护法具有成本效益和适度稳定性, 由于物质转化过程及有限选择性, 使其应用受到限制. 烷基醚、苄基醚是酚羟基保护或功能化的另一种常用方法, 然而多个羟基的选择性烷基化缺乏选择性会产生副产物, 从而影响合成效率(Scheme 1中 Path b)[22~25]. 在超声辅助下, 磺酸二酚酯可在碳酸钾/烷基醇中发生单侧脱除磺酰基-烷基化串联反应(Monodesulfonation-alkylation, MDS-A)生成磺酸烷氧基酚酯, 为二酚选择性单烷基化反应提供潜在的理论基础[21].



Scheme 1 Reported sulfonylation or alkylation of diphenol

此外, 常用的烷基化试剂, 如卤代烃[26]、硫酸酯[24,27]及磺酸酯[25,28]因具有环境毒性、潜在的健康及基因危害而使用受限[29~31]. 尽管甲醇作为烷基化试剂在锌复合氧化物[32]或钠沸石[33]等非均相体系中已经成功应用于酚羟基烷基化, 基于醇的温和、高效的烷基化反应体系仍然有限. 近年来, 在芳基偶联反应中以磺酰氧基替代卤素作为离去基团的研究日益增多, 反应中断裂的磺酰氧基与芳环C—O键不仅可利用含酚羟基天然产物来源, 芳环上其它酚羟基选择性衍生化可获得差异电子效应的多类型导向基团[34], 而多个酚羟基的选择性非对称衍生化是实现该合成策略需要解决的关键问题. 为此, 本文报道了一种基于二酚羟基的协同非对称磺酰化-烷基化反应(Synergistical sulfonylation-alkylation, SSA)合成磺酸烷氧基酚酯的方法(Scheme 2). 该方法具有合成步骤少、较好区域选择性、使用低毒性醇为烷基化试剂及无溶剂反应等特点.



Scheme 2 Syntheses of alkoxy phenolic sulfonates 2a—2l

a. Total yields of isomers. Ratio of 2k∶2k′=90∶10 and 2l∶2l′=84∶16 were based on the ^{1}H NMR spectra of the crude products, respectively.

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

对甲苯磺酰氯、对氯苯磺酰氯、邻苯二酚、间苯二酚、对苯二酚、2-甲基-1,3-苯二酚、5-甲基-1,3-苯二酚、4-氯间苯二酚和苄醇，分析纯，上海麦克林生化科技有限公司；无水碳酸钾和无水碳酸钠，分析纯，上海凌峰化学试剂有限公司；甲醇、乙醇和氢氧化钠，分析纯，杭州化学试剂厂；4-溴间苯二酚，分析纯，安徽泽升科技有限公司；氢氧化钙，分析纯，上海毕得科技有限公司.

Bruker Avance DMX500型核磁共振波谱仪(NMR，$CDCl_3$为溶剂，TMS为内标)，德国Bruker公司；Maxis UHR-TOF型高分辨质谱仪(HRMS)，德国Bruker公司；SGW X-4B型显微熔点仪，上海仪电物理光学仪器有限公司.

1.2 实验过程

1.2.1 磺酸烷氧基酚酯**2**a~**2**l的合成 向15 mL反应瓶中加入苯二酚**1**(0.5 mmol)、对甲苯磺酰氯或对氯苯磺酰氯(1.5 mmol)、1.25 mL醇和碳酸钾(1.11 g，4.0 mmol)，依据不同醇回流温度进行搅拌反应. 经薄层色谱监测(展开剂为石油醚/乙酸乙酯，体积比10∶1)确认原料完全转化后，将混合物冷却至室温，加入5 mL水稀释，用乙酸乙酯分步萃取(15 mL×3)，合并有机相，依次用饱和氯化钠溶液洗涤、无水硫酸钠溶液干燥，经旋转蒸发浓缩的粗产物通过硅胶柱色谱分离纯化获得目标化合物**2**a~**2**l.

1.2.2 化合物**2**a~**2**l的表征 化合物**2**a~**2**l的产率及性状列于表1，核磁共振波谱数据列于表2，核磁共振波谱图见本文支持信息图S1~S24.

Table 1 Appearance and yields of compound 2a—2l

Compd.	Appearance	Isolated yield(%)	m. p./℃	Compd.	Appearance	Isolated yield(%)	m. p./℃
2a	White solid	80	54—55	**2**g	White solid	87	98—99
2b	Colorless oil	76	—	**2**h	Colorless oil	60	—
2c	Colorless oil	65	—	**2**i	Colorless oil	85	—
2d	Colorless oil	60	—	**2**j	Colorless oil	72	—
2e	Colorless oil	50	—	**2**k	Colorless oil	56	—
2f	Colorless oil	66	—	**2**l	Colorless oil	18	—

Table 2 ^{1}H NMR and ^{13}C NMR data of compounds 2a—2l

Compd.	^{1}H NMR(500 MHz, $CDCl_3$), δ	^{13}C NMR(126 MHz, $CDCl_3$), δ
2a[21]	7.72(d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.31(d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.16(t, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.78(dd, *J*=8.3, 2.2 Hz, 1H), 6.59—6.54(m, 2H), 3.72(s, 3H), 2.45(s, 3H)	160.4, 150.5, 145.3, 132.5, 129.9, 129.7, 128.9, 114.3, 113.1, 108.2, 55.5, 21.7
2b[21]	7.69(d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.42(d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.10(t, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.71(ddd, *J*=8.4, 2.4, 0.7 Hz, 1H), 6.49(t, *J*=2.3 Hz 1H), 6.45(ddd, *J*=8.1, 2.2, 0.8 Hz, 1H), 3.65(s, 3H)	160.5, 150.3, 141.0, 133.9, 130.1, 129.9, 129.5, 114.1, 113.2, 108.2, 55.5
2c[21]	7.63(d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.22(d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.05(t, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.67(ddd, *J*=8.4, 2.4, 0.7 Hz, 1H), 6.47(t, *J*=2.3 Hz, 1H), 6.43(ddd, *J*=8.1, 2.2, 0.8 Hz, 1H), 3.83(q, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.35(s, 3H), 1.27(t, *J*=8.0 Hz, 3H)	159.8, 150.5, 145.3, 132.5, 129.8, 129.7, 128.5, 114.1, 113.6, 108.7, 63.7, 21.7, 14.6
2d[21]	7.77(d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.49(d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.16(t, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.78(dd, *J*=8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.57(t, *J*=2.3 Hz 1H), 6.52(dd, *J*=8.2, 2.2, 0.7 Hz, 1H), 3.94(q, *J*=7.0 Hz, 2H), 1.37(t, *J*=7.0 Hz, 3H)	159.9, 150.2, 141.0, 133.9, 130.0, 129.9, 129.5, 113.9, 113.8, 108.7, 63.8, 14.6
2e[21]	7.66(d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.23(d, *J*=8.0 Hz, 2H), 6.99(t, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.65(d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.57(d, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.72(s, 3H), 2.37(s, 3H), 1.85(s, 3H)	158.7, 148.8, 145.2, 133.2, 129.8, 128.4, 126.3, 120.8, 114.5, 108.6, 55.8, 21.7, 9.4
2f[21]	7.64(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.23(d, *J*=8.1 Hz, 2H), 6.51(s, 1H), 6.35(s, 1H), 6.23(t, *J*=2.2 Hz, 1H), 3.59(s, 3H), 2.36(s, 3H), 2.16(s, 3H)	160.1, 150.3, 145.3, 140.5, 132.6, 129.8, 128.5, 115.2, 113.8, 105.1, 55.4, 21.7, 21.5

Continued

Compd.	^{1}H NMR(500 MHz, $CDCl_3$), δ	^{13}C NMR(126 MHz, $CDCl_3$), δ
2g[35]	7.78(d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.46(d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.20—7.17(m, 2H), 6.89(td, *J*=7.8, 1.4 Hz, 1H), 6.82(dd, *J*=8.2, 1.3 Hz, 1H), 3.52(s, 3H)	151.5, 140.6, 138.1, 134.7, 130.1, 129.0, 128.4, 124.1, 120.8, 112.7, 55.3
2h[21]	7.62(d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.23(d, *J*=8.0 Hz, 2H), 6.80(d, *J*=9.1 Hz, 2H), 6.69(d, *J*=9.1 Hz, 2H), 3.69(s, 3H), 2.38(s, 3H)	158.2, 145.4, 143.0, 132.3, 129.8, 128.5, 123.3, 114.5, 55.5, 21.7
2i[36]	7.79—7.77(m, 2H), 7.53—7.51(m, 2H), 7.25(d, *J*=8.7 Hz, 1H), 6.64(d, *J*=2.6 Hz, 1H), 6.44(dd, *J*=8.6, 2.6 Hz, 1H), 3.81(s, 3H)	155.7, 148.5, 141.3, 133.5, 130.4, 130.0, 129.6, 121.5, 114.5, 107.0, 56.4
2j[21]	7.63(d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.24(d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.13(d, *J*=8.7 Hz, 1H), 6.53(d, *J*=2.6 Hz, 1H), 6.36(dd, *J*=8.6, 2.6 Hz, 1H), 3.89(q, *J*=7.0 Hz, 2H), 2.37(s, 3H), 1.33(t, *J*=7.0 Hz, 3H)	154.9, 148.7, 145.6, 132.0, 130.2, 129.8, 128.6, 121.4, 114.5, 108.0, 64.9, 21.7, 14.4
2k[21]	7.71(d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.32 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.22(d, *J*=8.6 Hz, 1H), 6.62(d, *J*=2.5 Hz, 1H), 6.45(dd, *J*=8.6, 2.5 Hz, 1H), 3.78(s, 3H), 2.45(s, 3H)	155.5, 148.8, 145.9, 132.0, 130.1, 129.8, 128.6, 121.1, 114.7, 107.1, 56.3, 21.7
2l*	7.78(d, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.52(d, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.42(dd, *J*=8.6, 0.9 Hz, 1H), 6.62(d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.40(ddd, *J*=8.6, 2.6, 0.9 Hz, 1H), 3.81(s, 3H)	156.6, 149.3, 141.3, 133.5, 130.2, 130.0, 129.6, 115.0, 110.3, 106.9

* HRMS(ESI), *m/z*: $[M+Na]^+$ calcd. for $Cl_3H_{10}BrClNaO_4S$ 398.9069, found 398.9073.

2 结果与讨论

2.1 反应条件优化

以间苯二酚(**1**a)为模板底物，以MDS-A反应条件(表1中Entry 1)为基础探索了苯二酚羟基在甲醇-磺酰氯-K_2CO_3体系中实现烷基化的可行性[21]. 在该体系中，甲醇充当甲基化试剂及溶剂的双重作用，据此探索了碱、磺酰氯等因素的影响. 对该反应条件的优化结果列于表3.

Table 3 Optimization of sulfonylation-alkylation of compound 1a[a]

Entry	Base(mmol)	Sulphonylation reagent(mmol)	Time/h	Yield[b](%)	
				Compd. **2**a	1,3-Phenylene bisarenesulfonate
1[c]	K_2CO_3(3.0)	*p*-TsCl(1.5)	12	0	75
2	K_2CO_3(3.0)	*p*-TsCl(1.5)	11	26	62
3	K_2CO_3(3.0)	*p*-TsCl(2.0)	10	35	40
4	K_2CO_3(3.5)	*p*-TsCl(2.0)	10	47	38
5	K_2CO_3(4.0)	*p*-TsCl(2.0)	8	60	19
6	K_2CO_3(4.5)	*p*-TsCl(2.0)	9	50	12
7[d]	K_2CO_3(4.5)	*p*-TsCl(2.0)	11	32	3
8	K_2CO_3(4.0)	*p*-TsCl(2.5)	6	88	<1
9	K_2CO_3(4.0)	*p*-TsCl(3.0)	6	74	9
10	Na_2CO_3(4.0)	*p*-TsCl(2.5)	8	67	5
11	$Ca(OH)_2$(4.0)	*p*-TsCl(2.5)	6	NR[e]	NR
12	$KHCO_3$(4.0)	*p*-TsCl(2.5)	6	NR	NR
13	$NaHCO_3$(4.0)	*p*-TsCl(2.5)	8	NR	NR
14	K_2CO_3(4.0)	*p*-$ClC_6H_4SO_2Cl$(2.5)	2	90[f]	<1
15	K_2CO_3(4.0)	*p*-$CF_3C_6H_4SO_2Cl$(2.5)	6	0[g]	45

a. The mixture of 0.5 mmol of resorcinol and base was refluxed in methanol(1.25 mL), which was monitored till resorcinol was invisible in TLC; *b*. NMR yields and dibromomethane was used as the internal standard; *c*. heating was replaced by ultrasound irradiation(400 W, 50 ℃, 40 kHz); *d*. 2.0 mL of methanol was involved; *e*. NR: no reaction; *f*. the corresponding product was **2**b; *g*. the target product should be 3-methoxyphenyl 4-(trifluoromethyl)benzenesulfonate rather than **2**a.

由表3可见，在超声辅助下，0.5 mmol间苯二酚**1**a与2.0 mmol *p*-TsCl在1.25 mL甲醇中反应12 h，仅获得75%产率的双磺酰化产物二磺酸-1,3-二苯酯(表3中Entry 1)；将反应条件改为加热回流，反应11 h后获得26%产率的SSA产物磺酸酚酯**2**a，主要产物仍为双磺酰化产物(表3中Entry 2)；增加K_2CO_3

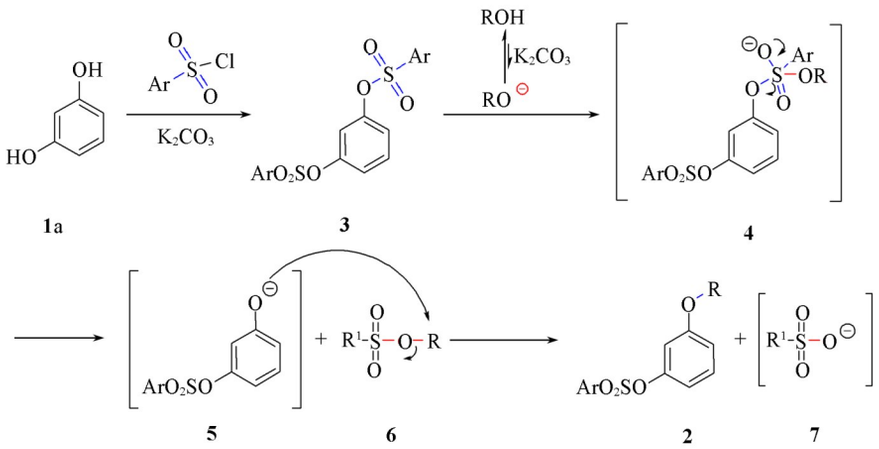
或*p*-TsCl用量均可提高化合物**2**a的产率(表3中Entries 3~5);因反应体系中液相用量较少,持续增加不易溶解的固体K_2CO_3至4.5 mmol时,因反应混合物搅拌受到阻碍未能获得更高产率(表3中Entry 6);为确保搅拌效率,将甲醇用量增至2.0 mL,发现化合物**2**a产率明显降低且反应速率减小,因此降低溶液中底物与试剂浓度不利于磺酰化-烷基化反应进行(表3中Entry 7),即试剂浓度对反应结果影响明显.保持K_2CO_3用量为4.0 mmol,当*p*-TsCl用量增至2.5 mmol时可获得高产率、高选择性的SSA产物**2**a(表3中Entry 8),且反应时间缩减至6 h,继续增大*p*-TsCl用量无益于化合物**2**a形成选择性及产率提升(表3中Entry 9),由此可知当底物**1**a与*p*-TsCl的浓度分别为0.4和2.0 mol/L时该反应可获得高效合成效率;改用其它碱(表3中Entries 10~13)未能获得优于K_2CO_3的反应结果;当改用*p*-$ClC_6H_4SO_2Cl$替代*p*-TsCl时,反应时间可显著缩减至2 h且化合物**2**a产率略有提升(表3中Entry 14);而使用*p*-$CF_3C_6H_4SO_2Cl$仅获得双磺酰化产物(表3中Entry 15).间苯二酚在磺酰氯-甲醇-K_2CO_3体系中发生了高效、高选择性协同磺酰化-烷基化反应,生成了烷氧基取代的磺酸酚酯**2**a.

2.2 底物拓展分析

由Scheme 2及表3可知,在二酚的协同非对称衍生化过程中,以*p*-TsCl或*p*-$ClC_6H_4SO_2Cl$为磺酰化试剂可取得较高的产率,且相同底物的产率接近(Scheme 2中化合物**2**a和**2**b,**2**c和**2**d).其中,具有较强电负性基团的对氯磺酰氯参与的反应活性较高,尽管相同底物产率差异不大,但是反应时间明显缩短;受到基团位阻效应影响,甲基处于邻位的底物2-甲基间苯二酚的反应产率(Scheme 2中化合物**2**e)比5-甲基间苯二酚的略低(Scheme 2中化合物**2**f);对称结构的邻、间、对苯二酚在磺酰氯-醇-K_2CO_3体系可发生协同磺酰化-烷基化反应高选择性、高产率生成磺酸烷氧基酚酯(Scheme 2中化合物**2**a~**2**h);该方法也适用于非对称结构的二酚底物(化合物**2**i~**2**l).由于Cl具有较强的吸电子诱导效应,氯相邻碳上的3-位酚羟基氢酸性更强[21],表现出更高的烷基化反应活性,4-氯-1,3-苯二酚在对氯苯磺酰氯-甲醇-K_2CO_3或对甲苯磺酰氯-乙醇-K_2CO_3条件下可分别专一性生成对应的烷氧基磺酸酯**2**i和**2**j;然而在对甲苯磺酰氯-甲醇-K_2CO_3条件下生成产物**2**k和**2**k′的区域选择性为90∶10.当4-溴-1,3-苯二酚为底物,在对氯苯磺酰氯-甲醇-K_2CO_3条件下获得区域选择性为为84∶16的产物**2**l和**2**l′.以上结果表明,底物分子中的取代基电子效应和空间效应可对二酚羟基非对称衍生化反应活性和选择性产生影响,底物芳环上的吸电子基团可在一定程度上提高其邻近酚羟基优先选择性发生烷基化,但位阻增加是潜在的阻碍反应因素.

2.3 二酚协同非对称磺酰化-烷基化反应机理的探究

在K_2CO_3构筑的碱性环境中,化合物**1**a首先与磺酰化试剂反应生成中间体磺酸二酚酯(**3**).ROH在反应中兼具烷基化试剂与溶剂双重功能,在弱碱K_2CO_3作用下形成的微量烷氧基负离子RO^-与中间体**3**中的缺电子硫中心发生亲核加成,形成中间体**4**,中间体**4**经消除反应解离为苯酚负离子(**5**)与烷基磺酸酯(**6**).原位生成的化合物**6**是一种高活性烷基化试剂,可快速与酚负离子(**5**)发生亲核取代反应生成目标产物磺酸烷氧基酚酯(**2**).由于烷氧基的引入,化合物**2**中的磺酰基与烷氧基负离子发生亲核加成反应活性与中间体**3**相比显著降低而得以选择性保留,完成协同烷基化-磺酰化历程(Scheme 3).根据该反应历程可以推测,当磺酰化试剂中芳基部分电负性增大有利于磺酰化反应(化合物**1**a→中间体**3**)及后续酚氧负离子烷基化的进行(中间体**5**→化合物**6**).实验采用的3种磺酰化试剂中苯基对位的取代基CH_3,Cl和CF_3电负性值分别为2.28,3.00和3.49[37],由反应条件优化结果(表3中Entries 8和14)及Scheme 2底物拓展中的反应完成时间可以看出,*p*-$ClC_6H_4SO_2Cl$参与的反应时间比*p*-TsCl明显缩短,可为该机理历程提供有力支持.然而,使用电负性更大的*p*-$CF_3C_6H_4SO_2Cl$仅获得低产率的双磺酰化产物,可能是高活性的*p*-$CF_3C_6H_4SO_2Cl$首先与烷氧基负离子RO^-与反应从而降低了RO^-的浓度,由此在该磺酰化试剂条件下无法获得相应的磺酰化-烷基化产物(表3中Entry 15),即试剂浓度降低阻碍了该协同非对称衍生化反应进行;且醇在弱碱K_2CO_3作用下生成烷氧基负离子RO^-是动力学不利过程,因醇体积增加导致的试剂浓度降低同样会对反应进程产生不利影响,这与表3中Entry 7的实验结果相符.当底物或磺酰化试剂中存在吸电子基团均可有效推动RO^-与中间体**3**亲核加成的发



Scheme 3　Mechanism of synergistic sulfonylation-alkylation of diphenol

生，而基团吸电子效应同样可活化后续酚氧负离子中间体**5**对磺酸烷基酯**6**的亲核取代．因此，底物结构、磺酰化试剂电子效应及适当的试剂浓度是驱动该协同磺酰化-烷基化反应的关键因素．从反应混合物中分离获得10%的对甲基苯磺酸乙酯**6**[21]（见本文支持信息图S25和S26）可为该机理提供有效证据．原位生成的烷基磺酸酯（**6**）作为一种高活性、具有潜在毒性的烷基化试剂[24]，在完成反应后转化为无毒性磺酸盐（**7**），在提高反应效率的同时有效降低该转化过程对环境与健康的不良影响．

3　结　　论

在磺酰化试剂与弱碱碳酸钾作用下，以醇为烷基化试剂，二酚中的2个酚羟基可高选择性地发生协同非对称磺酰化-烷基化反应，同时引入不同的功能基团，为实现酚羟基高效非对称衍生化提供新方法．该反应以低毒、易得的醇作为烷基化试剂，以K_2CO_3为碱，具有绿色温和、高效简便的优点．

支持信息见http: //www.cjcu.jlu.edu.cn/CN/10.7503/20260053.

参　考　文　献

[1] Karastergiou A., Gancel A. L., Jourdes M., Teissedre P. L., *Antioxidants*, **2024**, *13*(9), 1131
[2] Saha D., Das P., Biswas P., Guin J., *Chem. Asian J.*, **2019**, *14*(24), 4534—4548
[3] Xue S. W., Tan W., Mao S. F., Pan H. B., Ye X. Q., Donlao N., Tian J. H., *Adv. Sci.*, **2025**, *12*(39), e08924
[4] Taherinia Z., Hajjami M., Ghorbani-Choghamarani A., *Methodologies in Ether Synthesis*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2024**, 1—17
[5] Wang J., Ansari M. F., Zhou C. H., *J. Med. Chem.*, **2021**, *64*(11), 7630—7645
[6] Mandal T., Islam M., Das S., Azim A., De Sarkar S., *Org. Lett.*, **2024**, *27*(1), 315—321
[7] Nelson H., Richard W., Brown H., Melin A., Light C., Heller S. T., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2021**, *60*(42), 22818—22825
[8] Zhang Z. R., Zhao Z. W., Liu M. Y., Liu H. Z., Li Q., Xiang J. F., Wu T. B., Han B. X., *Green Chem.*, **2022**, *24*(24), 9763—9771
[9] Tian Z. B., Gong Q. H., Huang T. Z., Liu L., Chen T. Q., *J. Org. Chem.*, **2021**, *86*(22), 15914—15926
[10] Sun X., Zhang F. J., Yan K. L., Feng W. F., Sun X. J., Yang J. J., Wen J. W., *Adv. Synth. Catal.*, **2021**, *363*(14), 3485—3490
[11] Morita J., Nakatsuji H., Misaki T., Tanabe Y., *Green Chem.*, **2005**, *7*(10), 711—715
[12] Sun S. Y., Fu J. M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2018**, *28*(20), 3283—3289
[13] Liargkova T., Eleftheriadis N., Dekker F., Voulgari E., Avgoustakis C., Sagnou M., Mavroidi B., Pelecanou M., Hadjipavlou-Litina D., *Molecules*, **2019**, *24*(1), 199
[14] Hämmerling S., Thiele G., Steinhauer S., Beckers H., Müller C., Riedel S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, *58*(29), 9807—9810
[15] Greene T. W., Wuts P, *Protection for Phenols and Catechols*, John Wiley & Sons, Inc., New York, **1999**, 249—292
[16] Sartori G., Ballini R., Bigi F., Bosica G., Maggi R., Righi P., *Chem. Rev.*, **2004**, *104*(1), 199—250
[17] Pan F., Guo Y., Shen J. Y., Pan X. F., Hu B. B., Zheng W. X., Maddaluno J., Durandetti M., *Molbank*, **2020**, *2020*(4), M1158
[18] Taneja N., Peddinti R. K., *Eur. J. Org. Chem.*, **2017**, *2017*(35), 5306—5314
[19] Yu G. H., Wang Q. Y., Liu S., Zhang X. M., Che Q., Zhang G. J., Zhu T. J., Gu Q. Q., Li D. H., *J. Nat. Prod.*, **2019**, *82*(4), 998—1001

[20] Clark C. G., Floudas G. A., Lee Y. J., Graf R., Spiess H. W., Müllen K., *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*(24), 8537—8547
[21] Ma J. P., Li Y. L., Wu P. J., Zhao J. H., Zheng W. X., *ChemistrySelect*, **2023**, *8*(17), e202300659
[22] Aihara Y., Yoshida A., Furuta T., Wakimoto T., Akizawa T., Konishi M., Kan T., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, *19*(15), 4171—4174
[23] Subashini M., Balasubramanian K. K., Bhagavathy S., *Synth. Commun.*, **2008**, *38*(18), 3088—3106
[24] Bredereck H., Hennig I., Rau W., *Chem. Ber.*, **1953**, *86*(9), 1085—1095
[25] Lui Y. W., Chan B., Lui M. Y., *ChemSusChem*, **2022**, *15*(3), e202102538
[26] Jiang J. B., Crabtree R. H., Brudvig G. W., *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*(19), 9483—9488
[27] Mouselmani R., da Silva E., Lemaire M., *Tetrahedron*, **2015**, *71*(47), 8905—8910
[28] Fang Y. S., Li W. H., Lin J. Y., Li X., *Acta Chim. Sin.*, **2021**, *79*(7), 908—913(方永盛, 李文慧, 林建英, 李兴. 化学学报, **2021**, *79*(7), 908—913)
[29] Dor Y., Cedar H., *Lancet.*, **2018**, *392*(10149), 777—786
[30] Basak T., Grudzień K., Barbasiewicz M., *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2016**, *2016*(21), 3513—3523
[31] Paduraru P. A., Popoff R. T. W., Nair R., Gries R., Gries G., Plettner E., *J. Comb. Chem.*, **2008**, *10*(1), 123—134
[32] Afreen G., Upadhyayula S., *Renew. Sust. Energ. Rev.*, **2021**, *147*, 111189
[33] Li L., Gao X. L., Huang F. T., Miao L., Zhao G. Q., Zhu Z. R., *Inorg. Chem.*, **2024**, *64*(1), 11—24
[34] Yi Z. B. Y., Aschenaki Y., Daley R., Davick S., Schnaith A., Wander R., Kalyani D., *J. Org. Chem.*, **2017**, *82*(13), 6946—6957
[35] Sohma T., Konishi K., *Agr. Biol. Chem.*, **1968**, *32*(10), 1199—1204
[36] Liu Z. W., Luan N. N., Lu H. T., Liang A. P., Li J. Y., Zou D. P., Wu Y. J., Wu Y. S., *Eur. J. Org. Chem.*, **2020**, *2020*(6), 702—707
[37] Bratsch S. G., *J. Chem. Edu.*, **1985**, *62*(2), 101—103

(Ed.: L, K, V)