

硫鎓盐及硫叶立德化学的最新进展

谭嘉靖

北京化工大学理学院, 有机化学系, 北京 100029

E-mail: tanji@mail.buct.edu.cn

2018-08-14 收稿, 2018-09-28 修回, 2018-09-30 接受, 2018-11-14 网络版发表

国家自然科学基金(21702013)和北京市自然科学基金(2184115)资助

摘要 有机硫化物在有机合成、功能材料以及药物化学等研究领域都具有广泛用途, 探索高效的方法合成或利用含硫化合物是一个历久弥新的研究方向. 尤其是利用硫叶立德以及硫鎓盐的独特性质所发展的合成方法, 逐渐成为有机硫化学的研究热点. 本文立足于近3年来硫鎓盐以及硫叶立德在有机合成反应中的研究进展及现状, 分别从其作为合成中间体、反应底物以及反应催化剂的角度进行了系统性的介绍.

关键词 硫鎓盐, 硫叶立德, 有机硫化物, 合成中间体, 偶联反应, 有机小分子催化

自从20世纪60年代Johnson, Corey和Chaykovsky独立报道利用硫叶立德和醛酮反应制备环氧化合物以来, 有机硫化学在合成化学中逐渐占据了重要位置^[1]. 一方面, 有机硫化物在医药、材料、染料以及食品添加剂等多个重要领域具有广泛应用, 对学术界和工业界都有较强的吸引力; 另一方面, 硫原子具有空的d轨道, 价态可从-2到+6. 这种结构赋予了有机含硫化合物丰富多彩的化学性质^[2]. 尤其是硫叶立德和硫鎓盐作为重要的结构单元使用方便, 可提供一系列简单、高效且常为高度立体选择性(非对映选择性和对映选择性)的合成手段, 因而愈发受到合成化学家的重视.

硫叶立德作为一类两性离子化合物, 具有一个被硫正离子所稳定的相邻碳负离子的结构, 可看作是带有离去基团的亲核试剂. 因此, 硫叶立德作为经典的一碳合成子, 通过和缺电子的 π 体系反应, 可应用于环氧、氮杂环丙烷和环丙烷等小环化合物的高效合成. 后续手性硫醚分子的研发也取得了一系列进展, 通过原位生成硫叶立德, 可实现不对称的环化反应^[3,4]. 当硫叶立德中负电荷被1个或者多个吸电子基团作用时, 其稳定性会大幅提高, 因此常被作为底物参予环化反应. 然而稳定性的提高也伴随着硫叶立

德活性的降低, 因此包括金属催化、小分子催化甚至光催化在内的多种催化手段被尝试引入活化稳定硫叶立德去参与反应^[5]. Pummerer反应以及扰乱的Pummerer反应, 则是利用酸酐等活化亚砷生成关键的硫盐中间体. 该中间体具有独特的活性, 广泛应用于复杂分子的合成^[6]. 硫鎓盐作为一种独特的四价硫化合物, 其硫原子邻位较易在碱性条件下失去质子得到相应的叶立德. 其应用主要局限于作为光产酸剂, 即通过在紫外光照条件下释放质子参与阳离子聚合反应^[7]. 上述硫鎓盐以及硫叶立德的传统应用已有大量工作报告, 并已有综述进行系统总结, 故本文不再介绍. 本文将主要评述2016~2018年硫鎓盐和硫叶立德在有机合成反应中的若干创新应用及研究进展, 按照其在有机反应中所扮演的角色, 分为合成中间体、底物以及催化剂3个角度进行详细介绍.

1 硫鎓盐及硫叶立德作为反应中间体

1.1 苯炔和硫醚或亚砷的反应

相较于传统利用硫醚和卤代烃反应制备硫鎓盐以及硫叶立德的策略, 近年来利用苯炔在温和条件

引用格式: 谭嘉靖. 硫鎓盐及硫叶立德化学的最新进展. 科学通报, 2018, 63: 3612~3622

Tan J J. Recent advance in sulfur ylide and sulfonium salts chemistry (in Chinese). Chin Sci Bull, 2018, 63: 3612~3622, doi: 10.1360/N972018-00837

下引发硫叶立德生成的策略也受到广泛关注. 苯炔由于环内叁键的张力及其低能量的最低未占有分子轨道的缘故, 易被亲核试剂进攻^[8,9]. 当苯炔同亲核性的试剂例如硫醚发生加成反应生成相应的含硫两性离子中间体后, 其中的芳基阴离子可拔去酸性较强位置的质子生成相应的活性硫鎓盐或者硫叶立德中间体, 进而发生后续反应. 下面介绍近年来利用亲电性苯炔引发原位生成硫鎓盐或者硫叶立德中间体的策略.

2016年, 德国明斯特大学Studer课题组^[10]利用苯炔和烯基硫醚生成硫叶立德中间体, 通过与不同亲电试剂的后续反应, 以较高产率和立体选择性合成了一系列多取代的烯烃(图S1). 利用泛函密度分析以及同位素实验研究, 提出反应机理为苯炔首先和烯基硫醚通过[3+2]环加成反应生成苯并硫叶立德中间体. 若反应在无水条件下进行时, 上述硫叶立德和另一分子苯炔反应. 后续的质子转移和 β -消除可得到四取代的烯烃产物; 在有水存在条件下, 该活性中间体则可通过质子化得到硫鎓盐中间体, 再通过 β -消除得到二取代或者三取代烯烃产物. 此合成方法一方面为硫叶立德及硫鎓盐中间体的合成提供了一种新的思路, 另一方面为多取代烯烃的立体选择性合成提供了一类新的手段.

自20世纪60年代首次报道以来, 硫叶立德的重排反应引起了广泛关注^[11]. 在前人工作以及苯炔引发的基于氮叶立德中间体的叔胺重排反应基础上^[12,13], 本课题组^[14]报道了一类苯炔引发的烯丙基硫醚的[2,3]- σ 重排反应(图1). 硫醚首先和苯炔发生

亲核加成反应, 生成含硫两性离子中间体. 通过分子内质子转移得到关键的硫叶立德中间体, 后续的分分子内重排反应可以较高产率快速得到结构具有多样性的目标硫醚产物. 此外, 炔丙基硫醚在类似反应条件下也能发生该重排反应. 根据不同的取代基, 可分别得到累积二烯或共轭二烯产物. 上述反应条件温和, 对硫醚底物上多种取代基都具有良好的兼容性. 印度Biju课题组^[15]以及重庆大学贺耘课题组^[16]也利用类似策略通过苯炔与相应硫醚反应, 几乎同时报道了[2,3]- σ 和[1,2]- σ 重排的反应.

2018年, 本课题组^[17]报道了苯炔、环硫醚和预亲核试剂的三组分反应(图2). 该反应机理如下, 苯炔同样先与亲核性较强的环硫醚反应生成含硫两性离子中间体, 该中间体拔去预亲核试剂中的质子. 所生成的硫鎓盐中间体中极化的碳-硫键易于通过亲核取代反应开环. 通过对三组分反应物比例、反应温度等一系列条件的细致筛选, 最终成功发现基于碳、硫、氧以及氮中心的一系列亲核试剂在温和条件下都能发生开环反应, 并以较高产率得到结构具有多样性的硫醚产物. 其中, 含氮杂环化合物如羟吡啶、苯并咪唑等也可作为亲核试剂, 在反应产物中引入杂环骨架. 值得一提的是, 该反应不但可实现具有不同取代基团的四元、五元以及六元环硫醚的高效开环反应, 而且对于含有氮和硫两个杂原子的环硫醚底物也具有适用性.

在上述工作的基础上, Fan等人^[18]在环硫醚开环反应中又尝试利用氟作为亲核试剂, 实现了苯炔促进的开环氟代反应(图3). 由于硫鎓离子 α -位酸性较

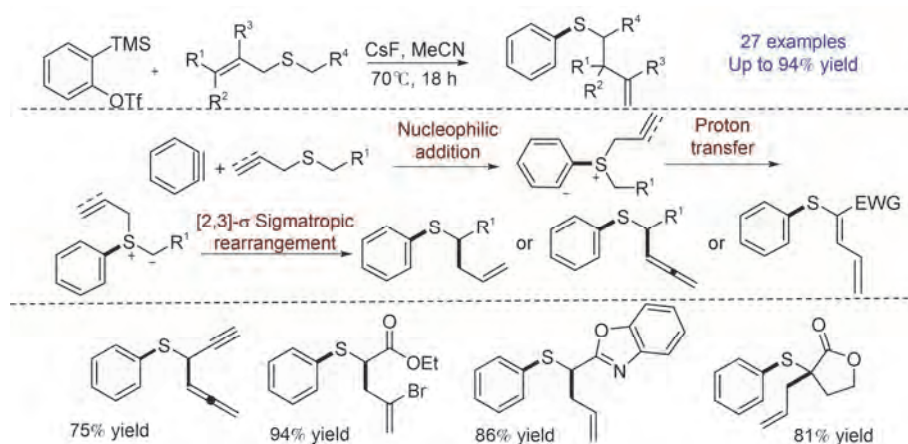


图1 (网络版彩色)苯炔与烯丙基、炔丙基硫醚的[2,3]- σ 重排反应

Figure 1 (Color online) Aryne induced [2,3]- σ rearrangement reaction of allyl and propargyl sulfides

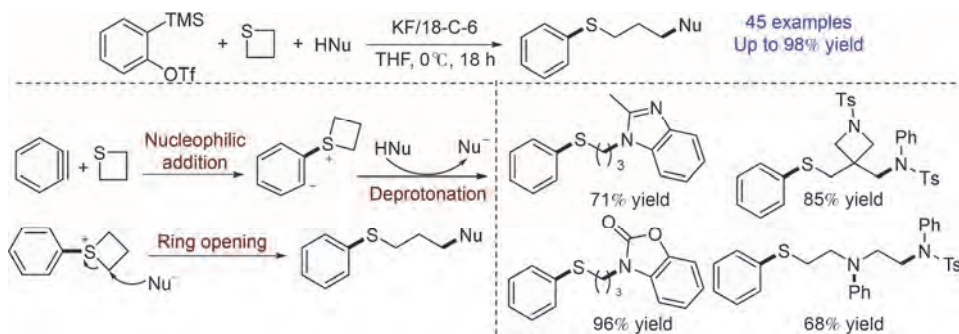


图2 (网络版彩色) 苯炔促进的环硫醚开环反应

Figure 2 (Color online) Aryne induced ring-opening reaction of cyclic sulfides

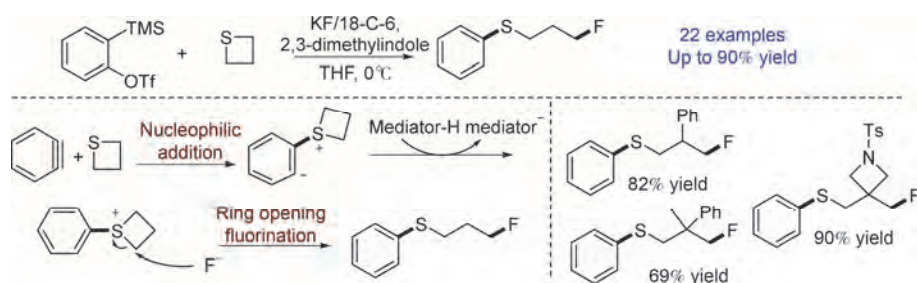


图3 (网络版彩色) 苯炔引发的环硫醚氟化开环反应

Figure 3 (Color online) Aryne triggered ring-opening fluorination of cyclic sulfides

强, 易发生分子内质子转移生成环状叶立德, 进而发生 β -消除和异构化等副反应. 对于开环氟代反应, 设想可在反应体系中引入调控介质. 一方面, 该介质可提供质子促进关键硫鎓盐中间体的生成; 另一方面, 相应的阴离子的亲核性低于用于引发苯炔生成的氟离子, 即可得到氟开环的产物. 研究发现2,3-二甲基吲哚是一种良好的调控介质. 利用廉价易得的氟化钾和18-冠醚-6组合作为苯炔的引发剂和亲核氟代试剂, 可实现不同结构的环硫醚开环氟代反应, 且目标产物产率较高. 鉴于含氟取代基常能大幅改变生物活性分子的代谢稳定性、细胞膜穿透性等重要性质, 且市售药物分子中约30%的化合物含有氟原子, 此方法具有一定的应用价值.

苯炔对亚砜中硫-氧双键的插入反应则经历了不同的反应机理. 该反应由肖文精课题组^[19]在2014年首先报道(图S2). 利用苯炔、二甲基亚砜与 α -溴代羰基化合物的三组分反应, 成功制备了邻位烷氧基取代的芳基硫醚化合物. 由于亚砜是叶立德型的化合物, 上述反应首先是由苯炔和亚砜环加成生成四元环, 随后硫-氧键异裂生成基于硫鎓盐内盐结构的中间体. 通过和另一组分 α -溴代羰基化合物的亲核取

代以及去甲基化反应即可得到目标产物. 根据类似反应机理, 国内外多个课题组陆续设计并报道了多类基于亚砜和苯炔的新型反应(图S2). 重庆大学李杨课题组^[20]于2016年报道苯炔、烯丙基亚砜与邻溴代羰基化合物的三组分反应. 该反应过程经历一次[3,3]- σ 重排, 可实现苯环的三官能团化. 南开大学王彬课题组^[21]发现过量的烷基芳基亚砜可直接与苯炔反应生成相应的二芳基硫醚化合物. 浙江师范大学彭勃课题组^[22]则报道了过量苯炔与二芳基亚砜在室温条件下制备三芳基硫鎓盐化合物的方法. 东京医科齿科大学的Hosoya课题组^[23]虽然同样以苯炔与二芳基亚砜作为底物, 但通过提高反应温度至80°C或使用含有吸电子取代基的芳基硫醚, 经历了分子内的芳基迁移反应, 从而实现二芳基硫醚化合物的合成.

1.2 金属卡宾和硫醚的反应

金属卡宾由于其高反应活性在化学合成中具有重要应用^[24-26]. 在金属催化条件下, 它可发生对杂原子X-H(X=C, N, O, Si, S等)的插入反应. 此外, 金属卡宾作为活性中间体的典型反应也包括叶立德的

生成。卡宾碳作为亲电试剂容易与路易斯碱性中心结合,产生一个金属络合物相关的叶立德或自由叶立德。通过后续的分子间或分子内的反应,可生成一系列结构多样的目标产物。其中金属卡宾和硫醚反应所生成的硫叶立德中间体根据取代基不同可发生[2,3]- σ 重排或是[1,2]- σ 重排反应(图S3)。该方法可为碳-硫键以及碳-碳键的构筑提供了一种高效易行的方法^[27]。近年来,基于金属卡宾和硫醚的重排反应愈发引起了科学家的重视,在不对称催化以及水相合成等方面已有突破性的进展。

北京大学王剑波课题组^[28,29]长期致力于基于卡宾过程的有机合成方法学的研究,并在相关领域取得了一系列重要研究成果。对于金属卡宾反应的立体选择性控制研究,王剑波课题组^[30]也取得突破性进展(图4)。2017年,利用手性二价铑和一价铜催化剂分别实现了高对映选择性的硫叶立德[2,3]- σ 重排反应(Doyle-Kirmse反应)。该反应条件温和、产率和对映选择性高、官能团兼容性好。更为重要的是,此方法提供了全新的含三氟甲基硫基叔碳中心的构建方法,对于三氟甲基硫基的手性引入具有重要意义^[31]。为了系统地研究反应机理,进行了一系列控制实验。三氟甲基硫基化合物和重氮酯在不同的非手性或者手性铑催化剂条件下所得重排产物的非对映选择性几乎一致,说明反应可能经历自由的硫叶立德中间体。在控制实验中,重氮底物和对称的含硫化合物在手性的铑催化剂条件下反应,对映选择性几乎为零,这进一步说明了反应可能经历自由的硫叶立德过程。因此,认为该反应的不对称诱导过程涉及到手性金属卡宾的生成,随后诱导生成手性自由硫叶立德,再通过协同的[2,3]- σ 重排,手性转移最终得到产物。

2018年,四川大学冯小明课题组^[32-34]利用其长期研究发展的柔性直链烷基链接的C₂对称双氮氧酰胺配体,成功实现了镍催化的 α -重氮吡唑酰胺和硫醚的不对称Doyle-Kirmse反应(图5)。该反应使用氯化镍作催化剂,双三氟甲烷磺酰亚胺银盐为添加剂,以及如图5所示的配体。在温和条件下(40℃),一系列结构具有多样性的 β -烯基及苯乙酸衍生的 α -重氮吡唑酰胺和相应的硫醚在较短的反应时间(5~20 min)内能取得优异的结果,得到最高可达99%的产率以及96%的对映选择性。机理研究实验证明,吡唑酰胺的引入能有效促进形成手性路易斯酸催化剂结合的叶立德中间体,因此使得该反应在重排过程中的立体选择性得到良好的控制。此外,该方法可用于克级合成,且重排产物可在对映选择性基本保持的情况下,高效转化成相应的手性醇、酯及酰胺类化合物。

浙江大学潘远江课题组^[35]报道了一种温和的氯化血红素催化体系,通过环糊精以及曲拉通X-100的协同辅助作用,成功在水相中实现了Doyle-Kirmse反应(图S4)。反应机理如下:利用铁卡宾与硫醚原位生成硫叶立德活性中间体,之后经历五元六电子过渡态,发生[2,3]- σ 重排得到高烯丙基硫醚。此方法对非水溶性的烯丙基硫醚和重氮试剂具有良好的底物适用范围,目标产物收率可高达99%。潘远江课题组^[36]又利用相近的氯化血红素催化体系,对芳基苄基硫醚[1,2]-Stevens或Sommelet-Hauser重排反应进行了探究。针对溶剂以及取代基效应的研究显示,苄基对位具有强吸电子取代基时能显著促进Sommelet-Hauser重排,而其他取代基则促进[1,2]-Stevens重排。此外,水作为溶剂也能促进Sommelet-Hauser重排反应。

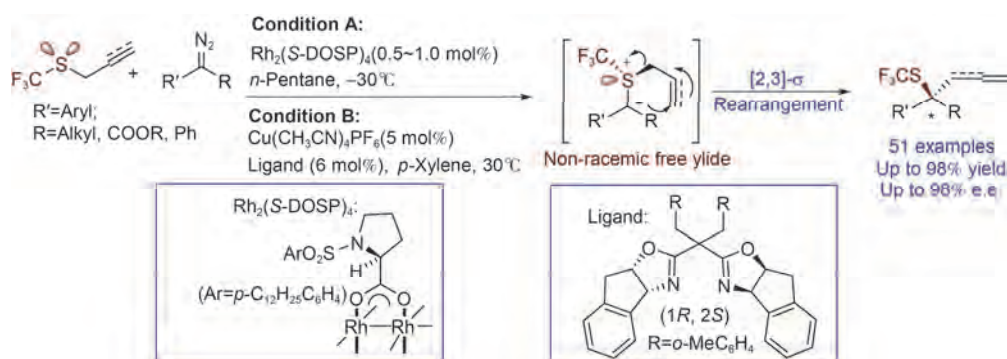


图4 (网络版彩色)铑(II)或铜(I)催化的不对称Doyle-Kirmse反应

Figure 4 (Color online) Rhodium (II) or copper (I) catalyzed asymmetric Doyle-Kirmse reaction

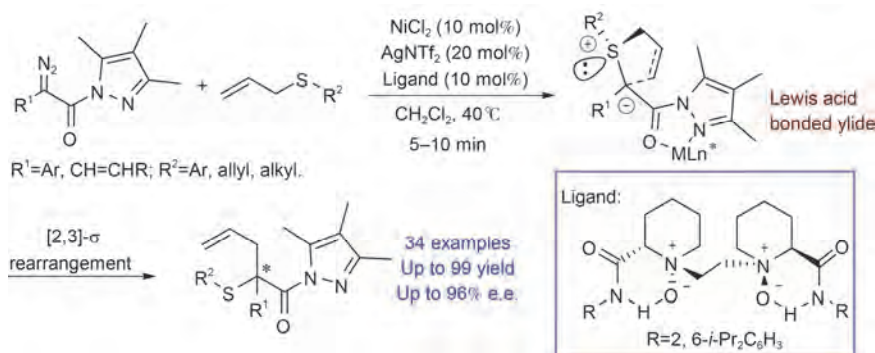


图5 (网络版彩色)镍催化的不对称Doyle-Kirmse反应

Figure 5 (Color online) Nickel(II) catalyzed asymmetric Doyle-Kirmse reaction

1.3 其他进展

基于硫叶立德化学以及硫醚促进反应的研究进展^[1,37], 北京大学深圳研究生院黄湧课题组^[38]报道了首例由有机硫化物作为催化剂, 通过两性含硼离子中间体实现 sp^3 碳杂化的卤化芳烃和芳基硼酸的 Suzuki-Miyaura交叉偶联反应, 可用于高效制备二芳基甲烷类似物(图6). 反应首先是有机小分子硫催化剂与苄基卤化物发生亲核取代反应, 经由硫鎓盐形成硫叶立德中间体. 之后硫叶立德同芳基硼酸化合物反应生成两性离子中间体, 随后发生分子内的1,2- σ 迁移及脱硼反应生成最终碳-碳偶联产物. 其中硫鎓盐的形成是整个催化循环中最慢的步骤. 值得

一提的是, 该反应对烷基亲电试剂选择性要远高于芳基亲电试剂. 传统偶联反应中最为活泼的芳基碳-碘键和芳基碳-溴键在此催化体系下并不受影响, 在产物中可以得到保留, 可为产物衍生化合合成提供新的位点.

2 硫鎓盐及硫叶立德作为反应底物的应用

2.1 硫鎓盐作为偶联反应底物

硫鎓盐由于其良好的稳定性、低毒性以及易于操作的优势使其作为底物在有机合成中的应用具有可行性. 通常情况下, 硫鎓盐不论在质子溶剂和非质子溶剂中都具有良好的溶解性. 早期研究显示, 硫鎓离

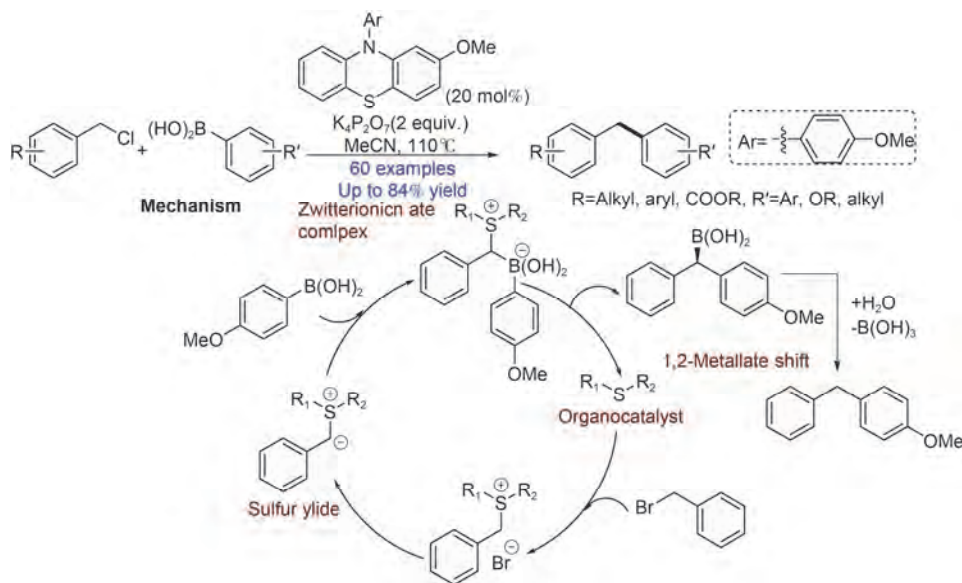


图6 (网络版彩色)硫醚催化的Suzuki-Miyaura交叉偶联反应

Figure 6 (Color online) Sulfide catalyzed Suzuki-Miyaura coupling reactions

子中的未成键孤对电子可通过和金属催化剂配位来实现活化^[39]。这些独特的性质促使科学家在20世纪就尝试探索其作为底物在金属催化反应中的应用。1997年,埃默里大学Liebeskind课题组^[40]报道了首例利用五元环状硫鎓盐作为偶联反应底物,参与钯或镍催化的碳-碳偶联反应的工作。在其后10年,相关研究并没有引起广泛关注,直到近期才重新进入科学家的视野^[27]。

近期,武汉理工大学张成潘课题组在硫鎓盐参与的金属催化的碳-碳键偶联反应进行了系统的研究(图S5)。2016年,张成潘课题组^[41]首次报道了室温下钯催化的Yagupolskii-Umemoto试剂与末端烯烃的Heck反应。该含氟硫鎓盐与烯烃在二(三叔丁基膦)钯为催化剂的条件下以良好的收率得到偶联产物。传统的Heck反应中常需用碱,通过中和反应过程中所形成的酸并促进配体再生而使反应顺利进行。而在此反应中,碱性条件会使氟代硫鎓盐中的S-CF₃键断裂,或者通过 β -脱氟消除使得硫鎓盐分解,从而导致反应无法进行。相反,加入对甲苯磺酸则对此反应具有促进作用^[42]。在Liebeskind课题组^[40]工作基础上,张成潘课题组^[42]随后又报道了Yagupolskii-Umemoto试剂同芳基硼酸化合物的高效Suzuki-Miyaura交叉偶联反应。通过对硫鎓盐上不同芳基取代基反应活性的研究,最终发现含吸电子基团的芳基发生偶联反应活性要高于具有给电子取代基的芳基。2017年,张成潘课题组^[43]又报道了以芳基硫鎓盐作为底物的Sonogashira偶联反应。通过钯催化剂和碘化亚铜的协同作用,实现了端炔的高效芳基化。对于硫鎓盐底物,不仅三芳基硫鎓盐可以发生该反应,二芳基或单芳基硫鎓盐依然可以高效地实现该反应。对芳基的取代基效应的研究也得到同上述反应相同的结论,即含吸电子基团的芳基反应活性较高。上述苯基硫鎓盐反应活性研究的系统性工作,为碳-碳偶联反应提供了一类新的策略^[44]。

此外,硫鎓盐作为卤代芳烃的合成替代物,在碳-杂键偶联反应中也取得了突破。2017年,京都大学Yorimitsu课题组^[45]报道了钯催化的芳基硫鎓盐与联硼酸频那醇酯的碳-硼偶联反应(图S6)。该反应首先利用芳基硫醚和三氟甲磺酸甲酯的亲核取代反应在60℃条件下生成目标硫鎓盐底物。相应的硫鎓盐再在醋酸钯为催化剂,2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯(XPhos)为配体的条件下,进行碳-硼偶联反应。该

反应条件温和,官能团耐受性好,并可利用一锅法高效制备芳基硼酯化合物。芳基硫鎓盐在进行硼化反应中的活性比相应的氯苯高,大幅增加了此方法在复杂分子合成应用中的灵活性。值得一提的是,同芳基硫醚作为底物的碳-硼偶联反应相比,芳基硫鎓盐的缺电子特质使其活性更高,且反应中消除得到的中性硫醚也比硫醇阴离子对催化剂的活性影响小。

上述作为底物的硫鎓盐常利用硫醚和烷基化试剂的亲核取代反应来构筑。英国曼彻斯特大学Procter课题组^[46]于2018年则报道了一类新的合成策略,即通过扰乱的Pummerer反应,在无过渡金属参与条件下活化苯乙烯得到稳定的烯基硫鎓盐底物(图S7)。再以氯化镍为催化剂,三苯基膦为配体,实现了硫鎓盐同有机锌试剂的Negishi交叉偶联反应。此偶联反应中使用廉价易得的镍催化剂和膦配体,且反应条件简单温和,可高效得到一系列二、三以及四取代的烯烃产物。和前人工作相比^[47],本方法不仅可通过一锅法实现,而且可利用扰乱的Pummerer反应得到传统方法较难合成的烯基底物前体。

2018年,Novák课题组^[48]则将硫鎓盐作为碳-氢活化的烷基亲电试剂,发展了钯催化的芳香酰胺衍生物的邻位直接烷基化的反应(图S8)。醋酸钯为催化剂,醋酸铜和三氟乙酸为添加剂时,在温和条件下以较高产率得到碳氢活化产物。其中,三氟乙酸可完全抑制氮烷基化副产物的生成;醋酸铜则可有效提高反应产率。利用硫鎓盐作为烷基化试剂,上述体系也可以用于芳基脲类化合物的邻位碳氢烷基化反应。相比于此类反应常用的碘鎓盐,该硫鎓盐在反应体系中稳定性更高,可为过渡金属催化的碳氢活化领域开辟新的方向。

2.2 硫叶立德作为氟代试剂

现代合成方法倾向于利用稳定的硫叶立德作为底物参与反应。当硫叶立德中的负电荷受到1个或多个吸电子基团的离域作用后,其稳定性会大幅增加。然而,这种额外的稳定性常伴随着反应活性的下降。一方面意味着其实用性可大幅提高,另一方面也意味着需要发展相应的底物活化方法。

鉴于含氟基团在调节化合物尤其是药物分子性能方面的突出优势,含氟试剂以及相关合成方法的研究受到化学家的广泛重视。中国科学院上海有机化学研究所沈其龙课题组^[49]长期致力于亲电氟烷基

化试剂的创制及其反应研究. 2015年, 沈其龙课题组^[50]通过使用高效的铑催化剂与三氟甲基硫醚反应制备得到稳定的含三氟甲基取代的硫叶立德, 并探索其作为亲电三氟甲基化试剂的应用(图7). 相较于前人工作, 该试剂易于合成, 对水分和空气不敏感, 可同 β -酮酯或芳基碘发生三氟甲基化反应. 基于上述工作, 沈其龙课题组^[51]又实现了稳定的含二氟甲基硫叶立德的制备. 采用4-硝基苯基(二氟甲基)硫醚作为底物, 通过硝基的吸电子诱导效应来使硫叶立德活性更高, 最终利用路易斯酸四氟硼酸锂对其活化, 可以较高产率实现了烷基醇的二氟甲基化反应. 2017年, 沈其龙课题组^[52]又利用含单氟甲基的硫叶立德试剂, 在温和条件下高效实现了多种亲核试剂如醇、磺酸和氮杂芳烃等的单氟甲基化反应. 上述基于稳定硫叶立德结构的氟代试剂, 在引入含氟官能团方面必将具有广泛的应用前景.

3 硫鎓盐作为催化剂

季铵盐和季磷盐由于其独特的结构和多元化的反应性能, 广泛用作有机小分子催化剂^[53]. 经过数十年的发展, 季铵盐与季磷盐的研究已形成较为成熟的体系^[54,55]. 而相应的硫鎓盐虽然在有机合成中广泛用作合成子, 但很少被尝试用于反应的催化剂. 主要因其 α -氢酸性较高, 在碱性环境下易形成硫叶立德, 从而失去催化活性, 因此其使用范围受到极大的限制. 日本长崎大学的Shirakawa课题组^[56]因势利导利用硫鎓离子 α -位相对较强的酸性, 设计并发展

了一类基于其氢键作用的有机小分子三烷基硫鎓盐催化剂(图S9). 首先通过单晶X射线衍射确认了硫鎓盐的分子结构, 又利用核磁滴定实验对硫鎓盐作为催化剂的键合能力进行了探究, 确认该催化剂可以利用氢键活化特定底物; 随即以曼尼希和氮杂双烯合成反应为模板, 比较了该硫鎓盐和相应季铵盐催化剂的催化活性. 这例报道为基于硫鎓离子结构的催化剂设计提供了新的方向, 具有重大指导意义.

不对称相转移催化具有反应条件温和、操作简便和环境友好等特点. 其中, 基于季铵盐与季磷盐结构的相转移催化剂已经有广泛应用. 在上述工作基础上, Shirakawa课题组^[57]又进一步报道了基于联萘结构的手性硫鎓盐可作为相转移催化剂, 实现了3-取代吡啶酮对马来酰亚胺的不对称Michael加成反应(图8). 该反应条件温和, 能高效构建同时含叔碳和季碳手性中心的3,3'-二取代羟吡啶类化合物. 为了避免上述提到的碱性条件下硫鎓盐催化剂不稳定的问题, 选择了中性条件下的相转移反应, 能在一定程度上避免硫鎓盐失活, 从而实现目标催化反应, 这是目前唯一一例硫鎓盐作为手性催化剂的报道.

4 总结与展望

近年来, 合成化学家不断探索拓展硫鎓盐以及硫叶立德的应用范围. 本文按照硫鎓盐以及硫叶立德在有机合成反应中所扮演的角色, 对近3年来其最新研究进展及应用进行了总结. 上面的介绍中, 硫鎓盐及硫叶立德都展现出截然不同的活性. 首先, 通过

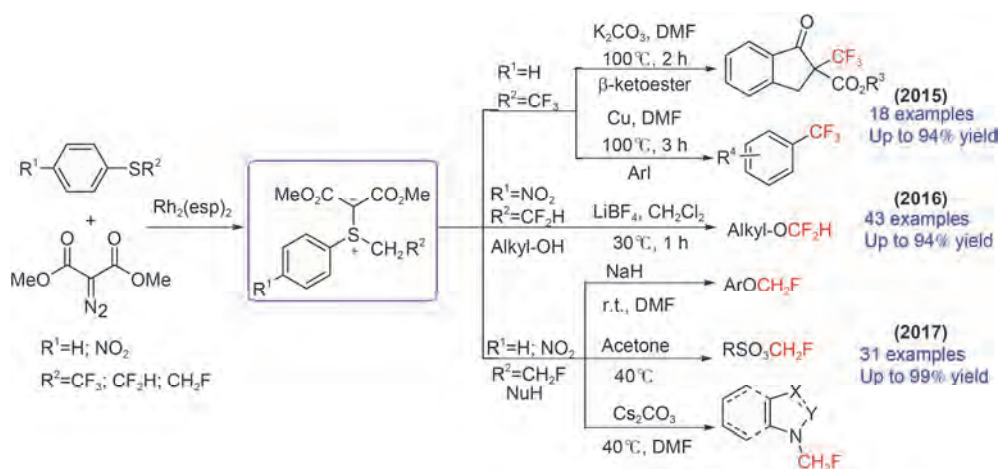


图7 (网络版彩色)基于硫鎓盐的氟代试剂

Figure 7 (Color online) Sulfonium salts as stable fluorination reagents

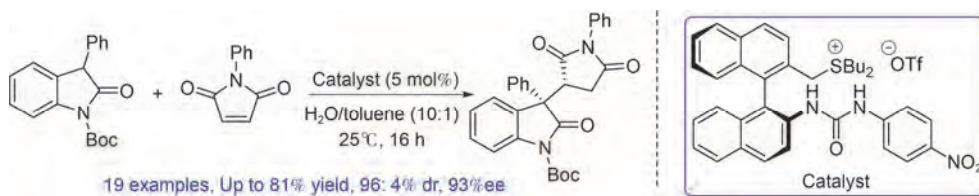


图8 (网络版彩色)手性硫鎓盐催化的不对称相转移Michael加成反应

Figure 8 (Color online) Chiral sulfonium salts catalyzed asymmetric phase transfer Michael addition reaction

苯炔以及金属卡宾等亲电试剂引发基于硫叶立德和硫鎓盐结构的高活性中间体的原位生成,发展了一系列新颖的碳-硫键构筑方法,可用于有机硫化物的高效合成;其次,利用稳定且易于操作的硫鎓盐及硫叶立德作为反应底物,发展新的活化方法及合成反应(偶联反应、氟代反应等),使其在有机反应中扮演新的角色,更具有实用价值。目前,上述领域尽管取得了一些进展,我们认为后续的研究需着重从机理的角度出发,深入理解硫鎓盐和硫叶立德的活性和构效关系,并以此为思路指导新合成方法的研究。相较于前两部分的应用,发展基于硫鎓盐结构的催化

剂是非常具有挑战性的研究工作。相关课题具有重要的理论研究和实际应用价值,但目前报道极为有限。此领域毫无疑问是今后重要的研究方向之一,特别是对称转化、催化剂稳定性以及构效关系的研究是该类催化剂应用亟待解决的难题。未来也可将上述相关催化剂同其他催化体系结合,发展高效、实用、绿色的新合成方法。综上所述,在介绍硫鎓盐及硫叶立德化学的最新进展及局限性的同时,作者希望本文能激发读者对此研究领域的兴趣。相信在不久的将来,相关合成方法将取得创新进展,在有机化学、药物化学及材料科学中发挥更大作用。

参考文献

- Mcgarrrigle E M, Myers E L, Illa O, et al. Chalcogenides as organocatalysts. *Chem Rev*, 2007, 107: 5841–5883
- Page P C B. *Organosulfur Chemistry II*. Berlin: Springer, 1999
- Li A H, Dai L X. Asymmetric ylide reactions: Epoxidation, cyclopropanation, aziridination, olefination, and rearrangement. *Chem Rev*, 1997, 97: 2341–2372
- Aggarwal V K, Winn C L. Catalytic, asymmetric sulfur ylide-mediated epoxidation of carbonyl compounds: Scope, selectivity, and applications in synthesis. *Acc Chem Res*, 2004, 37: 611–620
- Lu L Q, Li T R, Wang Q, et al. Beyond sulfide-centric catalysis: Recent advances in the catalytic cyclization reactions of sulfur ylides. *Chem Soc Rev*, 2017, 46: 4135–4149
- Bur S K, Padwa A. The Pummerer reaction: Methodology and strategy for the synthesis of heterocyclic compounds. *Chem Rev*, 2004, 35: 2401–2432
- Crivello J V. The discovery and development of onium salt cationic photoinitiators. *J Polym Sci A Polym Chem*, 1999, 37: 4241–4254
- Dubrovskiy A V, Markina N A, Larock R C. Use of benzyne for the synthesis of heterocycles. *Org Biomol Chem*, 2013, 11: 191–218
- Shi J R, Li Y Y, Li Y. Aryne multifunctionalization with benzdiyne and benztriyne equivalents. *Chem Soc Rev*, 2017, 46: 1707–1719
- Li Y M, Mück-Lichtenfeld C, Studer A. Sulfonium ylides by [3+2] cycloaddition of arynes with vinyl sulfides: Stereoselective synthesis of highly substituted alkenes. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55: 14435–14438
- Blackburn G M, Ollis W D, Plackett J D, et al. Sigmatropic reactions of allylic sulphur ylids. *Chem Commun*, 1968, (4): 186–188
- Roy T, Biju A T. Recent advances in molecular rearrangements involving aryne intermediates. *Chem Commun*, 2018, 54: 2580–2594
- Chen J, Palani V, Hoye T R. Reactions of HDDA-derived benzyne with sulfides: Mechanism, modes, and three-component reactions. *J Am Chem Soc*, 2016, 138: 4318–4321
- Tan J J, Zheng T Y, Xu K, et al. Aryne triggered [2,3]-sigmatropic rearrangement of allyl and propargyl thioethers. *Org Biomol Chem*, 2017, 15: 4946–4950
- Thangaraj M, Gaykar R N, Roy T, et al. Synthesis of functionalized β -keto arylthioethers by the aryne induced [2,3] Stevens rearrangement of allylthioethers. *J Org Chem*, 2017, 82: 4470–4476
- Xu X B, Lin Z H, Liu Y Y, et al. Stevens rearrangement of thioethers with arynes: A facile access to multi-substituted β -keto thioethers.

- Org Biomol Chem, 2017, 15: 2716–2720
- 17 Zheng T Y, Tan J J, Fan R, et al. Diverse ring opening of thietanes and other cyclic sulfides: An electrophilic aryne activation approach. Chem Commun, 2018, 54: 1303–1306
- 18 Fan R, Liu B B, Zheng T Y, et al. An aryne triggered ring-opening fluorination of cyclic thioethers with potassium fluoride. Chem Comm, 2018, 54: 7081–7084
- 19 Liu F L, Chen J R, Zou Y Q, et al. Three-component coupling reaction triggered by insertion of arynes into the S=O bond of DMSO. Org Lett, 2014, 16: 3768–3771
- 20 Li Y Y, Qiu D C, Gu R R, et al. Aryne 1,2,3-trifunctionalization with aryl allyl sulfoxides. J Am Chem Soc, 2016, 138: 10814–10817
- 21 Li H Y, Xing L J, Lou M M, et al. Reaction of arynes with sulfoxides. Org Lett, 2015, 17: 1098–1101
- 22 Li X J, Sun Y, Huang X, et al. Synthesis of *o*-aryloxy triarylsulfonium salts via aryne insertion into diaryl sulfoxides. Org Lett, 2017, 19: 838–841
- 23 Matsuzawa T, Uchida K, Yoshida S, et al. Synthesis of diverse *o*-arylthio-substituted diaryl ethers by direct oxythiolation of arynes with diaryl sulfoxides involving migratory *o*-arylation. Org Lett, 2017, 19: 5521–5524
- 24 Zhang Z K, Sheng Z, Yu W Z, et al. Catalytic asymmetric trifluoromethylthiolation via enantioselective [2,3]-sigmatropic rearrangement of sulfonium ylides. Nat Chem, 2017, 9: 970–976
- 25 Cheng Q, Deng Y M, Doyle M P, et al. Cycloaddition reactions of enoldiazo compounds. Chem Soc Rev, 2017, 46: 5425–5443
- 26 Doyle M P, Duffy R, Ratnikov M, et al. Catalytic carbene insertion into C–H bonds. Chem Rev, 2010, 110: 704
- 27 Neuhaus J D, Oost R, Maulide N, et al. Sulfur-based ylides in transition-metal-catalysed processes. Top Curr Chem (Z), 2018, 376: 15
- 28 Xiao Q, Zhang Y, Wang J B. Diazo compounds and *N*-tosylhydrazones: Novel cross-coupling partners in transition-metal-catalyzed reactions. Acc Chem Res, 2013, 46: 236–247
- 29 Zhang Y, Wang J B. Catalytic [2,3]-sigmatropic rearrangement of sulfur ylide derived from metal carbene. Coord Chem Rev, 2010, 254: 941–953
- 30 Xia Y, Qiu D, Wang J B. Transition-metal-catalyzed cross-couplings through carbene migratory insertion. Chem Rev, 2017, 23: 13810–13889
- 31 Xu X H, Matsuzaki K, Shibata N. Synthetic methods for compounds having CF₃-S units on carbon by trifluoromethylation, trifluoromethylthiolation, triflylation, and related reactions. Chem Rev, 2015, 115: 731–764
- 32 Lin X B, Tang Y, Yang W, et al. Chiral nickel(II) complex catalyzed enantioselective Doyle-Kirmse reaction of α -diazo pyrazoleamides. J Am Chem Soc, 2018, 140: 3299–3305
- 33 Liu X H, Lin L L, Feng X M. Chiral *N,N'*-dioxides: New ligands and organocatalysts for catalytic asymmetric reactions. Acc Chem Res, 2011, 44: 574–587
- 34 Liu X H, Zheng H F, Xia Y, et al. Asymmetric cycloaddition and cyclization reactions catalyzed by chiral *N,N'*-dioxide-metal complexes. Acc Chem Res, 2017, 50: 2621–2631
- 35 Xu X F, Li C, Tao Z H, et al. Aqueous hemin catalyzed sulfonium ylide formation and subsequent [2,3]-sigmatropic rearrangements. Green Chem, 2017, 19: 1245–1249
- 36 Xu X F, Li C, Xiong M T, et al. Hemin-catalyzed sulfonium ylide formation and subsequently reactant-controlled chemoselective rearrangements. Chem Commun, 2017, 53: 6219–6222
- 37 Arrayas R G, Carretero C J. Chiral thioether-based catalysts in asymmetric synthesis: Recent advances. Chem Commun, 2011, 47: 2207–2211
- 38 He Z, Song F F, Sun H, et al. Transition-metal-free Suzuki-type cross-coupling reaction of benzyl halides and boronic acids via 1,2-metalate shift. J Am Chem Soc, 2018, 140: 2693–2699
- 39 Stein C A, Taube H. Trimethylsulfonium ion as a ligand: Synthesis and characterization of pentaamminetrimethylsulfoniumruthenium tris(hexafluorophosphate). J Am Chem Soc, 1978, 100: 336–337
- 40 Srogl J, Allred G D, Liebeskind L S. Sulfonium salts participants par excellence in metal-catalyzed carbon-carbon bond-forming reactions. J Am Chem Soc, 1997, 119: 12376–12377
- 41 Wang S M, Song H X, Wang X Y, et al. Palladium-catalyzed Mizoroki-Heck-type reactions of [Ph₂SRfn][OTf] with alkenes at room temperature. Chem Commun, 2016, 52: 11893–11896
- 42 Wang S M, Wang X Y, Qin H L, et al. Palladium-catalyzed arylation of arylboronic acids with Yagupolski-Umemoto reagents. Chem Eur J, 2016, 47: 6542–6546
- 43 Tian Z Y, Wang S M, Jia S J, et al. Sonogashira reaction using arylsulfonium salts as cross-coupling partners. Org Lett, 2017, 19: 5454–5457
- 44 Tian Z Y, Hu T Y, Teng H B, et al. Application of arylsulfonium salts as arylation reagents. Tetrahedron Lett, 2018, 59: 299–309

- 45 Minami H, Otsuka S, Nogi K, et al. Palladium-catalyzed borylation of aryl sulfoniums with diborons. *ACS Catalysis*, 2017, 8: 579–583
- 46 Aukland M H, Talbot F J T, Fernández-Salas J A, et al. An interrupted pummerer/nickel-catalysed cross-coupling sequence. *Angew Chem Int Ed*, 2018, 57: 9785–9789
- 47 Cowper P, Yu J, Turton M D, et al. Azulen-sulfonium salts: Accessible, stable, and versatile reagents for cross-coupling. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 128: 2610–2614
- 48 Simkó D C, Elekes P, Pázmándi V, et al. Sulfonium salts as alkylating agents for palladium-catalyzed direct ortho alkylation of anilides and aromatic ureas. *Org Lett*, 2018, 20: 676–679
- 49 Shao X X, Xu C F, Lu L, et al. Shelf-stable electrophilic reagents for trifluoromethylthiolation. *Acc Chem Res*, 2015, 48: 1227–1236
- 50 Liu Y, Shao X X, Zhang P P, et al. Trifluoromethyl-substituted sulfonium ylide: Rh-catalyzed carbenoid addition to trifluoromethylthioether. *Org Lett*, 2015, 17: 2752–2755
- 51 Zhu J S, Liu Y F, Shen Q L. Direct Difluoromethylation of alcohols with an electrophilic difluoromethylated sulfonium ylide. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 128: 9196–9200
- 52 Liu Y F, Lu L, Shen Q L. Monofluoromethyl-substituted sulfonium ylides: Electrophilic monofluoromethylating reagents with broad substrate scopes. *Angew Chem Int Ed*, 2017, 56: 9930–9934
- 53 Tan J J, Yasuda N. Contemporary asymmetric phase transfer catalysis: Large-scale industrial applications. *Org Process Res Dev*, 2015, 19: 1731–1746
- 54 Liu S, Kumatabara Y, Shirakawa S. Chiral quaternary phosphonium salts as phase-transfer catalysts for environmentally benign asymmetric transformations. *Green Chem*, 2016, 18: 331–341
- 55 Cheng J P, Liu B, Zhang X M. Radical substituent effects of α -sulfonium groups. *J Org Chem*, 1998, 63: 7574–7575
- 56 Kaneko S, Kumatabara Y, Shimizu S, et al. Hydrogen-bonding catalysis of sulfonium salts. *Chem Commun*, 2016, 53: 119–122
- 57 Liu S, Maruoka K, Shirakawa S. Chiral tertiary sulfonium salts as effective catalysts for asymmetric base-free neutral phase-transfer reactions. *Angew Chem Int Ed*, 2017, 56: 4819–4823

补充材料

- 图 S1 苯炔与烯基硫醚的反应
- 图 S2 亚砷与苯炔的反应
- 图 S3 金属卡宾与硫醚的重排反应
- 图 S4 水相中的 Doyle-Kirmse, [1,2]-Stevens 和 Sommelet-Hauser 反应
- 图 S5 硫鎓盐的碳-碳偶联反应
- 图 S6 钯催化芳基硫鎓盐的硼化反应
- 图 S7 镍催化芳基硫鎓盐的 Negishi 反应
- 图 S8 钯催化的芳基酰胺的邻位烷基化反应
- 图 S9 三烷基硫鎓盐作为氢键催化剂的应用

本文以上补充材料见网络版 csb.scichina.com. 补充材料为作者提供的原始数据, 作者对其学术质量和内容负责.

Summary for “硫鎓盐及硫叶立德化学的最新进展”

Recent advance in sulfur ylide and sulfonium salts chemistry

Jiajing Tan

Department of Organic Chemistry, Faculty of Science, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, China
E-mail: tanjj@mail.buct.edu.cn

Organosulfur compounds are ubiquitous in natural products and active pharmaceutical ingredients. They are also versatile scaffold that are widely applicable in material and food chemistry. The increasing demand indeed lead to a continuous progress in developing of new methodologies in organosulfur chemistry. Among them, sulfur ylides and sulfonium salts with unique reactivities have been employed to provide simple, effective, and often stereoselective methods to gain access to sulfur containing molecules. The essential goal of this review is to provide a comprehensive account of representative research progress on sulfonium salt and sulfur ylide chemistry in the past three years. Seminal reports on this topic are occasionally covered with the purpose of providing a brief research background. For the sake of convenience, this review is organized in three parts based on the role they played in organic reactions (synthetic intermediates, reagents and catalysts).

In the first section, the development of new approaches for generate sulfur ylide or sulfonium salt intermediates were summarized. Electrophilic aryne species could be employed to react with sulfides or sulfoxides to form the desired sulfur intermediates, which could underwent a variety of interesting transformations. Moreover, recent progress in metal carbene-based sulfur ylide approaches have also been introduced. Both the progress in asymmetric catalysis variants and reactions in aqueous solution have been presented.

The second section describes the transformations using stabilized sulfonium salts and sulfur ylides as bench-stable reactants. The extra stability of these species is accompanied by a compromise in the reactivity, which usually requires developing activation methods. With transition metal catalysts to activate sulfonium salts, they have been discovered as efficient coupling partners in carbon-carbon bond and carbon-heteroatom bond formation reactions. Stable sulfur ylides could also be utilized to install fluorine-containing groups in a large variety of transformations.

The third section covers recent progress in employing sulfonium salts as catalysts in organic reactions. The acidity of the α C-H in sulfonium salt is relatively high than its nitrogen and phosphine analogues. Therefore, it could be easily removed to form the sulfur ylide, which have restricted its application as catalysts. On one hand, scientists took advantage of these properties and developed new cyclic sulfonium salts as hydrogen bonding catalysts. On the other hand, sulfonium salts could be used as stable phase transfer catalysts under base free conditions in order to avoid degradations.

Finally, the review discussed the limitations of the known chemistry in this field as well as the future opportunities. Sulfur ylide and sulfonium salts have displayed many unique reactivities as summarized in this review. New reactivity will still be the central theme of research given the importance of organosulfur compounds. In addition, insights into the factors controlling the reactivity via mechanistic studies will be of great importance for further research and development. Moreover, the applications of sulfonium salts as organocatalysts are still limited to a relatively narrow range of transformations. Therefore, it remains to be an elusive task to unlock their full potential, and future research must include the development of scalable and cost-efficient methods, broadening of reaction scopes, and integration with other catalytic manifolds. We hope that this review will pique the interests of readers and deliver inspiration for future development in this interesting and promising field.

sulfonium salt, sulfur ylide, organosulfur compounds, synthetic intermediate, coupling reaction, organocatalysts

doi: 10.1360/N972018-00837