



基于硫代磺酸酯的亲电硫化反应研究进展

宋婷婷¹, 徐政虎^{1,2*}

1. 山东大学化学与化工学院胶体与界面化学教育部重点实验室, 济南 250100

2. 中国科学院上海有机化学研究所金属有机化学国家重点实验室, 上海 200032

*通讯作者, E-mail: xuzh@sdu.edu.cn

收稿日期: 2021-02-01; 接受日期: 2021-03-15; 网络版发表日期: 2021-05-25

国家自然科学基金(编号: 21971149)、山东省自然科学基金(编号: ZR2019BB060)和山东大学基础研究基金(编号: ZR2019ZD45)资助项目

摘要 有机硫化物, 如硫醚、亚砷、砷类化合物, 种类丰富, 广泛存在于蛋白质、氨基酸、维生素等很多具有生物活性的分子和天然产物中, 对维持生物体代谢及生命活动起着重要作用, 并且由于其特殊结构性质, 含硫有机物被大量用于农药、医药、材料等领域. 因此C-S键的构筑及有机硫化物的合成是有机化学的基本研究领域. 硫代磺酸酯同时含有硫醚和磺酰基, 是一类有特殊反应活性的亲电硫化反应试剂. 硫代磺酸酯可以与多种亲核试剂发生亲电硫化反应, 也可以与自由基发生反应, 实现C-S键的构建, 进而合成有机硫化物. 基于此, 本文从离子型亲电硫化反应与自由基型亲电硫化反应两个方面对近年的研究进展进行了综述.

关键词 硫代磺酸酯, 亲电硫化, 过渡金属催化, 光催化, 自由基, 有机硫化物

1 引言

硫元素储量丰富, 是组成生物体结构、维持生命活动的重要元素, 含硫有机物对维持生命体的生命活动起到重要作用. 含硫有机化合物广泛存在于天然产物和药物化合物中^[1,2], 如大蒜素、半胱氨酸、蛋氨酸等都是天然有机硫化物的典型代表. 很多药物分子中也含有硫元素, 如最常见的抗生素类药物青霉素和头孢、治疗人体免疫缺陷病毒(HIV)感染的药物奈非那韦等药物都是有机硫化物(图1). 有机硫化物是重要的合成中间体, 广泛应用于有机合成中. 因此, 含硫有机化合物的合成非常重要, C-S键的构筑是有机合成化学的基础^[3~7]. 然而相比于C-N键, 对C-O键的合成、C-S键的形成研究相对较少.

传统构筑C-S键的方法是使用硫试剂通过亲核取代实现, 但此类反应往往需要气味和毒性比较大的强亲核性硫试剂进行反应, 反应条件苛刻(如高温、强氧化剂), 并且硫试剂可能导致过渡金属催化剂失活. 近年来, 亲电硫化反应作为一种新型的C-S成键方式, 不使用气味与毒性较大的硫试剂、能与多种亲核试剂反应合成含硫有机物, 与传统的亲核硫化反应相比更具有优势(图2). 因此, 开发新型高效无臭的亲电硫化反应, 发展新型的亲电硫化反应试剂是非常迫切的. 近年来, 研究发现苯磺酸硫酯是一类高效温和的亲电硫化试剂. 苯亚磺酸的 pK_a 是2.76, 苯亚磺酸根是一个很好的离去基团, 相比于其他几种常见的硫化试剂, 苯磺酸硫酯具有更高的亲电活性. 苯磺酸硫酯同时含有磺酰基和巯基基团, 能够实现有机物的磺酰化与硫化

引用格式: Song T, Xu Z. Research progress of electrophilic sulfonylation of benzenethiosulfonates. *Sci Sin Chim*, 2021, 51: 628–650, doi: 10.1360/SSC-2021-0029

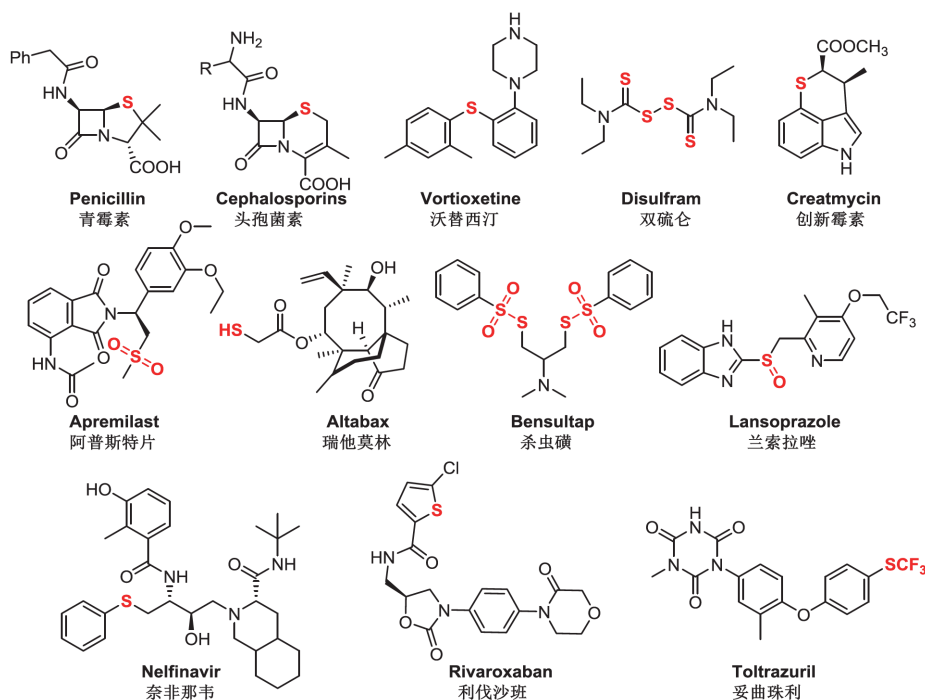
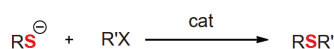


图 1 包含硫的天然产物、药物和农用化学品(网络版彩图)

Figure 1 Examples of S-containing natural products, pharmaceuticals and agrochemicals (color online).

Nucleophilic Sulfenylation



Electrophilic Sulfenylation

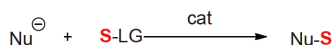


图 2 C-S键的构筑方法(网络版彩图)

Figure 2 The construction of C-S bond (color online).

反应. 磺酰基团与羰基、磷酸基等基团在分子大小、电荷分布等方面有类似属性, 可以稳定药物分子结构、提高选择性. 苯磺酸硫酯作为一种特殊试剂, 既可以与亲核试剂反应, 也可以与自由基发生反应, 本文详细介绍了近年来基于苯磺酸硫酯试剂的亲电硫化反应在构筑C-S键方面的研究进展.

2 离子型亲电硫化反应

2.1 亲电硫化试剂捕捉活性中间体

通常来说传统构筑C-S键的主要方式是使用硫醇(RSH)等 $S^{\delta-}$ 试剂和亲电试剂 E^+ (如有机卤化物)在过渡

金属(M)催化下发生亲核偶联(取代反应)和加成反应^[8,9]. 第一种交叉偶联方法被广泛用于C-S键的构筑, 催化循环步骤如下: 首先带有离去基团的底物(如有机卤化物R-X)与过渡金属催化剂发生氧化加成, 接着硫试剂与金属配合物发生转金属化反应, 最后发生还原消除完成交叉偶联构筑C-S键(图3); 另一种形成C-S键的重要方法是S-S键、S-H键与不饱和键的加成反应, 催化循环过程首先是硫试剂与过渡金属催化剂的氧化加成, 接着金属配合物和不饱和键配位, 随后发生对不饱和键的插入, 最后还原消除构筑C-S键(图4). 由于硫醇、二硫醚等硫试剂具有刺激性气味且易使金属催化剂中毒, 极大地限制了亲核硫化反应的发展, 所以C-S键的构筑相对于其他碳杂键的构筑更具挑战性, 因此寻找新的硫试剂及新的催化体系尤为重要.

近年来, 新型的带有不同离去基团的亲电硫化试剂(如 R'_2N-SR 、 $R'SO_2-SR$ 等)被开发出来. 通过过渡金属催化的亲电硫化反应来实现C-S键的构筑成为一类重要的合成方法. 此类反应主要是在过渡金属催化下, 通过亲核试剂 Nu^- 对带有离去基团的亲电硫化试剂(如 $ArSO_2SR$ 、 R_2N-SR' 等)的 $S^{\delta+}$ 进攻发生亲电硫化反应构

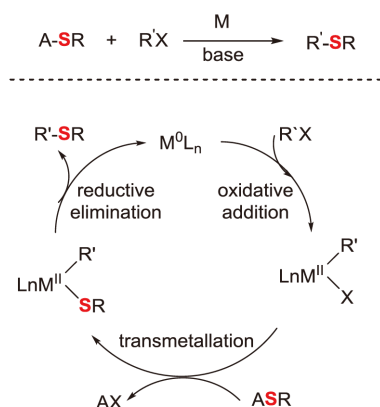


图3 硫化物的交叉偶联反应(网络版彩图)

Figure 3 Catalytic cross-coupling reactions of A-SR (color online).

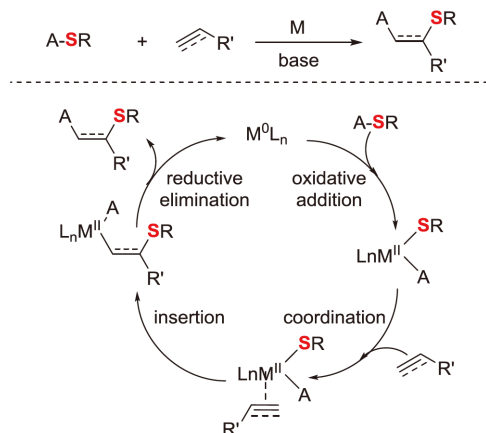


图4 硫化物对炔烃/烯烃的插入(网络版彩图)

Figure 4 Catalytic addition of A-SR derivatives to alkynes and alkenes (color online).

筑C-S键, 这种方法将反应的底物范围从亲电试剂 E^+ 扩展到了亲核试剂 Nu^- , 在合成有机硫化物领域具有广泛的应用价值。

苯磺酸硫酯可以作为亲电硫化试剂与亲核试剂(有机金属试剂、胺、醇、硫醇等)反应直接构筑C-S键^[4,9-12]。唐勇和戴立信等^[13-15]从D-(+)-樟脑出发, 经二异丙基胺基锂(LDA)处理, 以 $PhSO_2SCH_3$ 为亲电硫化试剂实现了D-(+)-樟脑羧基 α 位C-S键的构筑得到手性硫醚, 后续合成衍生的硫叶立德 $5/5'$, 进而对映选择性地实现了乙烯基环丙烷和乙烯基环氧乙烷衍生物的合成(图5)。常见的有机金属试剂均可以与苯磺酸硫酯反应构建C-S键^[16-21], 如Knochel课题组^[16]以(2-溴苯基)苯磺酸硫酯 12 为亲电试剂和炔基格式试剂 13 发生亲电

硫化反应合成了(2-溴苯基)炔基硫醚 14 , 以此中间体出发构建了苯并噻吩的骨架(图6)。

本课题组围绕以苯磺酸硫酯为亲电硫化试剂, 通过捕捉体系中产生的活泼中间体构筑C-S键展开了系列工作。临床医学研究表明, 1,2,3-三氮唑化合物是重要的药物骨架, 在抗癌、抗病毒, 特别是在抗艾滋病等方面表现出极高的生物活性, 因此在药物化学中有着广泛应用。Cu(I)催化叠氮、炔烃发生环加成反应(CuAAC)能够单一性地得到1,4-二取代三氮唑化合物, 反应高效、区域选择性100%且条件温和, 自被报道以来被广泛应用于药物合成、有机化学、材料化学等各重要领域。但是这种经典的CuAAC反应的局限在于只适用于端炔, 因为非端炔的活性低、反应区域选择性难以调控, 因此只能得到1,4-二取代三氮唑化合物。而5号位官能团化的1,4,5-三氮唑化合物不仅广泛存在于很多具有生物活性的天然产物及药物分子中, 也在生物体内发挥着极其重要的作用, 但是合成1,4,5-多取代三氮唑化合物却是极困难的。为了解决这个问题, 本课题组设想通过使用一种亲电硫化试剂(RS^+)捕捉click反应的中间体烯基铜发展一种“中断点击反应”(interrupted click reaction), 制备5号位硫官能团化的三氮唑化合物。亲电硫化试剂的选择十分关键, 如果亲电硫化试剂活性过高, 炔基铜中间体 21 就很容易发生硫化反应得到副产物 22 , 而活性过低就会生成大量的质子化的副产物 23 , 另外过量硫化试剂的引入很可能会与催化剂配位导致失活。我们认为苯磺酰硫酯是可以满足活性及电性相匹配的硫化试剂, 经过反应尝试我们首次采用“中断点击反应”的策略使用炔烃、叠氮化合物、苯磺酸硫酯三个组分在温和条件下一锅法合成了系列5号位硫功能化的三氮唑化合物^[22]。通过对反应底物的合理设计, 可以实现从简单的三氮唑衍生的5元中環到14元大环衍生物的制备, 进一步研究表明利用本方法仅需两步反应就可以构建具有抗真菌活性的化合物 24 , 产率为70%。我们还运用该合成方法对一些糖类、氨基酸等具有生物活性的天然产物进行了后期修饰(图7)。另外, 本课题组使用中断的点击化学反应的合成方法实现了5-炔基-三氮唑、5-氨基-三氮唑、5-锡基-三氮唑、5-硫三氟甲基-三氮唑、5-三氟甲基-三氮唑、5-硫-三氮唑、5-硫硫-三氮唑及等系列多取代功能化三氮唑化合物的制备^[23-26], 该方法在药物合成化学、材料合成等领域有着重要的应用前景,

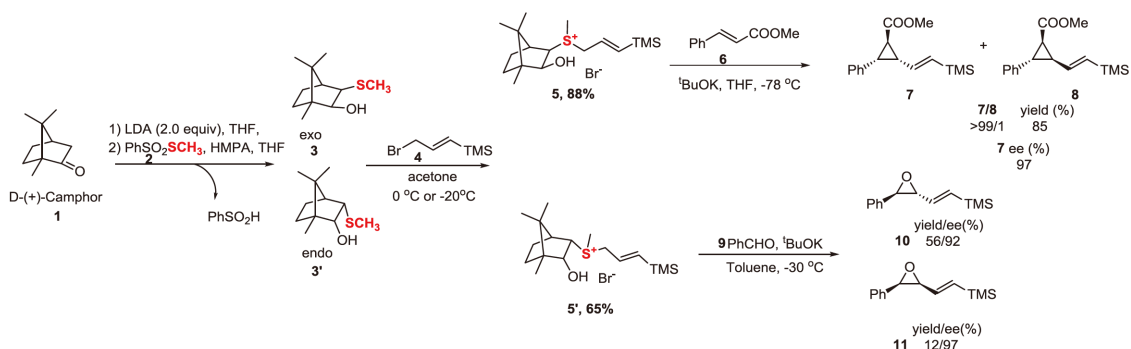


图 5 樟脑衍生硫叶立德对映选择性合成乙烯基环丙烷/环氧乙烷(网络版彩图)

Figure 5 Enantioselective synthesis of vinylcyclopropanes and vinyloxydes mediated by camphor-derived sulfur ylides (color online).

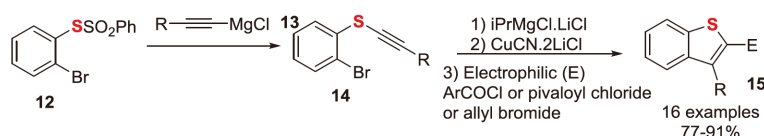


图 6 (2-溴苯基)炔基硫醚的合成及苯并噻吩的转化(网络版彩图)

Figure 6 Synthesis of alkynyl(2-bromophenyl) thioethers and subsequent transformation into benzo[b]thiophenes (color online).

不仅为多取代三氮唑和多硫化合物的合成提供了一条新的途径, 也为中断有机反应捕捉有机中间体提供了一种新的思路。陈万芝课题组^[27]采用类似的方法合成了二唑硫化物, 反应在金属铜催化下炔铜和1,3-偶极子偶氮亚胺发生[3+2]环加成得到铜中间体, 随后与芳基磺酸硫酯发生亲电硫化反应合成了系列*N,N*-并环含硫吡唑啉酮化合物。

秉承“中断的点击化学”的思路, 最近本课题组^[28]又发展了一种新的“中断的Kinugasa反应”, 在金属Cu(I)催化下以 PhSO_2SR 与炔烃、硝酮为原料, 通过使用硫亲电试剂捕获Kinugasa反应烯醇金属有机中间体 $\mathbf{27}$, 实现了三组分不对称中断Kinugasa反应高效构建硫功能化的多取代手性 β -内酰胺。该反应的关键步骤是利用亲电硫化试剂捕获Kinugasa反应的烯醇铜中间体, 反应使用带6个甲氧基取代的手性边臂双噻唑啉配体 $\text{L}^*(\text{HM-BOX})$ 通过结合一价铜催化剂可以高对映选择性地实现硫功能化的手性 β -内酰胺的合成。如果使用二硫亲电试剂 TsSS^tBu 还可以得到二硫功能化的多取代手性 β -内酰胺(图8), 该方法为构建官能化的手性 β -内酰胺提供了简便的方法。硫功能化的 β -内酰胺是很多药物分子的核心骨架, 如抗菌药物青霉素、安美汀等, 在化学、生物学、医学、药学等领域受到广泛关注。并且在有机合成上 β -内酰胺是一类重要的合成子,

硫功能化的多取代手性 β -内酰胺是重要的有机合成子, 可以实现多种转化如手性硫代 β -氨基酸、 β -氨基酸、手性多取代氮杂环丁烷和亚砷及合成Taxol的边链等。因此发展新型不对称催化反应构建手性多功能化的 β -内酰胺结构, 对于有机合成以及进一步发展新型抗生素对抗生素危机等都有重要的意义。我们对合成的硫功能化手性 β -内酰胺进行一些基本转化, 可得到其他重要手性含硫砌块, 反应的ee值基本保持。

由于含有二硫或多硫结构的化合物广泛存在于食品、材料、化学、生物和药物中而引起人们的广泛关注^[29-33], 本课题组以苯磺酸二硫叔丁酯为二硫化试剂实现了二硫、多硫化合物的制备, 反应通过芳基磺酸在金属铜催化下发生转金属化反应生成关键的芳基铜中间体 $\mathbf{34}$, 随后再经历亲电二硫化反应从而形成目标产物, 反应可能经历一个氧化加成和还原消除过程, 该反应也可以使用芳基硫酚和 β -酮酯为底物实现二硫/多硫化合物的制备(图9)。Hosoya课题组^[34,35]使用有机硼化物为底物在过渡金属铜或铈催化下以苯磺酸硫酯为亲电硫化试剂高效实现了有机硼化物的脱硼硫化^[36](图10), 反应中有机硼化物与金属催化剂发生金属交换反应, 再与苯磺酸硫酯发生亲电硫化反应。姜雪峰课题组^[37]以 RSSOMe 为二硫源, 根据软硬酸碱作用原理使用亲核试剂($\text{Nu}=\text{C}, \text{N}, \text{S}$)选择性地对硫氧

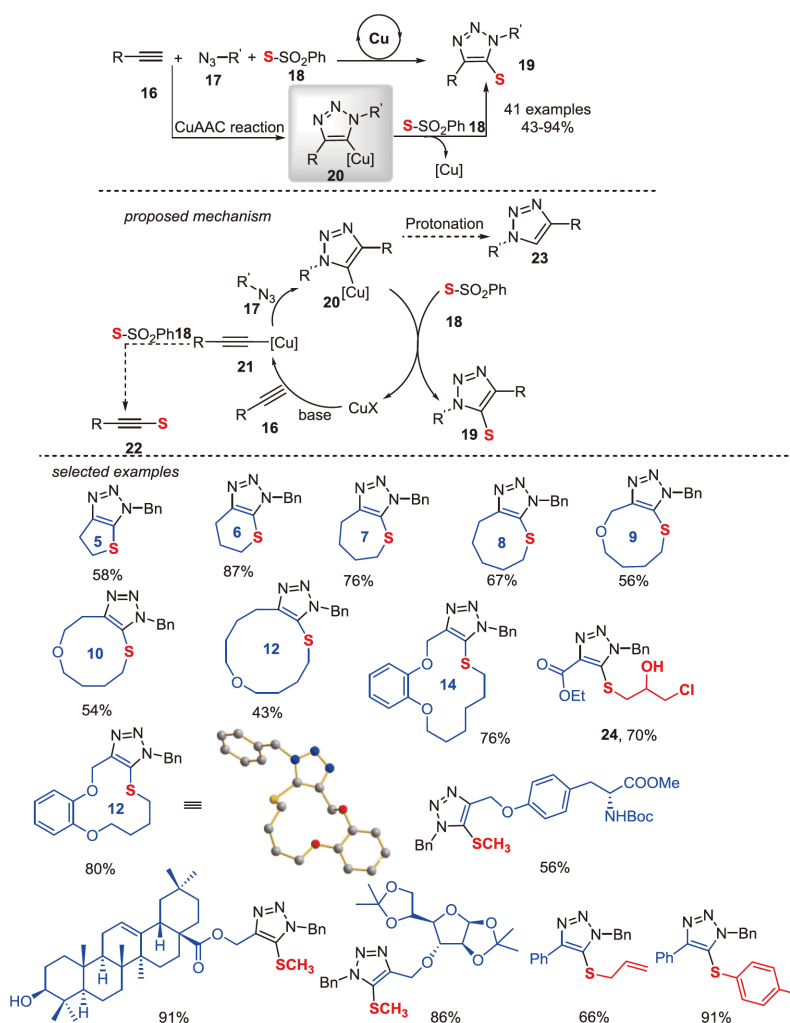


图 7 Cu(I)催化的亲电试剂“中断点击反应”制备5号位功能化的三氮唑化合物(网络版彩图)

Figure 7 Copper(I)-catalyzed interrupted click reaction by electrophiles to diverse 5-functionalized triazoles (color online).

键活化实现了二硫/多硫化合物的制备(图11).

邻位炔基化的硫芳基化合物不仅是药物、材料中的重要骨架,也是重要的合成中间体,可以转化为重要的手性配体,也可以实现亚砷、砷类等化合物的转化^[38,39].合成邻位炔基化硫芳基化合物的经典合成方法需要使用有刺激性臭味的硫醇在过渡金属作用下构筑C-S键,再结合Sonogashira反应实现炔基的偶联,步骤繁琐.苯炔化学已经发展成为有效合成1,2-芳基双官能团的一类重要方法,原位产生的苯炔是一种高活性的亲电中间体,可以与亲核试剂硫化物反应构建C-S键.苯炔与含有 α -H的烷基硫醚加合产生两性离子再经历分子内的1,4氢原子迁移(HAT)产生硫叶立德,后续可以实现各种有价值化合物的高效转化^[40,41].苯炔

还可以作为活性中间体与硫化物发生环加成反应构建复杂苯并杂环化合物, Studer课题组^[42]运用苯炔与不含有 α -H的烯基硫醚发生[3+2]环加成形成硫叶立德,再发生后续的HAT和 β 氢消除可以高立体选择性地得到相应的三取代烯烃. Singh课题组^[43]运用苯炔与二硫代缩醛为底物同样通过[3+2]环加成策略构建了苯并噻吩化合物.对活泼中间体苯炔亲核加成后再使用亲电试剂捕获是苯炔化学转化的经典反应^[44-48],因此本课题组使用一种亲电硫化试剂捕捉端炔亲核进攻现场产生的芳基铜中间体,通过简单易得的原料一步一锅法可快速构建邻位炔基化的芳基硫化物^[49].三组分反应的机理如下:在Cu(I)和碱作用下产生的炔铜中间体21会和现场产生的高活性苯炔46发生亲核反应生成邻

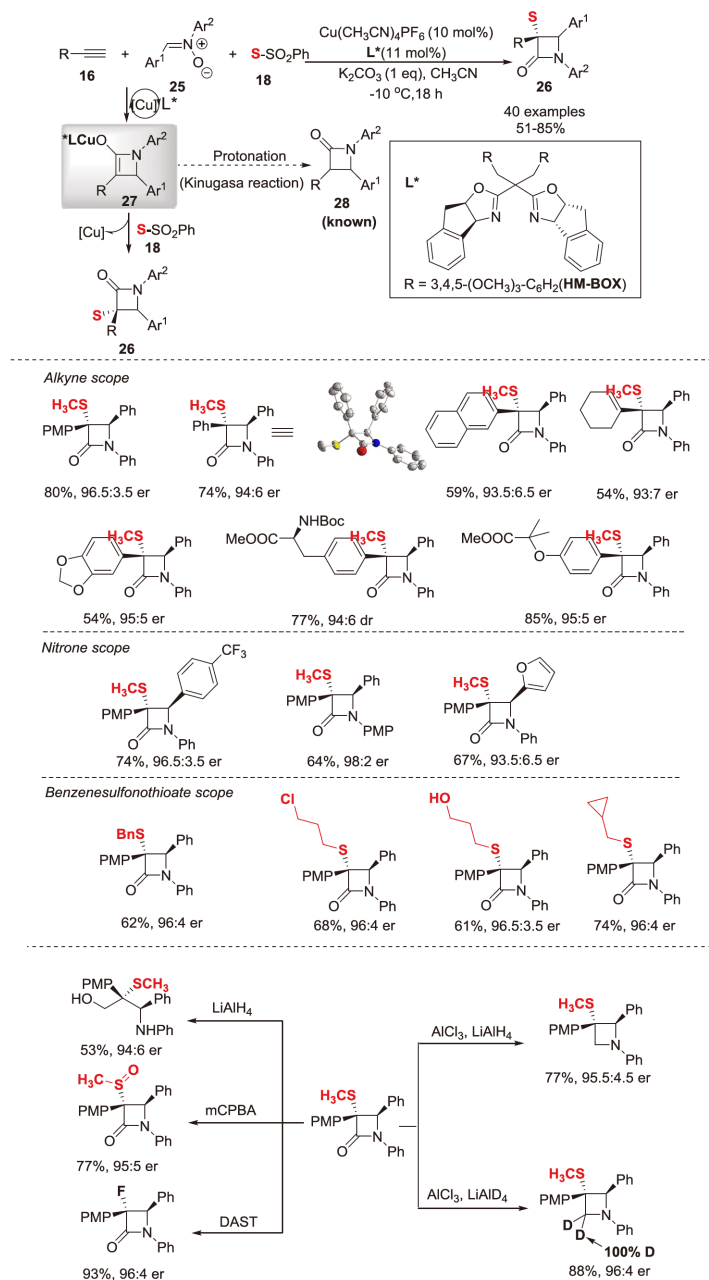


图 8 Cu(I)催化的“中断的Kinugasa反应”(网络版彩图)

Figure 8 Cu(I)-catalyzed asymmetric interrupted Kinugasa reaction (color online).

位炔基化的芳基铜中间体**47**，接着中间体**47**被亲电硫试剂**18**捕获，从而得到邻位炔基化的芳基硫化物**45**，再生Cu(I)。该反应的挑战在于，炔铜中间体**21**可以直接和亲电硫化试剂反应产生硫化内炔**22**，芳基铜中间体**47**也很容易发生质子化得到苯乙炔**49**，同时**47**还可以进攻另一分子苯炔产生副产物**48** (图12)。因此控制

苯炔的产生速度以及选择活性匹配的亲电硫试剂也是该反应的关键，实验证明苯磺酸硫酯是合适的亲电硫化的底物。

除了苯磺酸硫酯这种亲电硫化试剂，含有N-S键的丁二酰亚胺硫类及邻苯二甲酰亚胺硫类化合物也是常用的亲电硫化试剂，它可以在Cu的催化下与硼酸生

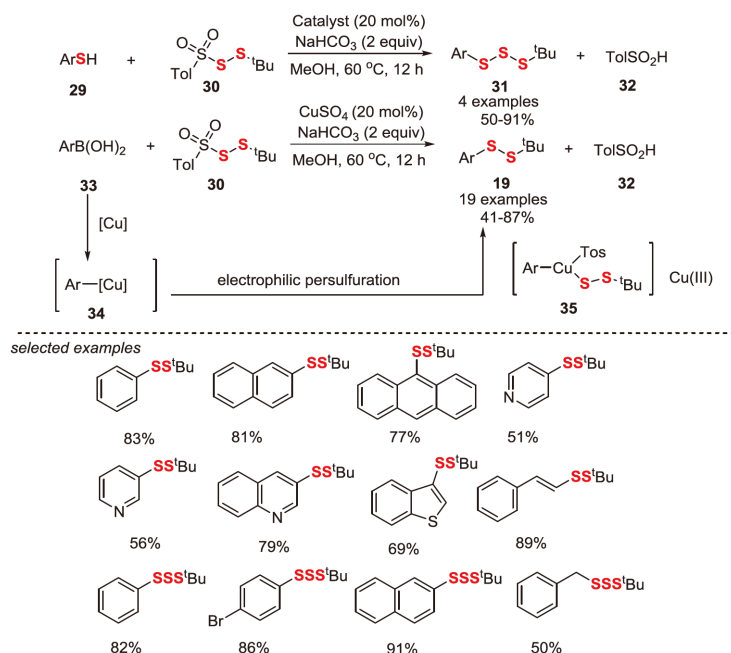


图9 Cu(I)催化的亲电二硫化(网络版彩图)

Figure 9 Cu-catalyzed electrophilic disulfur transfer (color online).

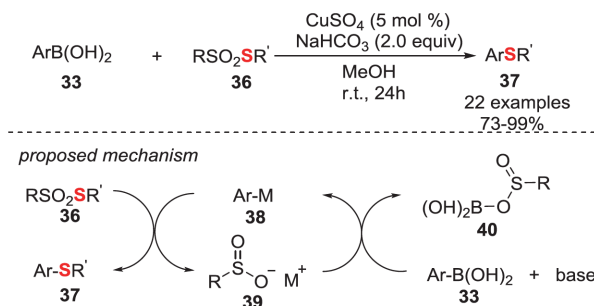


图10 有机硼和磺酸酯化合物的脱硼硫化(网络版彩图)

Figure 10 Deborylthiolation of organoborons with thiosulfonates (color online).

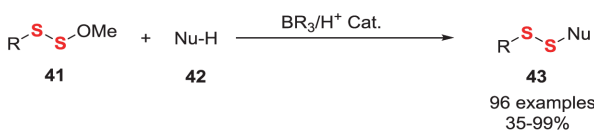


图11 亲电二硫化反应(网络版彩图)

Figure 11 Electrophilic disulfuration with nucleophiles (color online).

成三价铜配合物, 还原消除得到硫醚^[50](图13(a)), 同时也能和烷基锌试剂反应, 引入硫烷基、硫氰基、三氟甲硫基^[51](图13(b)). 周荣等^[52]使用*N*-炔硫代邻苯二甲酰亚胺为亲电硫炔基试剂, 可以与β酮酸酯、芳基硼

酸、格式试剂发生反应(图13(c~e)). 沈其龙等^[53,54]发展的*N*-二氟甲硫基邻苯二甲酰亚胺可以和炔烃、胺、吡啶、β酮酸酯、硫醇、硼酸等亲电试剂发生亲电硫化直接构筑C-S键(图14).

2.2 使用苯磺酰硫酯原子经济性地实现硫、砷双官能团化

金属卡宾在有机合成化学中是一类重要的反应中间体, 卡宾插入σ键可以在一个碳上形成两个新键, 是合成化学中的研究热点. 重氮化合物是一类常用的卡宾前体, 本课题组使用亲电硫化试剂苯磺酰硫酯与重氮化合物为原料, 在过渡金属铜催化下通过重氮化合物产生的卡宾对苯磺酰硫酯的S-S键插入可以同时实现两个新的C-S键的生成, 从而构建一个含有四级碳中心的二硫化物. 硫叶立德的形成和随后的[1,2]-Stevens重排是实现该反应的关键步骤, 通过该方法可以在温和条件下实现各种多官能化二硫化物的制备^[55]. 当把手性噁唑啉配体用于该反应时, 可以获得中等的对映选择性, 该策略为进一步开发其他卡宾插入反应提供了参考(图15). 同年, 宋秋玲课题组^[56]在金属Rh催化下通过Rh卡宾对苯磺酰硫酯插入也实现了系列硫代酮衍生物的制备.

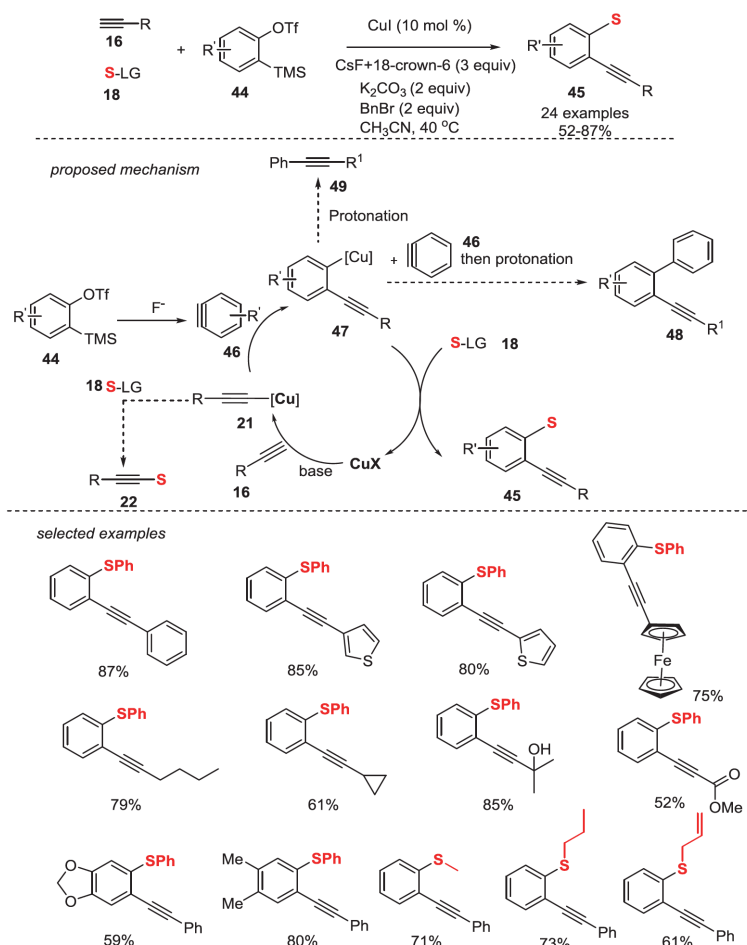


图 12 Cu(I)催化的苯炔、端炔和苯磺酸硫酯的三组分反应机理(网络版彩图)

Figure 12 Cu-catalyzed the three-component reaction to o-alkynyl arylsulfides (color online).

在Lewis酸三氟甲磺酸铈催化下, 本课题组^[57]以苯磺酸硫酯为二硫化试剂实现了烯烃的直接亲电二硫化。反应在Lewis酸作用下经过中间体环硫鎓离子过渡态一步构筑了两个C-S键, 实现了烯烃与苯磺酸硫酯的原子转移, 这与我们此前在金/光共催化体系实现的烯烃与苯磺酸硫酯的硫原子转移磺酰自由基加成反应的工作相比^[58], 在Lewis酸作用下可以得到区域选择性反转的硫代磺酰化产物, 反应具有100%的原子经济性(图16)。

3 自由基型亲电硫化反应

近年来, 通过自由基的方式来实现有机反应成为热点, 通过自由基的磺化硫化反应成为构筑C-S键的

重要方式。Studer课题组^[59]使用苯磺酸硫酯为底物通过自由基化学实现了未活化烷基酰胺远端脂肪族C-H键的活化, 反应以N-磺酰丙烯基为氮自由基的前体, 经历分子内的1,5-HAT产生烷基自由基, 随后发生烷基自由基的亲电硫化(图17)。宋秋玲课题组^[60]以苯磺酸硫酯、溴二氟乙酸乙酯为底物, 以联硼酸频那醇酯、氟化铯为添加剂, 在金属铜催化下, 实现了芳基烯烃的二氟烷基化、亲电硫化。反应首先在铜催化作用下产生了二氟乙酸乙酯自由基对烯烃加成, 接着自由基物种与铜物种偶联形成铜配合物, 随后还原消除形成关键的亲核中间体再与苯磺酸硫酯发生亲电硫化构筑C-S键(图18)。Renaud课题组^[61]以烷基磺酰硫酯为底物实现了烯烃的脱磺硫化烷基化(图19)。朱钢国课题组^[62]在可见光催化下通过磺基自由基对烯烃加成后

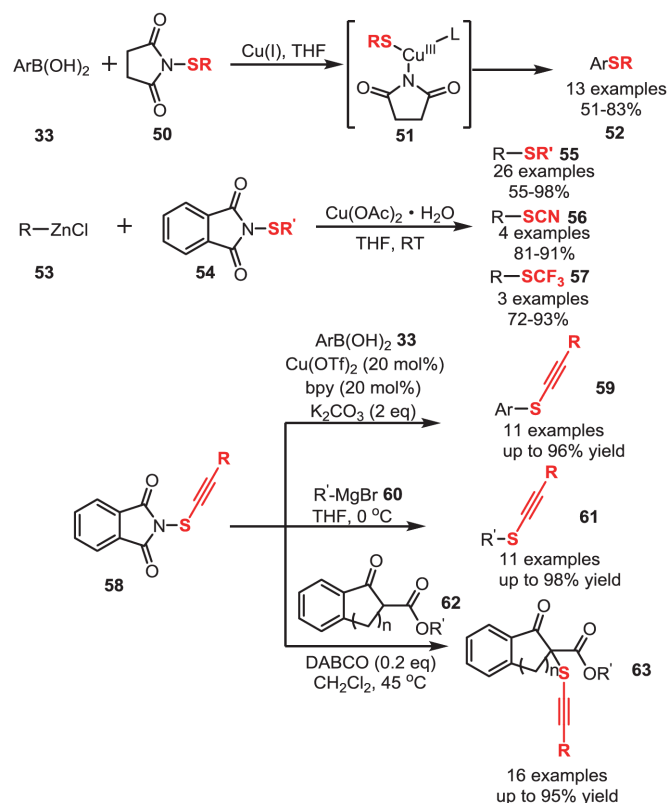


图 13 稳定的烷基硫醚合成试剂(网络版彩图)

Figure 13 Shelf-stable alkylthio/alkynylthio transfer reagent for the synthesis of alkyl/alkynyl thioethers (color online).

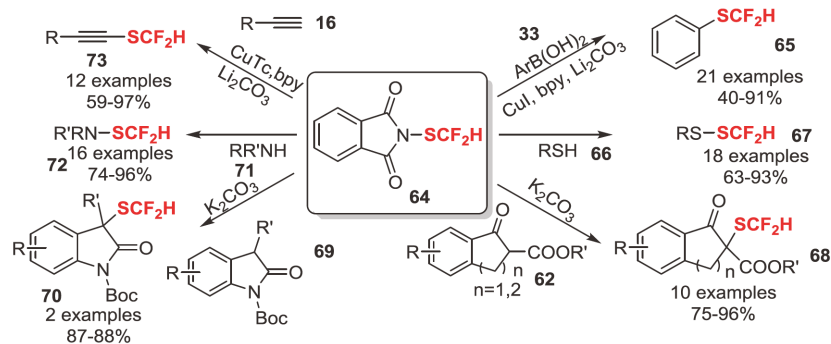


图 14 N-二氟硫甲基邻苯二甲酰亚胺: 稳定的亲电硫化试剂(网络版彩图)

Figure 14 N-difluoromethylthiophthalimide: a shelf-stable, electrophilic reagent for difluoromethylthiolation (color online).

引发的HAT实现了远程醛基碳氢键的直接硫化, 一步合成了6-磺基或7-磺基取代的硫化物(图20)。2018年, 汪顺义和纪顺俊课题组^[63]在金属Ni催化及Mn作用条件下以苯磺酸硫酯为亲电硫化试剂与未活化一级及二级烷基溴代物偶联硫化实现了C-S键构筑, 反应中二价的镍催化剂被单质锰还原为零价镍, 零价的镍与苯

磺酸硫酯进行氧化加成得到二价镍中间体, 随后二价镍捕捉烷基自由基得到三价镍中间体, 三价镍再经历还原消除构筑C-S键(图21)。该课题组还以环酮肟酯与苯磺酸硫酯为底物在金属Ni及Mn作用下通过还原开环交叉偶联实现了C-S键的构筑^[64]。另外, 该课题组最近发展了可见光促进的自由基交叉偶联反应构筑

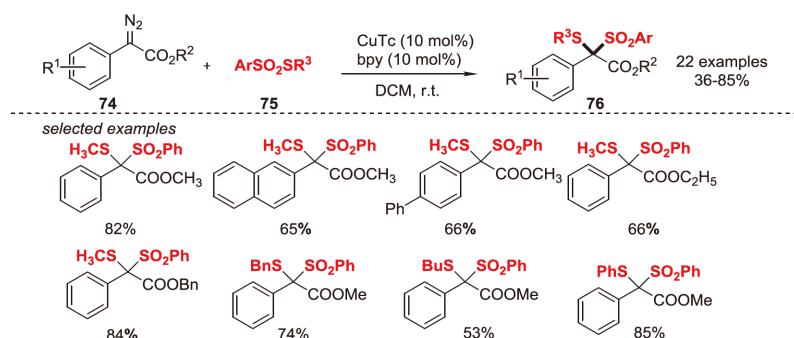


图 15 [Cu]催化的卡宾对苯磺酸硫酯S-S键的插入(网络版彩图)

Figure 15 [Cu]-catalyzed carbene insertion into the S-S bond of benzenesulfonylthioate (color online).

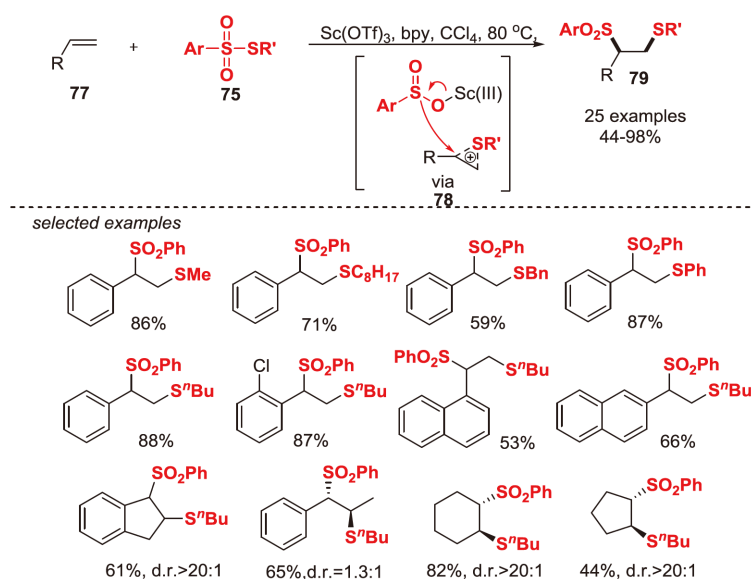
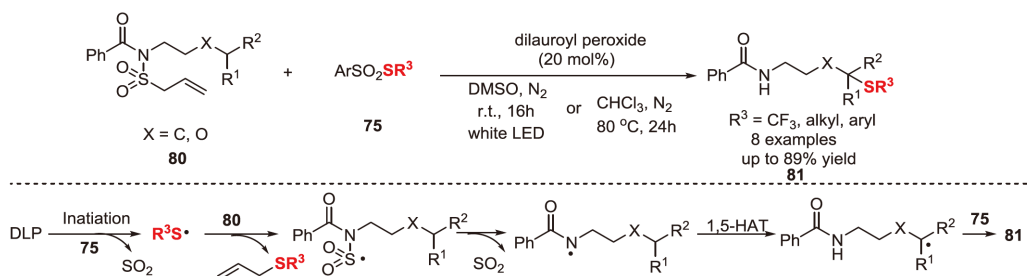


图 16 Sc(III)催化烯烃的亲电硫磺化(网络版彩图)

Figure 16 Sc(III)-catalyzed electrophilic thiosulfonylation of alkenes (color online).

图 17 ArSO₂SR对酰胺中未活化C-H键的位置选择性自由基磺化(网络版彩图)Figure 17 Site-selective remote radical C-H functionalization of unactivated C-H bonds in amides using ArSO₂SR (color online).

C-S键, 通过芳基重氮盐与三氟代苯磺酸硫甲酯的自由基磺化反应制备三氟甲基硫化物, 反应在空气条件

下进行还能实现三氟代亚砷化合物的制备^[65], 反应还可以通过4-烷基-1,4-二氢吡啶和苯磺酸硫酯的自由基

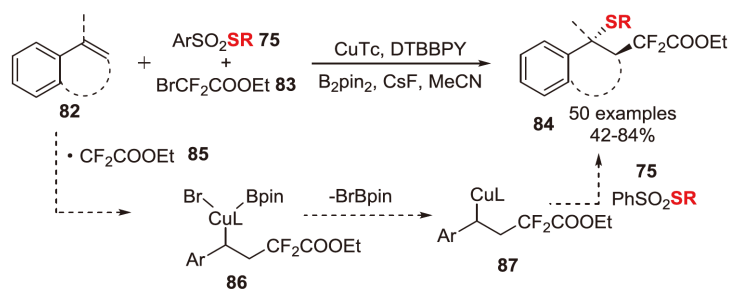


图 18 Cu(I)催化的亲电二硫化(网络版彩图)

Figure 18 Cu-catalyzed electrophilic sulfuration with thiosulfonates (color online).

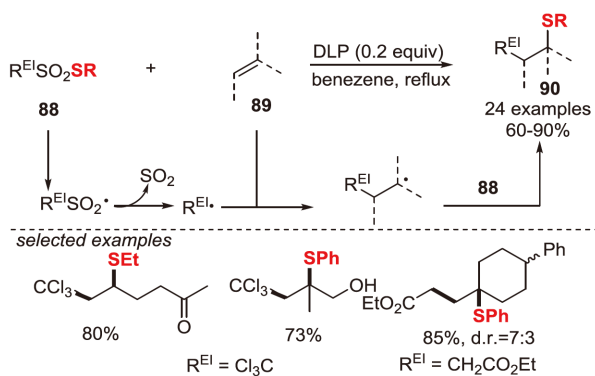


图 19 烯烃的脱砜烷基化硫化(网络版彩图)

Figure 19 Desulfurative thioalkylation of alkenes (color online).

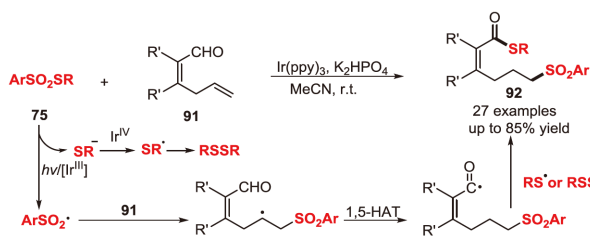


图 20 可见光催化烯烃砜基化启动的远程醛基碳-氢键直接硫化反应(网络版彩图)

Figure 20 Visible-light photocatalytic remote thiolation of aldehydes triggered by sulfonylation of alkenes with thiosulfonates (color online).

交叉偶联来实现硫、亚砷类化合物的高效制备^[66](图 22). 汪顺义课题组^[67]以苯磺酸硫酯为砷磺化试剂与亚砷叶立德在没有过渡金属催化下, 通过控制反应条件可以同时实现 β -酮砷磺化合物、1,4-二酮砷类衍生物、硫化亚砷叶立德衍生物的高效制备(图 23).

由于不饱和键的砷磺化反应可以同时构建两种不同的C-S键而引起化学家的广泛关注, 通过原子转移自

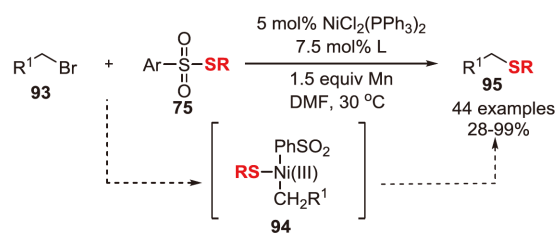


图 21 镍催化未活化烷基溴的还原硫化(网络版彩图)

Figure 21 Nickel-catalyzed reductive thiolation and selenylation of unactivated alkyl bromides (color online).

由基加成(ATRA)的方式是实现碳碳不饱和键双官能团化重要且高效的合成方法^[68-72], 因此使用苯磺酸硫酯化合物与不饱和化合物为底物通过自由基的方式可以同时构筑两个C-S键. 本课题组^[58]通过金催化协同光催化的策略, 实现了砷和硫三氟甲基/硫烷/芳基等多种含硫官能团高区域选择性和立体选择性地对烯烃的转移加成(图 24). 通过详细的机理研究, 我们认为反应经历了如下过程: 首先光敏剂 $[Ru]^{2+}$ 受光激发变为激发态, 激发态的光敏剂 $[Ru]^{2+*}$ 还原金催化剂, 得到高活性的零价金物种 112 和氧化态的光敏剂 $[Ru]^{3+}$, 随后零价金物种单电子还原苯磺酸硫三氟甲酯, 产生 $LAu(I)SCF_3$ 并释放出苯磺酰自由基 110 , 接着苯磺酰自由基与烯烃的双键发生自由基加成产生苯基自由基中间体 111 , 此中间体可与 $LAu(I)SCF_3$ 作用得到二价金物种 114 , 此二价金物种随后被 $[Ru]^{3+}$ 氧化态成三价金物种 115 , 接着发生一步还原消除得到目标产物 109 , 再生金催化剂. Maes课题组^[73]最近报道了使用光催化的方法在空气条件下使用烷基/芳基硫酯与未活化烯烃的ATRA反应, 可以同时构筑两个C-S键. 吴劼课题组^[74]采用二氧化硫插入策略, 实现了烯丙基取代的芳基硫脲、二氧化

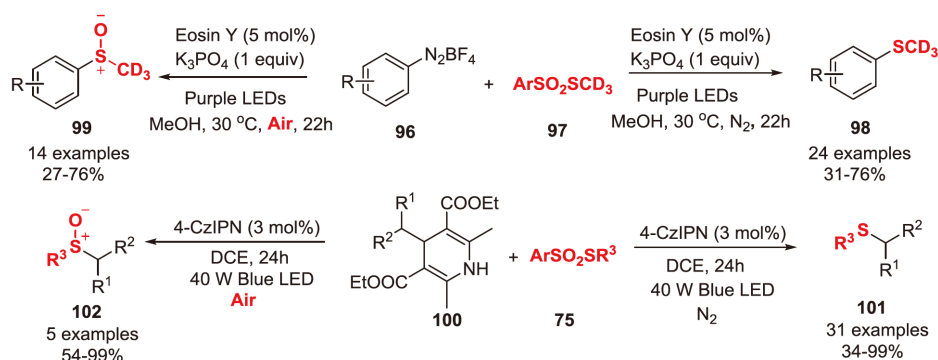


图 22 可见光诱导的4-烷基-1,4-二氢吡啶/芳基重氮盐和苯磺酸硫酯的自由基交叉偶联反应(网络版彩图)

Figure 22 Visible-light promoted cross-coupling reactions of 4-alkyl-1,4-dihydropyridines/aryldiazonium salts with thiosulfonate (color online).

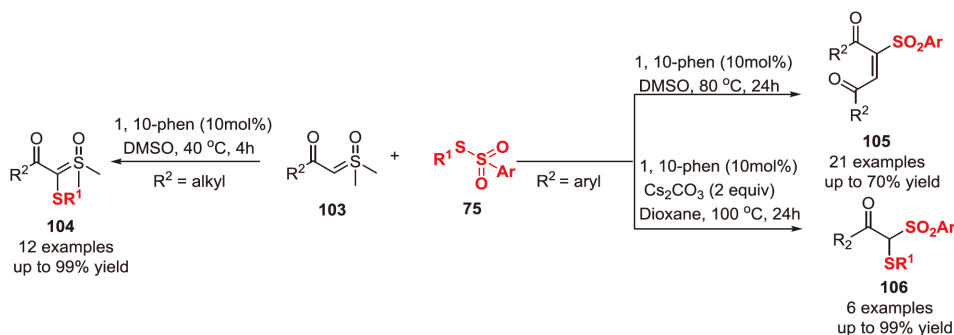


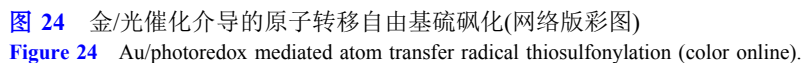
图 23 1,4-二酮、硫化亚砷叶立德衍生物、β-酮硫磺衍生物的合成(网络版彩图)

Figure 23 Synthesis of 1,4-diketones, sulfursulfoxonium ylides, and β-Keto thiosulfones derivatives (color online).

化硫、芳基重氮盐的三组分反应通过产生苯磺酰自由基加成烯炔的策略实现了烯炔1,2-磺酰基化反应合成系列磺基取代的苯并噻嗪化合物。

在含硫有机物中, 烯基磺类化合物在生物体内及有机合成领域有着广泛应用^[75-77], 然而合成硫三氟甲基及硫二氟甲基化烯炔的方法却十分有限。在含硫有机物中, 三氟硫甲基和二氟硫甲基是一类非常重要的含硫官能团, 在生物体内及有机合成领域有着广泛应用^[75-84], 因此向有机分子中引入三氟硫甲基和二氟硫甲基有着重要意义。本课题组继实现了烯炔的硫化磺化后, 又以炔炔与苯磺酰硫三氟甲基及苯磺酰硫二氟甲基为底物通过ATRA的方法实现了多种含硫三氟甲基、硫二氟甲基及硫烷基的烯基磺化合物的合成。通过ATRA的方法实现炔炔的双官能团化极具挑战性^[85-88]: 一方面在于自由基物种对炔炔加成后形成的高活性烯基自由基能垒很高, 稳定性差; 另一方面是自由基对炔炔三键加成后会生成Z和E两种构型的烯

基自由基中间体, 并且这两种烯基自由基很容易相互转化, 因此产物最终构型难以调控。本课题组通过筛选合适的金催化剂去稳定所形成的烯基自由基中间体, 最终实现了苯磺酰硫酯对炔炔的ATRA反应, 高原子经济性地不同含硫三氟甲基及硫二氟甲基官能团高区域选择性和立体选择性地加成到烯炔上, 实现了单一构型硫代烯基磺化合物的合成^[89,90](图25), 突破了此领域中只有芳基重氮盐作为形式上氧化剂的限制。通过机理研究, 我们证实了反应经过如下过程: 首先, 在Au催化剂和金催化剂共同作用下, 体系产生苯磺酰自由基110, 苯磺酰自由基与金活化的炔炔121发生加成反应, 产生烯基自由基中间体122, 该中间体与LAu(I)相互作用, 随后可以经历两种路径得到最终产物。path a: 中间体122可进一步生成高活性的二价金中间体123, 该中间体随后与苯磺酰硫酯作用发生硫原子转移得到三价金中间体124并释放苯磺酰自由基, 三价金中间体还原消除得到目标产物并再生一价金催化



本课题组^[89]进一步探究了苯磺酸硫酸酯对炔烯的 ATRA 反应, 通过磺基自由基启动自由基接力环化策

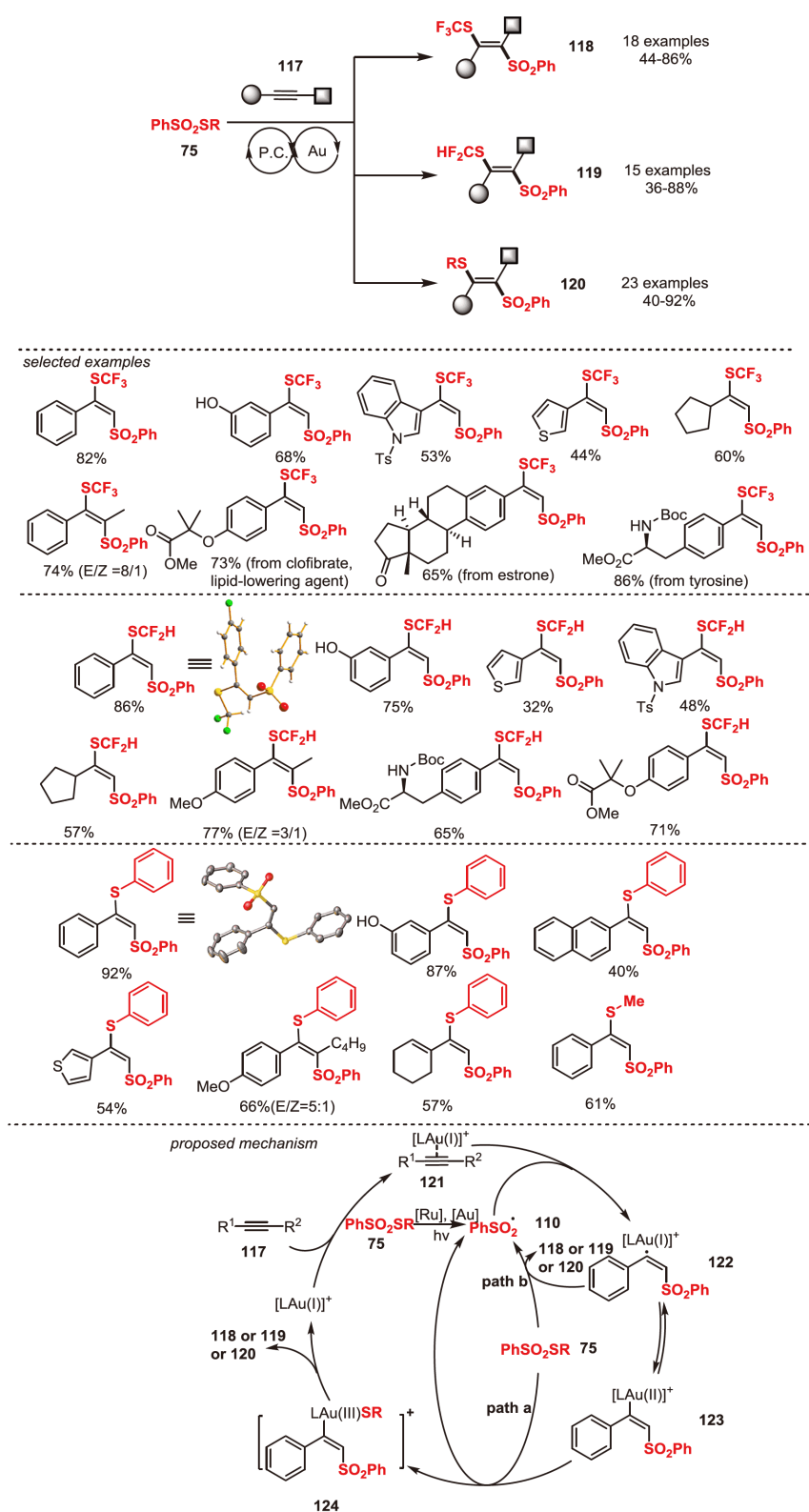


图 25 金/光共催化实现炔烃的硫磺化(网络版彩图)

Figure 25 Au/Photoredox mediated thiosulfonation of alkynes (color online).

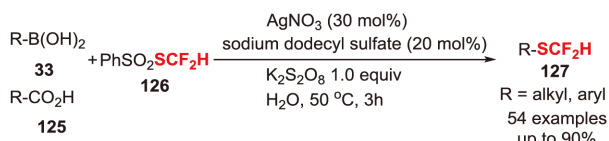


图 26 芳基硼酸/羧酸的单氟甲硫基化(网络版彩图)

Figure 26 Monofluoromethylthiolation of aryl and alkyl boronic acid/aliphatic acids (color online).

略高区域选择性地实现了炔烯的三氟甲硫基化反应, 可以化学选择性可控地实现含三氟甲硫基的五元、六元环状烯基硫的制备, 该反应可应用于多种五元及六元环氧、氮杂环、碳环骨架的构建(图29). 该反应所经历的过程如下: 首先在金催化剂和光催化剂的共同作用下, 苯磺酸硫三氟甲酯化合物释放出苯磺

酰基自由基, 苯磺酰基自由基与烯炔的炔基发生自由基加成, 生成烯基自由基中间体142, 随后烯基自由基中间体142进一步发生分子内的自由基加成, 形成季碳自由基的环系中间体143, 接着143与苯磺酸三氟甲硫酯发生硫化反应生成目标产物, 同时释放出苯磺酰基自由基.

在本课题组^[57]之前的工作中, 偶然发现使用Cu催化剂, 在空气条件下以芳基烯炔和苯磺酸硫酯为底物可以得到烯炔氧化、磺化、硫化三官能团化的产物, 而 β 羰基硫醚类化合物是具有潜在抗癌活性分子的骨架. 我们认为该反应可能的机理如下: 首先一价铜催化苯磺酸硫酯的S-S键断裂, 产生苯磺酰基自由基和硫丁基铜配合物, 苯磺酰基自由基对烯炔加成得到苄基自由基中间体111, 111随后被空气氧化为过氧化物

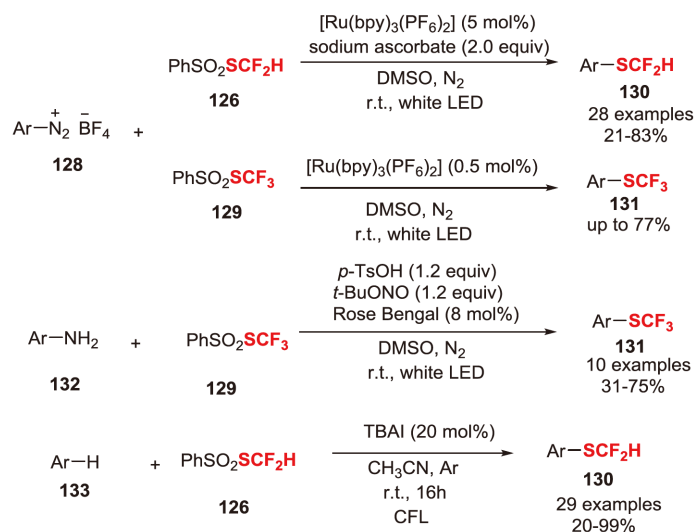


图 27 芳基自由基的二氟甲硫基化/三氟甲硫基化(网络版彩图)

Figure 27 Difluoromethylthiolation/trifluoromethylthiolation of aromatics radical (color online).

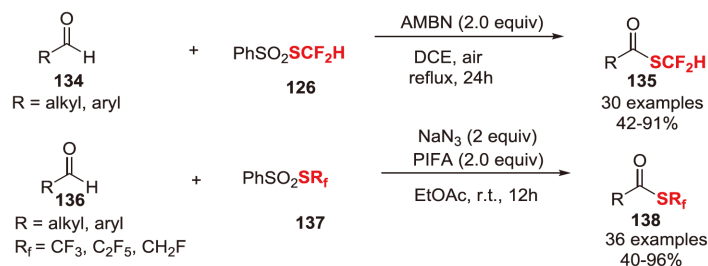


图 28 酰基自由基的二氟/多氟甲硫基化(网络版彩图)

Figure 28 Synthesis of di/multifluoromethylthioesters from aldehydes (color online).

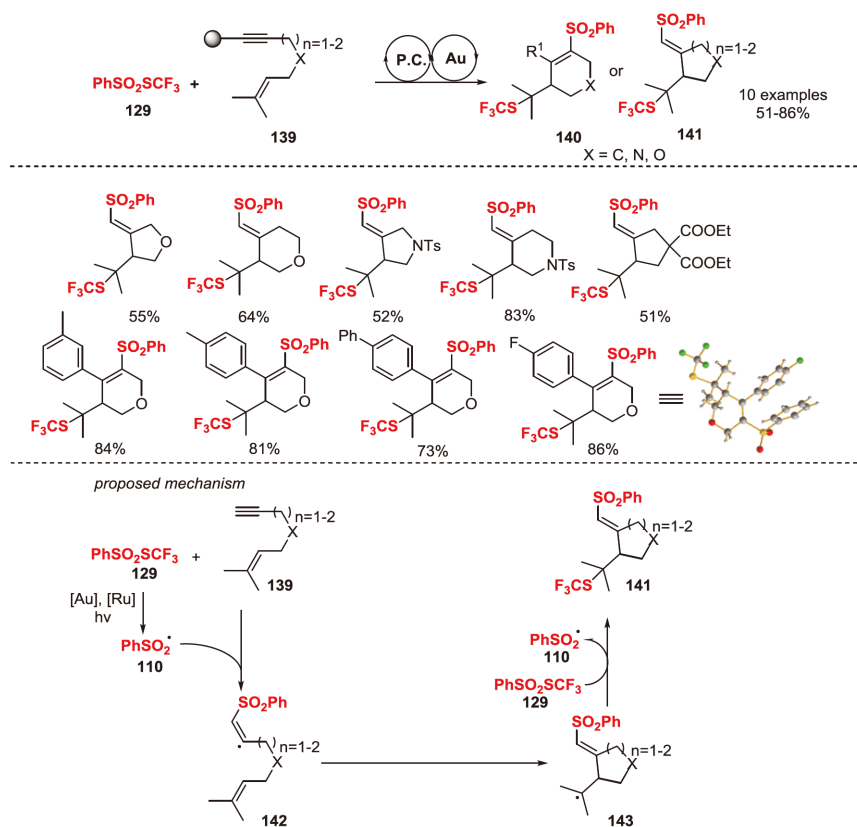


图 29 金/光共催化实现烯炔的硫磺化(网络版彩图)

Figure 29 Au/photoredox mediated thiosulfonation of enynes (color online).

149, 随后离去三价铜中间体150, 产生中间体151, 接着羟基硫酮150攫取151上的质子, 形成中间体152, 152经还原消除产生硫化产物144再生催化剂, 从而实现了烯炔的磺化/氧化/亲电硫化串联反应^[100](图30).

基于可见光催化协同金属催化机制的优越性, 本课题组结合可见光协同过渡金属镍催化实现了羧酸的脱羧硫化反应. 该反应避免使用毒性和气味比较大的硫醇, 无需强氧化性和强还原性条件, 以*N*-硫代苯丁二酰亚胺作为硫化试剂与氨基酸脱羧后产生的烷基自由基反应构筑C-S键^[101]. 我们初期以苯磺酸硫酯为硫化试剂与L-Boc-脯氨酸反应进行初步尝试并没有得到硫化产物, 可能的原因是在该体系中苯磺酸硫酯的活性不匹配. 该反应可能的反应机理如下: 首先光敏剂被光激发为激发态[Ir]^{3+*}, L-Boc-脯氨酸与碱作用后得到的L-脯氨酸阴离子被激发态的光敏剂单电子氧化, 释放二氧化碳脱羧后得到 α -氨基烷基自由基156, 156与*N*-硫芳基丁二酰亚胺154发生链式反应, 得到硫化

产物同时释放出丁二酰亚胺自由基, 该自由基随后被还原性的[Ir]²⁺还原并质子化得到丁二酰亚胺, 完成光催化循环; 当金属镍催化剂存在时, 还原性的[Ir]²⁺将高价的镍催化剂还原为零价镍, 同时完成光催化循环, 零价镍与底物154发生氧化加成得到二价镍中间体159, 二价镍中间体捕捉光催化中产生的烷基自由基157得烷基三价镍中间体160, 三价镍中间体经历还原消除后的到硫化产物155和一价镍, 完成镍催化循环(图31). 该反应不仅适用于氨基酸类底物, 对于乳酸类的底物也能以优异的效率实现脱羧硫化, 为天然产物或药物分子的后期官能团修饰提供了新的路径. 此前, 付华课题组^[102]以过量的硫醇作为硫化试剂与预先制备的羧酸活化酯反应在可见光诱导下也可以实现脱羧硫化(图32). 最近王洪根等^[103]通过金属锰还原活性吡啶盐产生烷基自由基与硫化试剂苯磺酸硫酯发生自由基硫化的方式实现了C-S键的构筑, 通过使用二硫化试剂30, 也可以实现自由基的二硫化. 当使用邻苯二

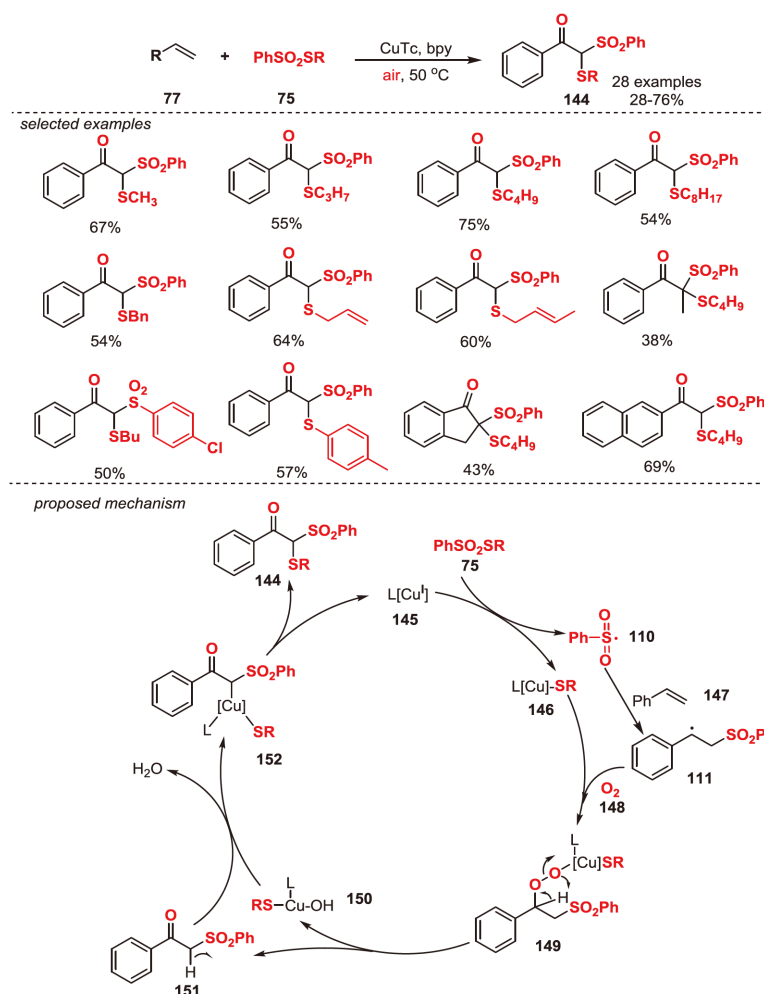


图 30 Cu(I)催化的烯烃的氧化三官能团化(网络版彩图)

Figure 30 Copper-catalyzed oxidative trifunctionalization of olefins (color online).

甲酰亚胺衍生的活化酯为底物, 使用二硫试剂**166**也可以通过脱羧硫化高效构筑C-S键(图33)。

4 发展新型亲电硫化试剂

近几年, 通过亲电硫化的反应模式合成有机硫化物逐渐引起大家的关注, 发展新型的亲电硫化试剂是一个研究重点。很多药物分子中都含有F元素, 而自然界中的天然有机氟化物却极少, 所以向有机物中引入氟是合成领域的研究重点, 而氟烷基硫是药物分子及生物活性分子的重要官能团, 可以显著改变细胞理化性质, 在医药和农药合成领域具有广泛的应用价值^[104,105], 因此发展新型氟烷基硫化试剂是十分有价

值的。邱观音生课题组^[106]以苯胺、DABCO·(SO₂)₂、PhNHSCF₃为原料, 通过添加剂吗啡啉为体系中产生的苯磺酰基自由基提供电子生成苯亚磺酸根阴离子, 进一步与底物PhNHSCF₃发生亲核反应实现了苯磺酸硫三氟甲基的制备(图34(a)), 此前该课题组^[107]以芳基磺酰氯为底物在氧化条件下与PhNHSCF₃作用也可以实现此类化合物的合成(图34(b))。沈其龙课题组^[91]利用苄基二氟甲基硫醚与含Cl₂的饱和溶液原位产生的HCF₂SCl和PhSO₂Na可以实现苯磺酸硫二氟甲基的大量制备(图34(c)), 此前该课题组通过PhSO₂SNa与CH₂FI或CH₂FCI的亲核取代反应实现了苯磺酸硫单氟甲酯化合物的高效合成^[92](图34(d, e))。

本课题组^[58,89,108]也围绕含氟有机分子的构建做了

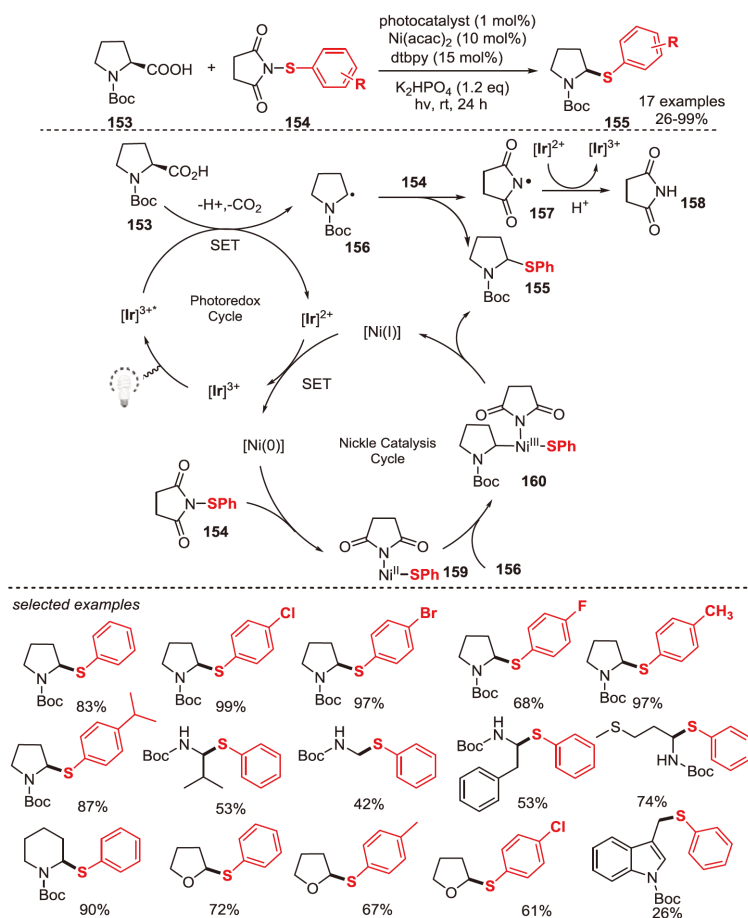


图 31 可见光/过渡金属协同催化氨基酸脱羧硫化(网络版彩图)

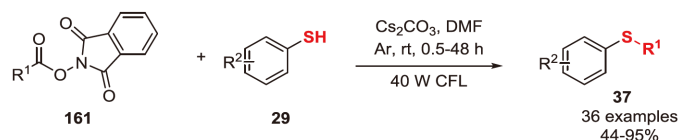
Figure 31 Decarboxylative sulfenylation of amino acids *via* metallaphotoredox catalysis (color online).

图 32 可见光诱导脱羧芳硫化反应(网络版彩图)

Figure 32 Photoredox decarboxylative arylthiation (color online).

一些工作, 根据文献调研发现在化合物的单氟/二氟/三氟甲基硫化、五氟乙硫基化方向已经有诸多文献报道^[53,91,92,109-115], 而由于缺少有效、高活性的亲电三氟乙硫基化试剂, 所以有机物的三氟乙硫基化实现起来十分困难. 基于本课题组关于亲电硫化的相关研究工作, 我们决定从含S和含F分子出发, 通过设计一个含有强吸电子离去基团的原料合成亲电硫试剂, 与亲核试剂反应生成有机硫化物, 经过文献调研及系列实验

尝试, 我们决定使用三氟乙胺盐酸盐, 在亚硝酸叔丁酯(TBN)存在下现场生成三氟重氮乙烷, 接着与亲核试剂PhSO₂SNa发生一步亲核反应可以高效制备亲电硫化试剂PhSO₂SCH₂CF₃(图35), 该亲电硫化试剂可以实现与多种亲核试剂的三氟乙硫基化, 接着我们设计使用这种亲电三氟乙硫基试剂与β-酮酯反应, 在不添加金属催化剂的条件下, 高效合成了β-三氟乙硫基酮酯化合物, 该结构是药物分子的重要骨架^[116].

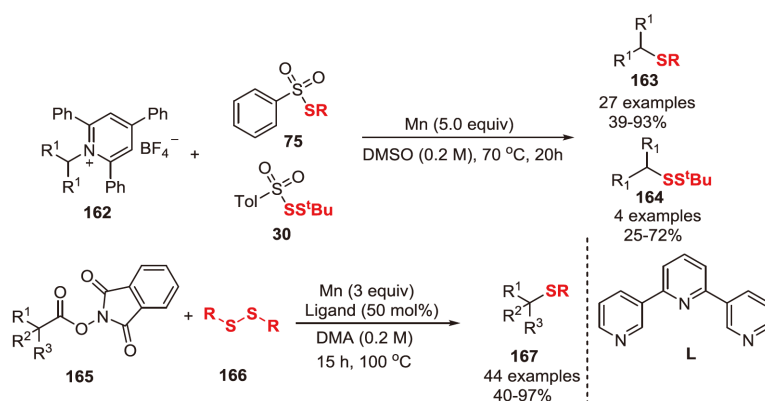


图 33 锰介导的脱氨/脱羧硫化反应(网络版彩图)

Figure 33 Manganese-mediated reductive deaminative thiolation and decarboxylative thiolation reaction (color online).

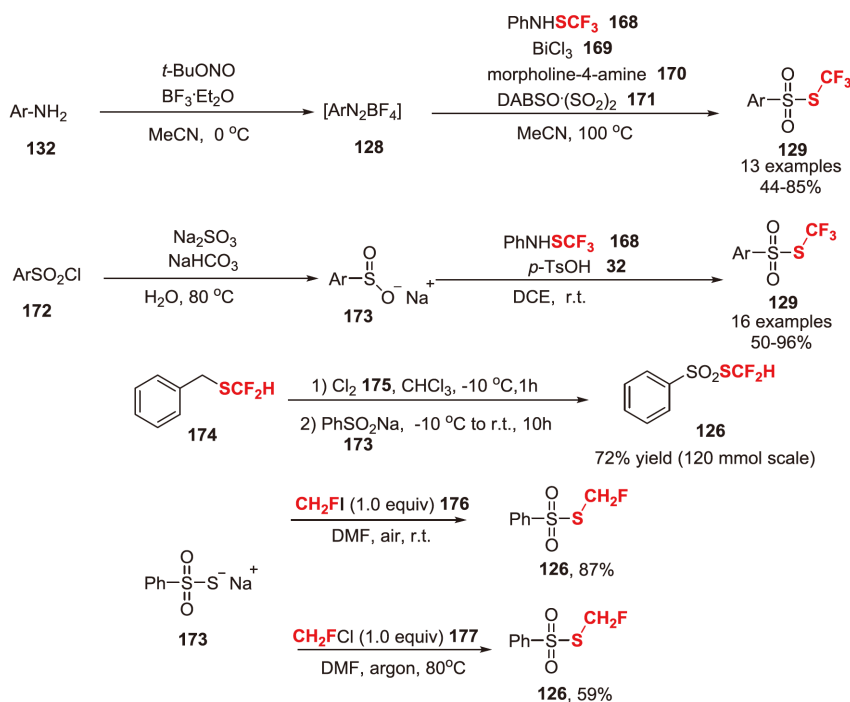


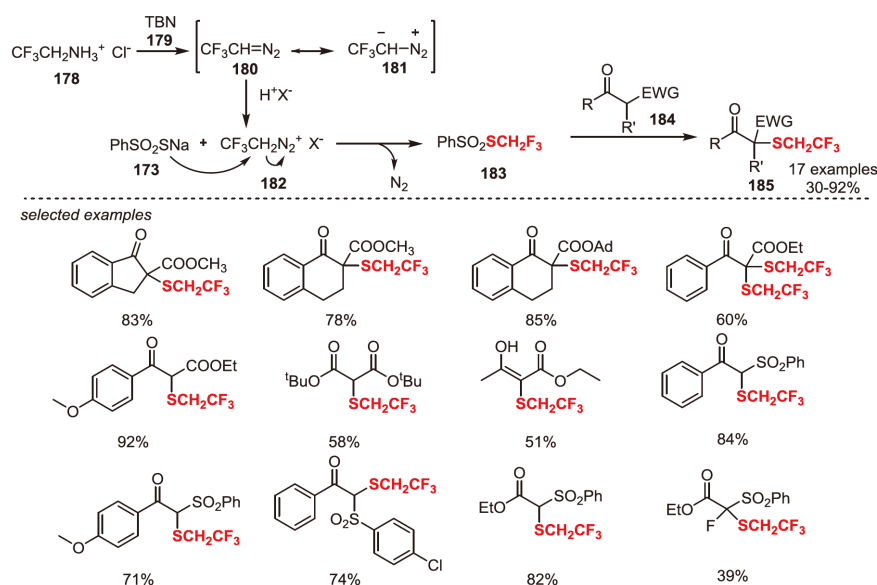
图 34 苯磺酰硫氟烷基化合物的合成(网络版彩图)

Figure 34 Synthesis of *S*-(fluoromethyl)benzenethiosulfonate (color online).

5 总结与展望

亲电硫化反应是通过一个带有强吸电子离去基团的硫正试剂与亲核试剂反应生成有机硫化物, 该反应模式近年来逐渐引起研究者的兴趣。其优点是亲电硫试剂毒性低、没有气味、反应条件温和、可与大量的

亲核试剂反应, 大大扩展了应用范围, 难点在于需要寻找合适的离去基团和催化体系及发展新型亲电S试剂。苯磺酰硫酯试剂是一类重要的亲电硫化试剂, 结合过渡金属催化以及光催化, 近年来涌现了烯烃、炔烃等多种化合物的亲电硫化反应, 以及多组分串联反应, 合成了多种类型多官能团化的有机硫化物。区别于传

图 35 PhSO₂SCH₂CF₃作为三氟甲硫基化试剂(网络版彩图)Figure 35 PhSO₂SCH₂CF₃ as trifluoethylthiolation reagent (color online).

统的亲核硫化方法, 避免使用有刺激性臭味的硫试剂, 为合成多取代含硫有机物提供了便捷高效的合成途

径, 在医药、农药、高分子、有机合成、天然硫化物等合成领域有着广阔的发展前景和极高的应用价值。

参考文献

- Ilardi EA, Vitaku E, Njardarson JT. *J Med Chem*, 2014, 57: 2832–2842
- Feng M, Tang B, H. Liang S, Jiang X. *CTMC*, 2016, 16: 1200–1216
- Dénès F, Schiesser CH, Renaud P. *Chem Soc Rev*, 2013, 42: 7900–7942
- Liu H, Jiang X. *Chem Asian J*, 2013, 8: 2546–2563
- Kaiser D, Klose I, Oost R, Neuhaus J, Maulide N. *Chem Rev*, 2019, 119: 8701–8780
- Filipovic MR, Zivanovic J, Alvarez B, Banerjee R. *Chem Rev*, 2018, 118: 1253–1337
- Qiao Z, Jiang X. *Org Biomol Chem*, 2017, 15: 1942–1946
- Kondo T, Mitsudo T. *Chem Rev*, 2000, 100: 3205–3220
- Beletskaya IP, Ananikov VP. *Chem Rev*, 2011, 111: 1596–1636
- Shen C, Zhang P, Sun Q, Bai S, Hor TSA, Liu X. *Chem Soc Rev*, 2015, 44: 291–314
- Mandal B, Basu B. *RSC Adv*, 2014, 4: 13854–13881
- Mampuy P, McElroy CR, Clark JH, Orru RVA, Maes BUW. *Adv Synth Catal*, 2020, 362: 3–64
- Li AH, Zhou YG, Dai LX, Hou XL, Xia LJ, Lin L. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1997, 36: 1317–1319
- Ye S, Huang ZZ, Xia CA, Tang Y, Dai LX. *J Am Chem Soc*, 2002, 124: 2432–2433
- Deng XM, Cai P, Ye S, Sun XL, Liao WW, Li K, Tang Y, Wu YD, Dai LX. *J Am Chem Soc*, 2006, 128: 9730–9740
- Kunz T, Knochel P. *Angew Chem Int Ed*, 2012, 51: 1958–1961
- Kopp F, Knochel P. *Org Lett*, 2007, 9: 1639–1641
- Piller FM, Knochel P. *Org Lett*, 2009, 11: 445–448
- Wunderlich S, Knochel P. *Angew Chem*, 2007, 119: 7829–7832
- Verhelst T, Verbeeck S, Ryabtsova O, Depraetere S, Maes BUW. *Org Lett*, 2011, 13: 272–275

- 21 Verhelst T, Maes J, Liu Z, Sergeyev S, Maes BUW. *J Org Chem*, 2011, 76: 6670–6677
- 22 Wang W, Peng X, Wei F, Tung CH, Xu Z. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55: 649–653
- 23 Wang W, Wei F, Ma Y, Tung CH, Xu Z. *Org Lett*, 2016, 18: 4158–4161
- 24 Wei F, Zhou T, Ma Y, Tung CH, Xu Z. *Org Lett*, 2017, 19: 2098–2101
- 25 Wang W, Lin Y, Ma Y, Tung CH, Xu Z. *Org Lett*, 2018, 20: 3829–3832
- 26 Wang W, Huang S, Yan S, Sun X, Tung C, Xu Z. *Chin J Chem*, 2020, 38: 445–448
- 27 Zhang M, Wu F, Wang H, Wu J, Chen W. *Adv Synth Catal*, 2017, 359: 2768–2772
- 28 Qi JL, Wei F, Huang S, Tung CH, Xu ZH. *Angew Chem Int Ed*, 2021, 60: 1–6
- 29 Cheng Z, Zhang J, Ballou DP, Williams CH Jr. *Chem Rev*, 2011, 111: 5768–5783
- 30 Góngora-Benítez M, Tulla-Puche J, Albericio F. *Chem Rev*, 2014, 114: 901–926
- 31 Ilani T, Alon A, Grossman I, Horowitz B, Kartvelishvili E, Cohen SR, Fass D. *Science*, 2013, 341: 74–76
- 32 Caldarelli SA, Hamel M, Duckert JF, Ouattara M, Calas M, Maynadier M, Wein S, Périgaud C, Pellet A, Vial HJ, Peyrottes S. *J Med Chem*, 2012, 55: 4619–4628
- 33 Xiao X, Feng M, Jiang X. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55: 14121–14125
- 34 Kanemoto K, Yoshida S, Hosoya T. *Chem Lett*, 2018, 47: 85–88
- 35 Kanemoto K, Sugimura Y, Shimizu S, Yoshida S, Hosoya T. *Chem Commun*, 2017, 53: 10640–10643
- 36 Yoshida S, Sugimura Y, Hazama Y, Nishiyama Y, Yano T, Shimizu S, Hosoya T. *Chem Commun*, 2015, 51: 16613–16616
- 37 Xiao X, Xue J, Jiang X. *Nat Commun*, 2018, 9: 2191
- 38 Nair DP, Podgórski M, Chatani S, Gong T, Xi W, Fenoli CR, Bowman CN. *Chem Mater*, 2014, 26: 724–744
- 39 Mellah M, Voituriez A, Schulz E. *Chem Rev*, 2007, 107: 5133–5209
- 40 Xu HD, Cai MQ, He WJ, Hu WH, Shen MH. *RSC Adv*, 2014, 4: 7623–7626
- 41 Chen J, Palani V, Hoye TR. *J Am Chem Soc*, 2016, 138: 4318–4321
- 42 Li Y, Mück-Lichtenfeld C, Studer A. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55: 14435–14438
- 43 Garg P, Singh A. *Org Lett*, 2018, 20: 1320–1323
- 44 Chakrabarty S, Chatterjee I, Tebben L, Studer A. *Angew Chem Int Ed*, 2013, 52: 2968–2971
- 45 Jeganmohan M, Bhuvanawari S, Cheng CH. *Angew Chem Int Ed*, 2009, 48: 391–394
- 46 Yoo WJ, Nguyen TVQ, Kobayashi S. *Angew Chem Int Ed*, 2014, 53: 10213–10217
- 47 Holden CM, Sohel SMA, Greaney MF. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55: 2450–2453
- 48 Medina JM, Mackey JL, Garg NK, Houk KN. *J Am Chem Soc*, 2014, 136: 15798–15805
- 49 Peng X, Ma C, Tung CH, Xu Z. *Org Lett*, 2016, 18: 4154–4157
- 50 Savarin C, Srogl J, Liebeskind LS. *Org Lett*, 2002, 4: 4309–4312
- 51 Graßl S, Hamze C, Koller TJ, Knochel P. *Chem Eur J*, 2019, 25: 3752–3755
- 52 Gao WC, Shang YZ, Chang HH, Li X, Wei WL, Yu XZ, Zhou R. *Org Lett*, 2019, 21: 6021–6024
- 53 Zhu D, Gu Y, Lu L, Shen Q. *J Am Chem Soc*, 2015, 137: 10547–10553
- 54 Shao X, Liu T, Lu L, Shen Q. *Org Lett*, 2014, 16: 4738–4741
- 55 Yuan H, Nuligonda T, Gao H, Tung CH, Xu Z. *Org Chem Front*, 2018, 5: 1371–1374
- 56 Rao C, Mai S, Song Q. *Chem Commun*, 2018, 54: 5964–5967
- 57 Huang S, Li H, Xie T, Wei F, Tung CH, Xu Z. *Org Chem Front*, 2019, 6: 1663–1666
- 58 Li H, Shan C, Tung CH, Xu Z. *Chem Sci*, 2017, 8: 2610–2615
- 59 Xia Y, Wang L, Studer A. *Angew Chem Int Ed*, 2018, 57: 12940–12944
- 60 Kong W, Yu C, An H, Song Q. *Org Lett*, 2018, 20: 4975–4978
- 61 Cao L, Jimeno C, Renaud P. *Adv Synth Catal*, 2020, 362: 3644–3648
- 62 Yang J, Fu X, Lu Z, Zhu G. *Acta Chim Sin*, 2019, 77: 901–905 (in Chinese) [杨俊航, 傅晓波, 卢增辉, 朱钢国. 化学学报, 2019, 77: 901–905]
- 63 Fang Y, Rogge T, Ackermann L, Wang SY, Ji SJ. *Nat Commun*, 2018, 9: 2240
- 64 Li J, Wang SY, Ji SJ. *J Org Chem*, 2019, 84: 16147–16156
- 65 Huang CM, Li J, Ai JJ, Liu XY, Rao W, Wang SY. *Org Lett*, 2020, 22: 9128–9132

- 66 Li J, Yang XE, Wang SL, Zhang LL, Zhou XZ, Wang SY, Ji SJ. *Org Lett*, 2020, 22: 4908–4913
- 67 Wang F, Liu BX, Rao W, Wang SY. *Org Lett*, 2020, 22: 6600–6604
- 68 Wallentin CJ, Nguyen JD, Finkbeiner P, Stephenson CRJ. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 8875–8884
- 69 Courant T, Masson G. *J Org Chem*, 2016, 81: 6945–6952
- 70 Qin Q, Ren D, Yu S. *Org Biomol Chem*, 2015, 13: 10295–10298
- 71 Nguyen JD, Tucker JW, Konieczynska MD, Stephenson CRJ. *J Am Chem Soc*, 2011, 133: 4160–4163
- 72 Wille U. *Chem Rev*, 2013, 113: 813–853
- 73 Gadde K, Mampuy P, Guidetti A, Ching HYV, Herrebout WA, Van Doorslaer S, Abbaspour Tehrani K, Maes BUW. *ACS Catal*, 2020, 10: 8765–8779
- 74 He FS, Wu Y, Zhang J, Xia H, Wu J. *Org Chem Front*, 2018, 5: 2940–2944
- 75 Santos M, Moreira R. *Mini-Rev Med Chem*, 2007, 7: 1040–1050
- 76 Kisselev AF, van der Linden WA, Overkleef HS. *Chem Biol*, 2012, 19: 99–115
- 77 Morales-Sanfrutos J, Lopez-Jaramillo J, Ortega-Muñoz M, Megia-Fernandez A, Perez-Balderas F, Hernandez-Mateo F, Santoyo-Gonzalez F. *Org Biomol Chem*, 2010, 8: 667–675
- 78 Zheng H, Huang Y, Weng Z. *Tetrahedron Lett*, 2016, 57: 1397–1409
- 79 Barata-Vallejo S, Bonesi S, Postigo A. *Org Biomol Chem*, 2016, 14: 7150–7182
- 80 Shao X, Xu C, Lu L, Shen Q. *Acc Chem Res*, 2015, 48: 1227–1236
- 81 Toulgoat F, Alazet S, Billard T. *Eur J Org Chem*, 2014, 2014: 2415–2428
- 82 Ni C, Hu M, Hu J. *Chem Rev*, 2015, 115: 765–825
- 83 Xiong HY, Pannecoucke X, Besset T. *Chem Eur J*, 2016, 22: 16734–16749
- 84 Xu XH, Matsuzaki K, Shibata N. *Chem Rev*, 2015, 115: 731–764
- 85 Iqbal N, Jung J, Park S, Cho EJ. *Angew Chem Int Ed*, 2014, 53: 539–542
- 86 Xu T, Hu X. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54: 1307–1311
- 87 Xu T, Cheung CW, Hu X. *Angew Chem Int Ed*, 2014, 53: 4910–4914
- 88 Peng Z, Yin H, Zhang H, Jia T. *Org Lett*, 2020, 22: 5885–5889
- 89 Li H, Cheng Z, Tung CH, Xu Z. *ACS Catal*, 2018, 8: 8237–8243
- 90 Song T, Li H, Wei F, Tung CH, Xu Z. *Tetrahedron Lett*, 2019, 60: 916–919
- 91 Zhu D, Shao X, Hong X, Lu L, Shen Q. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55: 15807–15811
- 92 Zhao Q, Lu L, Shen Q. *Angew Chem Int Ed*, 2017, 56: 11575–11578
- 93 Tlili A, Billard T, Ghiazza C, Monnerieu C, Khrouz L. *Synthesis*, 2018, 51: 2865–2870
- 94 Wang W, Zhang S, Zhao H, Wang S. *Org Biomol Chem*, 2018, 16: 8565–8568
- 95 Zhao X, Zheng X, Tian M, Tong Y, Yang B, Wei X, Qiu D, Lu K. *Org Chem Front*, 2018, 5: 2636–2640
- 96 Li J, Zhu D, Lv L, Li CJ. *Chem Sci*, 2018, 9: 5781–5786
- 97 Guo SH, Zhang XL, Pan GF, Zhu XQ, Gao YR, Wang YQ. *Angew Chem Int Ed*, 2018, 57: 1663–1667
- 98 Guo SH, Wang MY, Pan GF, Zhu XQ, Gao YR, Wang YQ. *Adv Synth Catal*, 2018, 360: 1861–1869
- 99 Xu B, Li D, Lu L, Wang D, Hu Y, Shen Q. *Org Chem Front*, 2018, 5: 2163–2166
- 100 Huang S, Thirupathi N, Tung CH, Xu Z. *J Org Chem*, 2018, 83: 9449–9455
- 101 Wei L, Wu C, Tung CH, Wang W, Xu Z. *Org Chem Front*, 2019, 6: 3224–3227
- 102 Jin Y, Yang H, Fu H. *Chem Commun*, 2016, 52: 12909–12912
- 103 Li Z, Wang KF, Zhao X, Ti H, Liu XG, Wang H. *Nat Commun*, 2020, 11: 5036
- 104 Franchi F, Rollini F, Rivas A, Wali M, Briceno M, Agarwal M, Shaikh Z, Nawaz A, Silva G, Been L, Smairat R, Kaufman M, Pineda AM, Suryadevara S, Soffer D, Zenni MM, Bass TA, Angiolillo DJ. *Circulation*, 2019, 139: 1661–1670
- 105 Guvvala V, Subramanian VC, Anireddy J. *Org Prepar Proc Int*, 2019, 51: 530–536
- 106 Sheng J, Li Y, Qiu G. *Org Chem Front*, 2017, 4: 95–100
- 107 Li Y, Qiu G, Wang H, Sheng J. *Tetrahedron Lett*, 2017, 58: 690–693
- 108 Song T, Zhu L, Li H, Tung CH, Lan Y, Xu Z. *Org Lett*, 2020, 22: 2419–2424

- 109 Wang X, Yang T, Cheng X, Shen Q. *Angew Chem Int Ed*, 2013, 52: 12860–12864
- 110 Zhang J, Yang JD, Zheng H, Xue XS, Mayr H, Cheng JP. *Angew Chem Int Ed*, 2018, 57: 12690–12695
- 111 Deng QH, Rettenmeier C, Wadepohl H, Gade LH. *Chem Eur J*, 2014, 20: 93–97
- 112 Xu C, Ma B, Shen Q. *Angew Chem Int Ed*, 2014, 53: 9316–9320
- 113 Pluta R, Nikolaienko P, Rueping M. *Angew Chem Int Ed*, 2014, 53: 1650–1653
- 114 Baert F, Colomb J, Billard T. *Angew Chem Int Ed*, 2012, 51: 10382–10385
- 115 Kang K, Xu C, Shen Q. *Org Chem Front*, 2014, 1: 294–297
- 116 Huang S, Xia Z, Lu K, Lu H, Tung C, Xu Z. *Chin J Chem*, 2020, 38: 1625–1628

Research progress of electrophilic sulfenylation of benzenethiosulfonates

Tingting Song¹, Zhenghu Xu^{1,2*}

¹ Key Lab of Colloid and Interface Chemistry of Ministry of Education, School of Chemistry and Chemical Engineering, Shandong University, Jinan 250100, China

² State Key Laboratory of Organometallic Chemistry, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032, China

*Corresponding author (email: xuzh@sdu.edu.cn)

Abstract: Organic sulfides, including sulfide and sulfone compounds, are abundant and important organic compounds. They are widely found in many bioactive molecules and natural products, such as proteins, amino acids, and vitamins, which play an important role in maintaining the metabolism and life activities of organisms. Because of their special structural properties, sulfur-containing organic compounds are widely used in pesticides, medicine, materials and other fields. Therefore, the construction of C–S bond and the synthesis of organic sulfides are very important and basic research fields in organic chemistry. The benzenethiosulfonate contains sulfur and sulfonyl groups at the same time, and has special reaction activity. It can react with nucleophiles, produce free radicals and react with free radicals, so as to realize the construction of C–S bond and the synthesis of organic sulfides.

Keywords: benzenethiosulfonate, electrophilic sulfenylation, transition metal catalysis, photocatalysis, radical, organic sulfide

doi: [10.1360/SSC-2021-0029](https://doi.org/10.1360/SSC-2021-0029)