硫代磷(膦)酸酯的合成研究进展

刘春琪^a 王莉贤^a 张兴华^{*,a,b}^(a) 上海应用技术大学化学与环境工程学院 上海 201418)^(b) 宁波大学新药技术研究院 浙江宁波 315211)

摘要 硫代磷(膦)酸酯在农药、医药以及有机合成等研究领域具有广泛应用. 重点总结了由 P(O)—H 化合物出发合成硫代磷(膦)酸酯类化合物的研究方法, 按硫元素的不同来源分类, 对该类反应的研究进展进行综述.

关键词 硫代磷酸酯; 硫代膦酸酯; P(O)—H 化合物

Advances in the Synthesis of Phosphorothioate and Phosphinothioate

Liu, Chunqi^a Wang, Lixian^a Zhang, Xinghua^{*,a,b}^(a) School of Chemical and Environmental Engineering, Shanghai Institute of Technology, Shanghai 201418)^(b) Institute of Drug Discovery Technology, Ningbo University, Ningbo, Zhengjiang 315211)

Abstract Organophosphorus compounds which contain phosphorus-sulfur bonds have been widely used in the fields of pesticides, pharmaceuticals and organic synthesis. The recent progress of the methods for the synthesis of phosphorothioate and phosphinothioate from P(O)—H reagents are summarized on the basis of different types of sulfur source.

Keywords phosphorothioate; phosphinothioate; P(O)—H compound

硫代磷(膦)酸酯由于其特殊的生物活性和理化性质被广泛应用于医药、农药以及有机合成等领域^[1-3]. 医学上, 在治疗癌症、青光眼、心力衰竭等^[4-6]疾病中, 含有 P(O)—S 键的药物可以起到一定的辅助治疗作用, 此外, 部分硫代磷酸酯类化合物也具有较好的杀虫杀菌活性^[7-9], 如异稻瘟净(*O,O*-二异丙基-*S*-苄基硫代磷酸酯)就是一种在农业上广泛使用的杀菌剂(图 1, F).

传统合成此类化合物的方法通常采用 Michaelis-Arbuzov 反应(Eq. 1), 以磺酰氯为硫源实现从亚磷酸酯到硫代磷酸酯的转化^[10]; 从 P(O)—H 与硫醇(酚)化合物出发, 遵循 Atherton-Todd 反应规律^[11-12], 也是构建 P—S 键化合物的重要方法(Eq. 2). 但这两类反应存在着原子利用率低以及化学量氯化试剂的使用等问题. 近年来合成该类有机物的新方法层出不穷. 由 P(O)—H 试剂出发合成硫代磷(膦)酸酯的方法逐渐受到关注, 并且得到了不断的深入研究. 因此, 本综述从 P(O)—H 化合物出发, 根据参与反应的硫元素的不同来源进行划分, 依次

图 1 硫代磷酸酯在医药、农药方面的应用

Figure 1 Application of phosphorothioate in medicine and pesticides

按照硫醇(酚)、双硫化合物、磺酰类化合物、硫单质以

* Corresponding author. E-mail: xhzhang@sit.edu.cn

Received April 1, 2021; revised May 6, 2021; published online May 24, 2021.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21871182).

国家自然科学基金(No. 21871182)资助项目.

及其他含硫试剂的顺序,对近年来硫代磷(膦)酸酯的合成方法进行归纳总结。

Michaelis-Arbuzov:

Atherton-Todd:

1 P(O)—H 与硫醇/酚交叉偶联构建硫代磷(膦)酸酯

1.1 过渡金属催化合成硫代磷(膦)酸酯

2013年, Kaboudin 课题组^[13]报道了碘化亚铜催化合成硫代磷酸酯类化合物的方法(Eq. 3)。该方法操作简便、条件温和,且有较好收率。但对于底物磷试剂的种类具有局限性,只适用于烷氧基磷酸酯,不适用于含芳基的磷酸酯。

2016年, 韩立彪等^[14]开发了一种钯催化硫醇(酚)与 P(O)—H 化合物氧化脱氢偶联(CDC)合成硫代磷酸酯的方法(Eq. 4)。该方法避免了传统氯化试剂 CCl₄ 的使用,具有良好的底物普适性,对于手性磷试剂在内的多种有机磷试剂(H-磷酸盐,次磷酸盐和仲膦氧化物)均适用。在机理研究中发现,该反应利用 Pd 的自身变价来实现氧化还原。

2018年, Kang 等^[15]开发了一种酞菁铁[Fe(Pc)]催化硫醇与 P(O)—H 试剂交叉脱氢偶联构建 S—P(O)键化合物的新方法(Eq. 5)。作者在机理研究中利用加入自由基捕获剂[四甲基哌啶氧化物(TEMPO)、2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚(BHT)],推测该反应属于自由基反应。

1.2 碱促进硫代磷(膦)酸酯的合成

2015年, 韩立彪课题组^[16]利用叔丁醇锂作为碱,合成了一系列硫代磷酸酯(Eq. 6)。该方法具有较好的底物适应性,不仅适用于硫醇,在反应中氯仿作为氯化试剂以及反应溶剂,避免了传统 Atherton-Todd 反应中 CCl₄ 的使用,也实现了硫醇作为底物,同时该方法对于芳香醇以及苯酚也有较好的底物适用性。

2017年, 焦宁课题组^[17]报道了 Cs₂CO₃ 调节 P(O)—H 化合物与硫醇(酚)脱氢偶联制备硫代磷酸酯的方法(Eq. 7)。该反应以氧气作为氧化剂,具有反应条件温和,官能团耐受性好等特点(Scheme 2),不仅可以实现模型反应的克级制备,而且能以较好收率合成一系列生物活性分子。作者为解释氧气的氧化作用,利用对比实验阐明了反应的关键步骤是双硫化合物的形成,再由双硫化合物到最终的硫代磷酸酯。

同年, 王忠卫等^[18]发展了 Na₂CO₃ 促进 P(O)—S 化合物的合成(Eq. 8)。该方法以 Na₂CO₃ 作为碱,在室温下

图式 2 Cs_2CO_3 调节的偶联反应Scheme 2 Cs_2CO_3 promoted coupling reaction

空气中即可实现 $\text{P}(\text{O})-\text{S}$ 键的构建, 但产物主要为芳基硫代磷酸酯。

1.3 氧化剂促进硫代磷(膦)酸酯的合成

2015 年, 潘远江等^[19]报道了在碘化钾(KI)和过氧化苯甲酸特丁酯(TBPB)的协同作用下, $\text{P}(\text{O})-\text{H}$ 化合物与硫醇/酚偶联构建 $\text{P}(\text{O})-\text{S}$ 键的方法(Eq. 9). 该反应具有较好的普适性, 在无酸碱与过渡金属参与的条件即可实现相应硫代磷酸酯的合成. 作者通过自由基跟踪实验确定该反应为自由基反应, 并提出了合理的反应机制(Scheme 3). 作者推测由 TBPB 在 KI 原位激发形成碘自由基和巯基自由基 **A**, 同时烷氧自由基与磷试剂脱氢产生磷酰自由基 **B**, 并迅速与巯基自由基 **A** 偶联得到最终产物。

图式 3 KI/TBPB 促进硫代磷酸酯化合物的制备

Scheme 3 KI/TBPB promotes the preparation of thiophosphate compounds

随后, 潘远江等^[20]又发展了二叔丁基过氧化物(DTBP)促进的 $\text{P}(\text{O})-\text{H}$ 化合物与硫醇脱氢偶联的方法(Eq. 10). 该方法克服了 TBPB 催化的磷试剂只适用于芳

香基团的局限性, 多官能团底物的拓展性广, 产率为 27%~97%。

2015 年, 肖军华等^[21]发现强氧化剂 1,3-二氯-5,5-二甲基海因(DCDMH), 可以实现硫代磷酸酯的高效制备(Eq. 11). 该反应避免了金属和其他添加剂的参与, 条件温和, 反应时间短, 产率较高, 但由于强氧化剂的作用, 生成副产物二硫化物, 降低了原子利用率. 另外, 芳基硫醇相对脂肪族硫醇的官能团耐受性较好。

2017 年, 张博等^[22]利用二甲亚砜(DMSO)作为氧剂, 实现了苯硫酚(双硫醚)与 $\text{P}(\text{O})-\text{H}$ 化合物的直接偶联合成硫代磷(膦)酸酯(Eq. 12). DMSO 较前文提及的氧化剂(TBPB、DTBP、DCDMH 等)更温和、便宜、易得, 作者推测的反应机制如 Scheme 4 所示, 通过机理研究发现, 反应中重要的一步是硫酚在 DMSO 作用下形成双硫化物的中间体。

图式 4 DMSO 调节的偶联反应

Scheme 4 DMSO promoted coupling reaction

1.4 光/电催化合成硫代磷(膦)酸酯

光催化作为有机合成中的一种绿色合成手段, 在催化合成硫代磷(膦)酸酯方面也得到了很好的利用. 2016

年, 张博等^[23]报道了光催化下硫酚与 P(O)—H 化合物构建 P(O)—S 键的方法(Eq. 13). 该反应条件温和且无需金属参与, 以玫瑰红作为光催化剂实现了 P(O)—H 化合物与硫酚的交叉偶联, 副产物仅为水. 有较好的化学选择性和官能团的耐受性, 并可以实现克级制备.

作者对机理进行研究, 提出了合理的反应机制: 首先玫瑰红在可见光催化下与氧气反应产生单线态氧, 然后单线态氧分别与 P(O)—H 化合物、硫醇作用得到相应磷自由基与硫自由基, 自由基可在反应体系中通过三种不同路径得到最终产物(Scheme 5).

图式 5 光催化交叉偶联反应构建 P(O)—S 键

Scheme 5 Photocatalytic cross-coupling reaction to construct P(O)—S bond

2018 年, 吴勇等^[24]利用亚甲基蓝作为光引发剂, 在碱存在下, 通过氧化脱氢偶联反应合成了一系列 S-芳基硫代(膦)磷酸酯(Eq. 14). 该方法不涉及金属及添加剂, 条件温和, 底物适用性更广, 极大地拓展了光催化中 P(O)—H 试剂的种类.

在电解催化作用下, 促使硫醇(酚)与 P(O)—H 化合物的交叉偶联也是构建 P(O)—S 键的一种绿色途径. 2019 年, 郑柯小组^[25]利用电极电解的方法实现了二苯基膦酸与硫醇(酚)的交叉偶联(Eq. 15), 该反应条件温和, 底物适用性广, 同时也可以实现十克以上级别反应, 具有较好的实用价值.

2 与双硫化合物交叉偶联合成硫代磷(膦)酸酯

2.1 利用电解合成硫代磷(膦)酸酯

1979 年, Torii 等^[26]报道了在 NaBr 电解作用下,

P(O)—H 与二硫化物通过交叉偶联反应合成了硫代磷酸酯的反应(Eq. 16). 此方法具有较高的区域选择和原子利用率, 副产物为 H_2 .

作者对反应机理做了推测(Scheme 6). 在电解作用下, 溴离子在阳极失去电子发生氧化反应得到溴单质, 立即与一分子亚磷酸酯结合得到溴代磷酸酯, 溴代磷酸酯与二硫化物作用生成目标产物以及亚磺酰基溴化物. 随后, 亚磺酰基溴化物与亚磷酸酯也可以交叉偶联生成了硫代磷酸酯并释放出溴化氢, 最终溴化氢与体系中的电子结合释放出氢气与溴离子, 溴离子将继续参与到反应循环中.

图式 6 P(O)—H 与二硫化物的直接偶联
 Scheme 6 Direct coupling of P(O)—H to disulfides

2.2 过渡金属催化合成硫代磷(膦)酸酯

2009 年, 赵玉芬课题组^[27]在研究二烷基亚磷酸酯与二芳基二硫醚的氧化交叉偶联反应的过程中发现, 在碘化亚铜的催化作用下, 可以实现 P(O)—S 键的构建(Eq. 17). 此外, 该方法同样适用于底物双硒试剂或双碲

试剂, 首次实现了含 P(O)—S 键、P(O)—Se 键、P(O)—Te 键化合物的系列合成. 该方法不仅条件温和, 而且对空气和水分不敏感.

2.3 碱催化合成硫代磷(膦)酸酯

2013 年, 许新华课题组^[28]报道了室温条件下二烷基磷酸酯与芳基二硫化物的偶联反应(Eq. 18). 该方法以氢氧化铯(CsOH)为催化剂, 实现了多种硫代磷酸酯的高效合成. 对反应机理也提出了较为合理的推断, 即氢氧化铯促进下中间体(RO)₂P(O)Cs⁺的形成以及其与双硫化物的亲核取代反应对 P(O)—S 键的构建起到了决定性作用(Scheme 7).

图式 7 CsOH 催化氢亚磷酸酯与二硫化物的偶联反应
Scheme 7 Coupling reaction of CsOH catalyzed hydrogen phosphite with disulfide

在此基础上, 2015 年, 许新华等^[29]发展了一种杯[4]芳烃 **1** 协同作用下氢氧化钾促进的 P(O)—S 键的合成方法(Eq. 19). 实验结果表明杯[4]芳烃 **1** 的使用极大地促进了反应的进行, 并且在循环使用 6 次后仍能以较优收率获得目标产物.

2.4 其他方法合成硫代磷(膦)酸酯

2018 年, 严捷等^[30]开发了碳酸铯存在下 I₂ 促进合成系列硫族磷酸酯的方法(Eq. 20). 该方法不需要金属参与, 条件相对温和, 操作简便, 同时扩展了 I₂ 单质在有机合成中的应用.

2019 年, Badsara 小组^[31]利用硅胶粉作为媒介, 不使用催化剂和溶剂, 在室温下实现了双硫试剂与苯基磷酸的交叉偶联(Eq. 21). 同样的, 该方法也能以较优的产率得到硒(碲)代磷酸酯, 作者对反应机理进行了研究, 推测该反应为自由基反应.

3 与磺酸类化合物交叉偶联合成硫代磷(膦)酸酯

3.1 过渡金属催化合成硫代磷(膦)酸酯

2014 年, Kumaraswamy 课题组^[32]报道了碘化亚铜催化 P(O)—H 化合物与磺酰肼氧化脱氢偶联的方法(Eq. 22). 该方法操作简单, 在较短时间内能以较好产率得到硫代磷酸酯, 具有较好的底物普适性, 也适用于手性磷试剂, 但在反应过程中手性构型发生了翻转.

2014 年, 吴养洁等^[33]报道了采用芳基磺酰氯作为含硫试剂直接合成硫代磷酸酯的方法(Eq. 23). 虽然该方法具有一定的局限性, 如高温、反应时间长、原子经济性差、产率较低等. 但是, 它突破了传统合成方法中磺酰卤化物不能作为反应底物的难题. 作者对反应机理

进行了研究, 推测其经历了铜变价参与的自由基过程 (Scheme 8).

图式 8 Cu 催化芳基磺酰氯与烷氧基亚磷酸酯偶联制备 S-芳基硫代磷酸酯

Scheme 8 Cu-catalyzed coupling of arylsulfonyl chloride with alkoxy phosphite to prepare S-aryl thiophosphonates

他们认为对甲苯磺酰氯与醋酸铜[Cu(OAc)₂]进行单电子转移得到三价铜中间体 **A**; 然后与 P(O)—H 化合物之间进行配体交换反应, 得到中间体 **B** 并释放 HOAc. 中间体 **B** 被对甲苯磺酰基自由基进攻获得 Cu(III) 中间体 **C**; 再通过 H-膦酸酯还原中间体 **C** 得到 Cu(III) 中间体 **D**; 最后一步还原消除得到目标产物 S-芳基硫代磷酸酯, 并产生 Cu(I) 中间体 **E**, 最后, **E** 被氧气氧化为 Cu(II), 继续进入下一循环中.

2017 年, 我们课题组^[34]发现在 CuI 与 L-proline 的协同作用下也可以构建 P(O)—S 键 (Eq. 24), 该方法适用于多种 P(O)—H 结构, 并且可以实现催化循环 10 次仍能以较好的产率得到目标化合物, 通过控制实验及机理的研究发现该反应不需要氧气的参与. 最近, Moghaddam 等^[35]利用可磁力回收的铁酸铜(CuFe₂O₄)作为催化剂, 在无溶剂的条件下实现了磺酰氯与 P(O)—H 试剂的偶联 (Eq. 25).

3.2 非金属催化合成硫代磷(膦)酸酯

2017 年, 我们课题组^[36]开发了在无金属、无碱条件

下 P(O)—H 化合物与磺酰氯进行还原偶联反应构建 P(O)—S 键的方法. 该方法条件温和, 反应时间较短, 产率最高可达 92% (Eq. 26). 此外, 这种方法的底物拓展性好, 对于芳基或烷基磺酰氯都取得了良好的收率. 但是对于 P 试剂有一定局限性.

2017 年, Hong 等^[37]利用亚磺酸作为硫源, 与 P(O)—H 试剂在三苯基膦(PPh₃)调控下发生交叉偶联 (Eq. 27). 该反应条件温和, 不需要金属与氧化剂参与, 并且适用于各种 P 试剂[P(O)—H, R₃PO], 对于手型磷试剂, 可得到保持手性不变的产物.

作者对反应机理进行了研究, 并提出了合理推测 (Scheme 9): 通过二苯基氧化膦互变异构得到的含磷中间态, 与亚磺酸脱水原位生成的亚磺基阳离子发生亲核反应得到中间体 **A**, 最后通过三苯基膦还原得到目标产物, 另外一种推测是, 反应液中的亚磺酸可以到的硫代亚磺酸盐或二硫化物, 其可与发生互变异构的含磷中间态发生取代得到目标产物.

图式 9 P(O)—H 与磺酸直接偶联构建 P(O)—S 键
Scheme 9 Metal- and oxidant-free P(O)—S bond construction via direct coupling of P(O)—H with sulfinic acids

2017 年, 易文斌等^[38]采用磺酸钠作为合成硫代磷(膦)酸酯的硫源, 利用硫酸催化构建 P(O)—S 键, 水作为溶剂避免了有机溶剂的参与, 产率为 12%~81% (Eq. 28). 作者对反应机理进行了合理的推测, 认为该反应为自由基反应.

2019 年, 刘腾等^[39]开发了一种利用四丁基碘化铵 (TBAI) 作为氧化剂在氧气存在下催化的氧化交叉偶联, 以磺酰肼为底物实现了硫代磷(膦)酸酯的高效合成 (Eq. 29). 实验证明, 氧气在反应过程中起着重要作用, 当反应在氮气条件下进行时基本不能得到产物. 同时, 该方法可以实现克级制备, 并合成具有生物活性的分子.

4 硫单质参与的多组分合成硫代磷(膦)酸酯

硫单质因其价格低廉, 在自然界简单易得, 也广泛用于硫代磷(膦)酸酯的合成.

4.1 多组分分步合成硫代磷(膦)酸酯

目前, 通过微波辐射的方法构建 P(O)—S 键是一种高效的途径, 不仅反应时间短, 而且产物收率可观. 2002 年, Kaboudin 等^[40]利用微波辐射手段, 报道了一种三组分合成硫代磷酸酯类化合物的反应 (Eq. 30). 即, 在无溶剂条件下, 亚磷酸二乙酯和硫粉通过醋酸铵 (NH₄OAc) 和三氧化二铝 (Al₂O₃) 的协同作用, 继续与烷基卤代物反应得到相应的硫代磷酸酯. 在此基础上, 2006 年, Kaboudin 等^[41]对该反应体系进一步研究与改进, 以三乙胺 (Et₃N) 代替醋酸铵 (NH₄OAc), 在微波条件下成功实现了 P(O)—H 化合物到硫代磷酸酯的转变 (Eq. 31).

4.2 三组分一锅法合成硫代磷(膦)酸酯

从上述的文献报道中可以看出, 目前在利用有机磷、硫化物相互作用合成硫代磷(膦)酸酯的方法上尚

有不足之处, 如底物多是二组分协同、反应分步、能耗高等. 因此, 改用操作简单的“一锅法”制备硫代磷(膦)酸酯具有广阔的前景.

与微波辐射的方法相比, 以路易斯酸催化 P(O)—H 化合物的偶联反应同样具有反应时间短, 产物收率高等优点. 2006 年, 施敏等^[42]在路易斯酸三氟甲磺酸锡 [Sn(OTf)₂] 催化的亚甲基环丙烷衍生物、硫(硒)与二苯基氧磷三组分的偶联反应中, 利用开环反应, 以良好的产率实现了二芳基硫(硒)代磷酸酯类化合物的合成 (Eq. 32).

作者对反应机理进行了合理推测 (Scheme 10): Y 单质与二苯基磷反应生成 Ph₂P(Y)OH, 通过相互转换得到 Ph₂P(O)YH, 最后与 Sn(OTf)₂ 活化的亚甲基环丙烷类衍生物 (中间体 A) 反应, 得到相应的开环产物.

图式 10 Sn 催化制备硫(硒)代磷酸酯

Scheme 10 Preparation of sulfur (selenium) phosphonate by Sn catalysis

赵玉芬课题组^[43]在 2016 年报道了芳基硼酸、硫单质与烷氧基亚磷酸酯化合物三组分“一锅法”合成硫代磷酸酯的反应 (Eq. 33). 该反应中, 三氟甲磺酸铜作为催化剂与双齿氮配体联吡啶协同作用, 以较优异的收率制备一系列 S-芳基硫代磷酸酯. 此外, 该方法也适用于克级规模的合成.

在此基础上, 赵玉芬等^[44]再次报道了两种不同的铜催化体系下多组分“一锅法”制备 S-芳基硫代磷酸酯的新方法. 方法一是: 采用芳基化试剂二芳基碘鎓盐为反应物, 与硫粉、P(O)—H 化合物三组分协同作用, 在乙酰丙酮铜的催化作用下, 利用偶联反应构建 P(O)—S—C 键(Eq. 34); 方法二是: 利用芳基重氮盐与硫粉、P(O)—H 化合物三组分在三氟甲磺酸铜的催化下进行反应(Eq. 35). 以上两种方法均能以优良的产率得到相应的目标产物, 同时, 反应底物具有良好的普适性且官团能耐受性强, 烷氧基亚磷酸酯以及芳基氧膦类化合物也适用于该反应.

2017 年, 本课题组^[45]开发了伯烷基卤化物、硫单质和 P(O)—H 化合物三组分“一锅法”的偶联反应(Eq. 36). 在三乙胺的促进下, 以水代替有机溶剂作为反应介质, 高效地实现了 P(O)—S—C 烷基化的转变. 该反应的优势在于底物拓展性强、产率较高, 但是值得注意的是, 当反应时间过长, 在过量有机碱作用下会对反应有一定的影响.

2017 年, 张致慧等^[46]报道了一种利用磁性可回收的 MOF 材料(Cu-BTC@Fe₃O₄)催化苯胺、硫粉、磷试剂三组分的反应(Eq. 37). 该方法适用于多种磷试剂, 并且该材料可以催化循环 6 次仍以 80% 的收率得到目标化合物.

2020 年, 赵玉芬等^[47]利用三组分一锅法, 在铜催化下首次实现了包含磺酰胺或酰胺远端烷基(Eq. 38)以及苄基的硫代磷酸酯的合成(Eq. 39). 该方法极大地拓展

了硫代磷酸酯的反应底物类别. 通过对照实验推测该反应经历了 1,5-HATP 转变的自由基历程.

5 其他

2017 年, 吴劼等^[48]采用 DABCO•(SO₂)₂ 作为硫源, 与四氟化硼碘代芳基化合物、芳基 P(O)—H 试剂三组分在三(2-苯基吡啶)合铱[Ir(ppy)₃]催化的可见光作用下, 以较好的产率实现了硫代磷酸酯的合成. 通过机理的研究发现, 该反应在可见光照射下利用 Ir(III)到 Ir(V)的循环来实现催化(Eq. 40), 产率可达 46%~91%.

2019 年, Saha 等^[49]报道了室温条件下, P(O)—H 化合物与 N-硫族二甲酰亚胺反应直接获得硫代磷(膦)酸

酯的方法(Eq. 41). 该方法避免了有机溶剂、催化剂、碱以及添加剂的使用, 具有反应条件温和, 操作简便等特点, 并且对于硒代磷酸酯类化合物的合成也同样适用。

利用交叉偶联构建 P(O)—S 键大多得到的是芳基硫代磷酸酯, 对于烷基硫代磷酸酯或者构建较为复杂含有手性磷结构的硫代磷酸酯报道较少。由 P(O)—H 试剂出发先得到含有 P(O)—S 结构的中间体, 再与其他试剂构建 S—C 键也可以合成硫代磷酸酯。2010 年, Wu 课题组^[50]利用烯丙基醇或者烯丙基醚与硫代磷酸(P(O)—SH 试剂)作用合成了一系列硫代磷酸酯(Eq. 42), 但是该反应只适用于 γ,γ -二取代的烯基醇, 对于脂肪族的一级、二级、三级醇以及芳基醇不适用, 随后, 他们^[51]利用 Ga(OTf)₃ 催化醇类与 P(O)—SH 试剂, 克服了上述缺点(Eq. 43)。

采用 P(O)—H 试剂直接构建 P(O)—S 键来合成具有手性结构的方法比较受限, 2019 年 Schoenebeck 小组^[52]利用在空气中较为稳定的 Pd(I)二聚体催化硫代磷酸盐与芳基碘代物, 不仅拓展了磷试剂的种类, 还合成了一系列具有手性的芳基硫代磷酸酯(Eq. 44)。特别是, 该方法实现了直接合成 TADDOL 骨架的手性芳基硫代磷酸酯。不仅产率高而且对映选择性 >99% ee。该方法为在合成具有手性分子的药物研究方面提供了重要的思路。

在拓展烷基硫代磷酸酯的结构方面, 2020 年, O'Sullivan 小组^[53]利用 P(O)—H 与双硫代乙基氰形成的含硫中间体, 与 DBU 在室温下得到具有 DBU 结构的硫代磷酸盐, 可以与多种烷基碘代物或烷基溴代物生成烷基硫代磷酸酯, 弥补了直接构建 P(O)—S 键不能得到复

杂烷基硫代磷酸酯结构的短板(Eq. 45)。

6 总结

综上所述, 按照与 P(O)—H 化合物反应的含硫试剂进行分类, 综述了近年来合成硫代磷(膦)酸酯的方法。目前常见的含硫试剂主要包括硫醇(酚)、双硫试剂、磺酰类试剂、硫单质以及其他含硫试剂。合成方法由过渡金属催化逐步过渡到非金属催化以及光电催化, P(O)—H 种类从普通磷酸到多种手性结构。硫代磷(膦)酸酯的合成经历了质的变化。

尽管合成该类化合物的方法已取得重大进展, 但高效合成结构多样的含有 P(O)—S—C 键的化合物仍是未来有机合成和金属催化化学领域的研究热点。随着科技的进步及人们环保意识的不断提升, 绿色有机合成技术

将越发受到重视. 开发原子经济性好, 利用率高, 污染少的新方法来代替原有的污染大、经济性差的传统合成方法迫在眉睫, 这对于构建 $\text{P}(\text{O})\text{—S—C}$ 键的研究具有重要的指导意义, 也是未来合成有机磷/硫化合物的重要研究方向.

References

- [1] (a) Rhee, S. W.; Iyer, R. P.; Coughlin, J. E.; Padmanabhan, S.; Malerich, J. P.; Tanga, M. J. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2012**, *55*, 197.
(b) Leisvuoria, A.; Ahmeda, Z.; Ora, M.; Beigelmanb, L.; Blattb, L.; Harri, L. *Helv. Chim. Acta* **2012**, *95*, 1512.
(c) Crooke, S. T.; Bennett, C. F. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **1996**, *36*, 107.
(d) Xie, R.-L.; Zhao, Q.-F.; Zhang, T.; Fang, J.; Mei, X.-D.; Ning, J.; Tang, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 278.
(e) Guga, P.; Boczkowska, M.; Janicka, M.; Maciaszek, A.; Nawrot, B.; Antoszczyk, S.; Stec, W. J. *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 993.
(f) Yan, H.-B.; Wang, X.-L.; KuoLee, R.; Chen, W.-X. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5631.
- [2] (a) Jaiswal, A. K.; Rao, G. P.; Pandey, O. P.; Sengupta, S. K. *J. Agric. Food Chem.* **1998**, *46*, 1609.
(b) Myers, D. K.; Mendel, B.; Gersmann, H. R.; Ketelaar, J. A. *Nature* **1952**, *170*, 805.
- [3] (a) Fukuoka, M.; Shuto, S.; Minakawa, N.; Ueno, Y.; Matsuda, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5238.
(b) Jhajharia, P.; Samota, M. K.; Seth, G. *Heteroat. Chem.* **2010**, *21*, 84.
(c) Lauer, A. M.; Mahmud, F.; Wu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9119.
(d) Robertson, F.; Wu, J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2668.
(e) Lauer, A. M.; Wu, J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5138.
- [4] Bennett, M.; Macdonald, K.; Chan, S. W.; Luzio, J. P.; Simari, R. *Science* **1998**, *282*, 290.
- [5] Gabelt, B. T.; Hennes, E. A.; Seeman, J.; Tian, B. *Invest. Opth. Vis. Sci.* **2004**, *45*, 2732.
- [6] Kumar, T. S.; Yang, T. H.; Mishra, S.; Cronin, C.; Chakraborty, S.; Shen, J.-B.; Liang, B. T.; Jacobson, K. A. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 902.
- [7] Murdock, L. L.; Hopkins, T. L. *J. Agric. Food Chem.* **1968**, *16*, 954.
- [8] Ishizaki, H.; Kobayashi, I.; Kunoh, H. *Pestic. Sci.* **1986**, *17*, 517.
Kim, Y. S.; Kim, K. D. *Crop. Prot.* **2009**, *28*, 940.
- [9] Michaelis-Arbuov; Hoffmann, F.; Moore, T.; Kagan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 6413.
- [10] Xiong, B.; Zhou, Y.; Zhao, C.; Goto, M.; Yin, S.-F.; Han, L.-B. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 9373.
- [11] Wang G.; Shen, R.; Xu, Q.; Goto, M.; Zhao, Y.-F.; Han, L.-B. *T. J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3890.
- [12] Kaboudin, B.; Abedi, Y.; Kato, J. Y.; Yokomatsu, T. *Synthesis* **2013**, *45*, 2323.
- [13] Zhu, Y.-Y.; Chen, T.-Q.; Li, S.; Shimada, S.; Han, L.-B. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5825.
- [14] Huang, H.; Ash, J.; Kang, J.-Y. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 4236.
- [15] Li, S.; Chen, T.-Q.; Saga, Y. T.; Han, L.-B. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 71544.
- [16] Song, S.; Zhang, Y.-Q.; Yeerlan, A.; Zhang, B.-C.; Liu, J.-Z.; Jiao, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 2487.
- [17] He, W.; Hou, X.; Li, X.-J.; Song, L.; Yu, Q.; Wang, Z.-W. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 3133.
- [18] Wang, J.-C.; Huang, X.; Ni, Z.-Q.; Wang, S.-C.; Wu, J.; Pan, Y.-J. *Green. Chem.* **2015**, *17*, 314.
- [19] Wang, J.-C.; Huang, X.; Ni, Z.-Q.; Wang, S.-C.; Pan, Y.-J.; Wu, J. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 7853.
- [20] Bi, X.-J.; Li, J.-C.; Meng, F.-H.; Wang, H.-M.; Xiao, J.-H. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 706.
- [21] Sun, J.-G.; Weng, W.-Z.; Li, P.; Zhang, B. *Green Chem.* **2017**, *19*, 1128.
- [22] Sun, J.-G.; Yang, H.; Li, P.; Zhang, B. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5114.
- [23] Zhang, H.; Zhan, Z.; Lin, Y.; Shi, Y.-S.; Li, G.-B.; Wang, Q.-T.; Deng, Y.; Hai, L.; Wu, Y. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 1416.
- [24] Li, Y.-J.; Yang, Q.; Yang, L.-Q.; Lei, N.; Zheng, K. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 4981.
- [25] Torii, S.; Tanaka, H.; Sayo, N. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2938.
- [26] Gao, Y.-X.; Tang, G.; Cao, Y.; Zhao, Y.-F. *Synthesis* **2009**, 1081.
- [27] Ouyang, Y.-J.; Li, Y.-Y.; Li, N.-B.; Xu, X.-H. *Chin. Chem. Lett.* **2013**, *24*, 1103.
- [28] Ouyang, Y.-J.; Q, R.-H.; Chen, S.-H.; Chen, J.-Y.; Xu, X.-H. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 2636.
- [29] Wang, J.-X.; Wang, X.-L.; Li, H.-J.; Yan, J. *J. Organomet. Chem.* **2018**, *859*, 75.
- [30] Choudhary, R.; Singh, P.; Rekha, B.; Sharma, M. C.; Badsara, S. S. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 9757.
- [31] Kumaraswamy, G.; Raju, R. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2591.
- [32] Bai, J.; Cui, X.-L.; Wang, H.; Wu, Y.-J. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 8860.
- [33] Zhang, X.-H.; Wang, D.-G.; An, D.; Han, B.-S.; Song, X.; Li, L.; Zhang, G.-Q.; Wang, L.-X. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 1532.
- [34] Moghaddam, F. M.; Daneshfar, M.; Azaryan, R. *Phosphorus Sulfur Relat. Elem.* **2020**, *196*, 311.
- [35] Wang, D.-G.; Zhao, J.-L.; Xu, W.-G.; Shao, C.-W.; Shi, Z.; Li, L.; Zhang, X.-H. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 545.
- [36] Moon, Y.; Moon, Y.; Choi, H.; Hong, S. *Green Chem.* **2017**, *19*, 1005.
- [37] Lin, Y.-M.; Lu, G.-P.; Wang, G.-X.; Yi, W.-B. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 382.
- [38] Liu, T.; Zhang, Y. Q.; Yu, R.; Liu, J. J.; Cheng, F. X. *Synthesis* **2020**, *52*, 253.
- [39] Kaboudin, B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8713.
- [40] Kaboudin, B.; Farjadian, F. *Beilstein J. Org. Chem.* **2006**, *2*, 4.
- [41] Shi, M.; Jiang, M.; Liu, L.-P. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 438.
- [42] Xu, J.; Zhang, L.-L.; Li, X.-Q.; Gao, Y.-Z.; Tang, G.; Zhao, Y.-F. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1266.
- [43] Zhang, L.-L.; Zhang, P.-B.; Li, X.-Q.; Xu, J.; Tang, G.; Zhao, Y.-F. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5588.
- [44] Zhang, X.-H.; Shi, Z.; Shao, C.-W.; Zhao, J.-L.; Wang, D.-G.; Zhang, G.-Q.; Li, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *14*, 1884.
- [45] Wang, L.; Yang, S.; Chen, L.; Yuan, S.; Chen, Q.; He, M.-Y.; Zhang, Z.-H. *Catal. Sci. Technol.* **2017**, *7*, 2356.
- [46] Shi, S.-S.; Zhang, P.-B.; Luo, C.; Zhuo, S.-H.; Zhang, Y.-M.; Tang, G.; Zhao, Y. F. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1760.
- [47] Gong, X.-X.; Chen, J.-H.; Liu, J.-H.; Wu, J. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 2221.
- [48] Mondal, M.; Saha, A. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 150965.
- [49] Han, X.-P.; Zhang, Y.-H.; Wu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4104.
- [50] Han, X.-P.; Wu, J. *Org. Lett.* **2010**, *24*, 5780.
- [51] Chen, X.-Y.; Pu, M.; Cheng, H.-G.; Sperger, T.; Schoenebeck, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 11395.
- [52] Jones, D. J.; O'Leary, E. M.; O'Sullivan, T. P. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 1825.

(Lu, Y.)