氧气引发的硫中心自由基参与的构建 S—S、P—S 和 C—S 键研究进展

赵 喜^a 区颖聪^a 刘 艳^a Keiji Maruoka^b 陈 迁^{*a}^(a) 广东工业大学轻工化工学院 广州 510006)^(b) 京都大学药学院 京都 606-8501 日本)

摘要 含硫有机化合物广泛应用于有机合成、医药、农药和功能材料等领域中,发展绿色、温和、高效的有机硫化合物的合成方法具有重要意义。作为理想的绿色氧化剂,氧气可直接引发一些含硫化合物为硫中心自由基,其参与的反应为构建 S—S、P—S 和 C—S 键提供了新途径。该方法可避免使用毒性试剂、过渡金属和强氧化剂等,而且反应条件温和。依据反应类型的不同,对近年来氧气引发的硫中心自由基参与的构建 S—S、P—S 和 C—S 键研究进展进行介绍。

关键词 氧气; 硫中心自由基; 有机硫化合物; 自由基反应

Recent Progress in the Construction of S—S, P—S and C—S Bonds Involving O₂-Initiated Sulfur-Centered RadicalsZhao, Xi^a Ou, Yingcong^a Liu, Yan^a Maruoka, Keiji^b Chen, Qian^{*a}^(a) School of Chemical Engineering and Light Industry, Guangdong University of Technology, Guangzhou 510006, China)^(b) Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University, Sakyo, Kyoto 606-8501, Japan)

Abstract Sulfur-containing organic compounds have been widely used in organic synthesis, pharmaceuticals, pesticides and functional materials. Thus, the development of green, mild and highly efficient methodologies for the synthesis of organosulfur compounds is of great importance. Some sulfur-containing compounds can be directly initiated by O₂ as the ideal green oxidant to generate sulfur-centered radicals, and the corresponding radical reactions provide a novel approach to the construction of S—S, P—S and C—S bonds. These reactions can be performed under mild conditions without the use of toxic reagents, transition metals and strong oxidants. In this review, the recent progress in the construction of S—S, P—S and C—S bonds involving O₂-initiated sulfur-centered radicals is introduced on the basis of different reaction types.

Keywords oxygen; sulfur-centered radicals; organosulfur compounds; radical reactions

含硫有机化合物广泛应用于有机合成、医药、农药和功能材料等领域中,其合成研究一直受到人们的广泛关注^[1]。由于自由基反应在构建化学键过程中拥有独特优势,近年来硫中心自由基参与的反应发展十分迅速,已成为有机硫化学研究中的热点^[2]。其中,传统自由基引发剂如过渡金属和强氧化剂等^[3]可引发硫酚(醇)为硫自由基,但其受限于毒性高、价格昂贵或对环境不友好等缺点,不符合现代合成化学的发展要求。基于此,发展绿色、温和、高效的硫中心自由基反应具有重要意义。

众所周知,氧气是一种理想的绿色氧化剂和补氧试剂,具有可再生性、普遍性和无毒无害等优点,在有机

合成中得到了广泛的应用^[4]。氧气参与反应时生成的副产物通常为水或双氧水,非常清洁环保,符合绿色化学的理念。如 Scheme 1 中所示,硫酚(醇)可在氧气氛围下经自氧化过程发生 S—H 键的均裂后形成硫自由基,或者在碱作用下先产生硫阴离子,进而被氧气氧化为硫自由基。随后,硫自由基可与烯烃或烷烃进行反应获得结构多样性的硫醚化产物。另一方面,硫自由基经自偶联生成二硫化物,然后可与自由基或亲核试剂发生加成得到硫醚化产物。近年来,氧气引发的硫中心自由基反应实现了 S—S、P—S 和 C—S 键的高效构建,为该类有机硫功能分子的合成提供了新途径。该方法可避免使用毒

* Corresponding author. E-mail: qianchen@gdut.edu.cn

Received May 10, 2021; revised June 8, 2021; published online July 5, 2021.

Project supported by the Science and Technology Planning Project of Guangdong Province (No. 2021A0505030069) and the 100 Young Talents Program of Guangdong University of Technology (No. 220413506).

广东省科技计划(Nos. 2021A0505030069)和广东工业大学青年百人计划(No. 220413506)资助项目。

性试剂、过渡金属和强氧化剂等,而且反应条件温和,有效解决了传统方法中存在的一些问题,促进了有机硫化学的发展.本文拟结合本课题组在有机硫化学领域的研究工作^[5],依据硫中心自由基以及反应底物类型的不同,对近年来(2007年以来)氧气引发的硫中心自由基参与的构建 S—S、P—S 和 C—S 键研究进行综述.

图式 1 氧气引发的硫自由基反应

Scheme 1 Reactions of O₂-initiated thiol radicals

1 S—S 键的构建

S—S 键广泛存在于蛋白质结构中,起着稳定肽链空间结构的作用.含有 S—S 键的二硫化物是重要的有机硫化合物,主要用于有机合成、生物医药、工业生产和储能材料等领域中.构建 S—S 键的传统方法为硫酚(醇)的脱氢偶联反应,但通常需要较强的氧化剂或过渡金属催化剂.

2008 年, Ruano 课题组^[6]报道了超声辅助的空气氧化硫酚(醇)反应,以优秀的产率得到二硫化物(Scheme 2).该反应中,硫酚(醇)在空气氛围下产生硫自由基,然后经过自偶联生成对称二硫化物.超声能大大加快反应速率,反应仅需数分钟即可完成.无超声时,反应需要加热至 80 °C 下进行,而且反应时间需要 24 h 左右.值得一提的是,在许多生物过程中具有重要功能的 L-半胱氨酸能以高产率生成相应的二硫化物,且无需对其氨基和羧基进行保护.

图式 2 超声辅助的空气氧化硫酚(醇)反应

Scheme 2 Air oxidation of thiols under sonication

2013 年,万结平和温成平课题组^[7]报道了生物基绿色溶剂介导的二硫化物合成方法(Scheme 3).该反应以乳酸乙酯(EL)为绿色溶剂,在无催化剂和添加剂存在下,各类硫酚(醇)在空气氧化下以良好至优秀的产率得到对称二硫化物.作为对比,当以常规溶剂如甲苯作为溶剂时,反应仅以较低产率得到二硫化物.作者指出,生物基绿色溶剂能促进该反应的原因可能为氧气在乳酸乙酯中的溶解性更好.

图式 3 生物基绿色溶剂介导的二硫化物合成方法

Scheme 3 Bio-based green solvent mediated disulfide synthesis

虽然人们已经发展了多种方法来构建 S—S 键,但是非对称二硫化物的合成仍然是一个巨大的挑战,原因在于不同的两种硫酚(醇)之间的选择性交叉脱氢偶联很难控制.2019 年,宋颂课题组^[8]实现了空气氛围下碱催化硫酚(醇)的交叉脱氢偶联,反应在温和条件下以中等至优秀的产率得到非对称二硫化物(Scheme 4).该反应中,硫酚在 K₂CO₃ 或 Cs₂CO₃ 催化下被氧气氧化为硫自由基,然后经自偶联生成对称二硫化物中间体.随后,该中间体被硫醇亲核进攻生成非对称二硫化物.该方法实现选择性交叉脱氢偶联的原因在于不同硫酚(醇)生成对称二硫化物中间体的反应速率有差异,其活性顺序为: Ar-SH >> ArCH₂SH > Alkyl-SH > t-Bu-SH.

图式 4 空气氛围下碱催化硫酚(醇)的交叉脱氢偶联反应

Scheme 4 Base-catalyzed cross-dehydrogenative coupling of thiols under air

2 P—S 键的构建

P—S 键广泛存在于杀虫剂、酶抑制剂和药物等生物活性分子中,其传统构建方法依赖于毒性和对水敏感的试剂或复杂原料.由于P—H键和S—H键均容易被氧化,因此P(O)H化合物与硫酚(醇)的氧化交叉脱氢偶联具有较大的难度.

2017年,宋颂和焦宁课题组^[9]实现了Cs₂CO₃催化的氧气氧化P(O)H化合物和硫酚(醇)的交叉脱氢偶联,反应以中等至优秀的产率得到硫代磷酸酯(Scheme 5).该反应中,硫酚(醇)在Cs₂CO₃催化下被氧气氧化为二硫化物,亚磷酸酯则在Cs₂CO₃存在下生成亚磷酸铯盐中间体.随后,该中间体亲核进攻二硫化物得到硫代磷酸酯.该反应底物适用性广,各类硫酚(醇)的反应均能顺利得到目标产物.值得一提的是,硫酚与艾滋病药物齐多夫定衍生物(AZT)在该反应条件下能以80%的产率得到相应的硫代磷酸酯,表明该反应可以耐受碳碳双键、叠氮和酯等官能团.同年,于青和王忠卫课题组^[10]报道了类似的交叉脱氢偶联反应,反应条件更加温和(Na₂CO₃为碱,空气为氧化剂,反应温度为室温),并进一步扩大了底物范围.

图式5 Cs₂CO₃催化的氧气氧化P(O)H化合物和硫酚(醇)的交叉脱氢偶联反应

Scheme 5 Cs₂CO₃-catalyzed aerobic oxidative cross-dehydrogenative coupling of P(O)H compounds with thiols

随后,本课题组^[11]发展了K₂CO₃促进的空气氧化亚磷酸三烷基酯和硫酚的交叉偶联,反应以中等至优秀的产率得到硫代磷酸酯(Scheme 6).同样,硫酚在碱促进下被氧气氧化为二硫化物.随后,亚磷酸三烷基酯亲核进攻二硫化物,再经Michaelis-Arbuzov反应途径失去烷基得到硫代磷酸酯.

图式6 K₂CO₃促进的空气氧化亚磷酸三烷基酯和硫酚的交叉偶联反应

Scheme 6 K₂CO₃-promoted aerobic oxidative cross-coupling of trialkyl phosphites with thiophenols

3 C—S 键的构建

C—S 键的构建是有机硫化学研究的核心问题之一,也是合成含硫有机化合物的主要途径.在已发展的众多方法中,硫中心自由基对碳碳不饱和键的加成是构建C—S 键最为直接和有效的方法之一,反应通常得到不饱和键的双官能团化产物.反应的主要途径是硫中心自由基对碳碳双键或叁键进行加成形成碳自由基,之后利用氧气作为自由基捕获剂得到羟基或羰基化的产物.此类反应利用氧气作为氧化剂和反应试剂,具有很高的原子经济性,羟基或者羰基可进一步衍生化得到更为复杂结构的分子.

3.1 硫自由基与碳碳不饱和键的反应

早在1951年,Mantell课题组^[12]已经发现了硫酚(醇)与烯烃在氧气存在下发生硫自由基对碳碳双键的加成反应.2007年,Kamal课题组^[13]报道了氧气氛围下离子液体催化的烯烃双官能团化反应,以高产率得到β-羟基硫醚类化合物(Scheme 7).该反应使用离子液体1-丁基-3-甲基咪唑四氟硼酸盐([bmim][BF₄])和水作为混合溶剂,烯烃与硫酚在氧气氛围下一锅法高效合成了β-羟基硫醚.该反应底物适用性广,无需使用酸或碱等催化剂,而且离子液体可回收利用.

2016年,雷爱文课题组^[14]报道了一种可通过溶剂调控的高选择性合成β-羟基硫醚和β-羟基亚砷类化合物的方法(Scheme 8).在室温下,硫酚首先被氧气引发为硫自由基,然后对烯烃进行加成形成碳自由基中间体.随后,碳自由基被氧气捕捉生成过氧自由基,进一步攫取硫酚的氢原子生成过氧化物中间体.当反应以弱氢键溶剂1,2-二氯乙烷(DCE)为溶剂时,过氧化物中间

图式 7 氧气氛围下离子液体催化的烯烃双官能团化反应
Scheme 7 Ionic liquid-catalyzed difunctionalization of alkenes under oxygen

图式 8 β -羟基硫醚和 β -羟基亚砜的可控合成
Scheme 8 Controlled synthesis of β -hydroxy sulfides and β -hydroxy sulfoxides

体经分子内的氧化还原过程得到 β -羟基亚砜。当反应以强氢键溶剂二甲基亚砜(DMSO)为溶剂时,由于过氧化物与 DMSO 存在分子间氢键的作用,分子内的氧化还原不会发生。当反应继续加入还原剂 PPh_3 后,过氧化物中间体则被还原为 β -羟基硫醚。

2016 年,霍聪德课题组^[15]报道了空气氛围下烯烃的双官能团化反应,以中等至优秀的产率得到 β -羟基硫醚类化合物(Scheme 9)。与 Scheme 8 中所示的反应机理类似,该反应形成的过氧化物中间体被 PPh_3 还原生成 β -羟基硫醚。该反应底物适用性广,各类贫电子烯烃以及富电子烯烃均能顺利进行反应。

图式 9 空气氛围下烯烃的双官能团化反应
Scheme 9 Difunctionalization of alkenes under air

随后,该课题组^[16]继续报道了氧气氛围下烯烃的双官能团化反应,以中等至优秀的产率得到 β -羟基砜类化合物(Scheme 10)。与该课题组之前工作类似,硫酚和烯烃在氧气氛围下形成过氧化物中间体。随后,该中间体被 Oxone 氧化为 β -羰基砜中间体。最后, β -羰基砜被 NaBH_4 还原后得到 β -羟基砜。

图式 10 氧气氛围下烯烃的双官能团化反应
Scheme 10 Difunctionalization of alkenes under O_2

2015 年,雷爱文课题组^[17]报道了空气氛围下卤代烯烃和硫酚反应直接合成 β -羰基硫醚类化合物的方法(Scheme 11)。电子顺磁共振和原位红外光谱实验表明氧气为硫自由基的引发剂,而同位素标记实验表明氧气参与了反应并转化至最终产物中。该反应中,过氧化物中间体经还原和氢卤酸的消除过程得到 β -羰基硫醚。该反应底物适用性广,溴代或氯代烯烃的反应均能以高产率得到目标产物。

图式 11 空气氛围下卤代烯烃和硫酚反应直接合成 β -羰基硫醚

Scheme 11 Direct synthesis of β -keto sulfides via reactions of alkenyl halides with thiophenols under air

随后,该课题组^[18]用烯基磷酸酯替代卤代烯烃,在氧气氛围下与硫酚反应直接合成了 β -羰基硫醚类化合物(Scheme 12). 值得一提的是,该反应在水相中进行,反应条件非常温和。

图式 12 氧气氛围下烯基磷酸酯和硫酚反应直接合成 β -羰基硫醚

Scheme 12 Direct synthesis of β -keto sulfides via reactions of vinyl phosphates with thiophenols under O_2

2016 年,陆国平和易文斌课题组^[19]报道了 2-氨基苯硫酚和 α,β -不饱和酮在空气氛围下的环合反应,以高产率得到 1,4-苯并噻嗪衍生物(Scheme 13). 该反应中,2-氨基苯硫酚在空气氛围下产生硫自由基,然后与碳碳双键发生自由基取代反应构建了 C—S 键,最后在碱作用下发生分子内脱水生成 1,4-苯并噻嗪衍生物。

最近,本课题组^[20]发展了以硫酚和二硫化物为共同硫源,由痕量氧气引发的烯烃双硫醚化反应(Scheme 14). 该反应中,氧气引发的硫自由基对烯烃进行加成形成碳自由基中间体。随后,碳自由基对二硫化物进行加成得到双硫醚化产物,同时生成的硫自由基继续对

图式 13 空气氛围下 2-氨基苯硫酚和 α,β -不饱和酮的环合反应

Scheme 13 Cyclization of 2-aminobenzenethiols with α,β -unsaturated ketones under air

烯烃进行加成或发生自偶联得到二硫化物。

图式 14 空气引发的烯烃双硫醚化反应

Scheme 14 Air-induced bis-sulfenylation of alkenes

2019 年,魏伟课题组^[21]报道了空气氛围下可见光引发的芳基重氮盐与硫酚(醇)的氧化偶联反应,在温和条件下得到非对称的芳基硫醚类化合物(Scheme 15). 该反应中,芳基重氮盐在可见光照射下产生芳基自由基。另一方面,硫酚(醇)在空气氛围下生成二硫化物。随后,芳基自由基对二硫化物进行加成生成芳基硫醚中间体。

最后, 单线态氧将芳基硫醚氧化为芳基砜。

图式 15 空气氛围下可见光引发的芳基重氮磺与硫酚(醇)的氧化偶联反应

Scheme 15 Visible-light-initiated oxidative coupling of arylidiazosulfones with thiols under air

由于氧气可参与反应, 碳碳不饱和键与硫酚(醇)的硫氢化反应(单官能团化)较为少见. 2016 年, Chung 课题组^[22]报道了烯炔和炔炔在噻唑鎓盐催化下的硫氢化反应, 以较好的产率得到硫醚类化合物(Scheme 16). 该反应中, 硫酚(醇)在噻唑鎓盐催化下被氧气引发为硫自由基. 随后, 硫自由基对烯炔或炔炔进行加成生成碳自由基中间体. 最后, 碳自由基攫取硫酚(醇)的氢原子得到硫醚化产物. 通过密度泛函理论(DFT)计算研究, 作者认为噻唑鎓盐在该反应中的主要作用为稳定硫自由基以及促进硫自由基与碳碳不饱和键的加成.

图式 16 噻唑鎓盐催化的烯炔和炔炔的硫氢化反应

Scheme 16 Hydrothiolation of alkenes and alkynes catalyzed by thiazolium salts

2018 年, Mal 课题组^[23]发展了空气氛围下无溶剂的烯炔硫氢化反应, 以良好至优秀的产率得到硫醚类化合物, 当加入催化量的 $t\text{BuOLi}$ 后, 反应则选择性地以高产率生成 β -羟基硫醚类化合物(Scheme 17). 作者提出的烯炔双官能团化的可能反应机理为: 硫酚首先被氧气引发为硫自由基, 然后对烯炔进行加成形成碳自由基中间体; 随后, 碳自由基被氧气捕捉生成过氧自由基; 最后, 过氧自由基经氧化和分解后得到 β -羟基硫醚.

图式 17 空气氛围下烯炔的硫氢化及双官能团化反应

Scheme 17 Hydrothiolation and difunctionalization of alkenes under air

氧气引发的硫自由基与碳碳叁键的反应十分罕见. 2013 年, 李志平课题组^[24]发展了氧气引发的硫酚与炔炔的环合反应, 以较高产率得到苯并噻吩类化合物(Scheme 18). 该反应中, 硫酚在锰催化下被氧气引发为硫自由基, 然后对缺电子的碳碳叁键进行加成形成烯基自由基中间体. 随后, 该自由基发生分子内的环加成生成芳基自由基中间体. 最后, 该中间体经历氧化和脱质子后得到苯并噻吩类化合物. 锰催化剂在该反应起到活化氧气或稳定过氧自由基的作用, 而苯甲酸则为质子给体.

2018 年, Baidya 课题组^[25]报道了一种新型的硫自由基串联反应, 在室温下以高产率得到全取代的 α,β -不饱和羧酸(Scheme 19). 该反应以炔酸芳基酯和硫酚为底物, 仅在氧气氛围下生成目标化合物. 首先, 氧气引发的硫自由基对碳碳叁键进行加成形成烯基自由基中间

图式 18 氧气引发的硫酚与炔烃的环合反应

Scheme 18 Oxygen-triggered cyclization of thiophenols and alkynes

图式 19 炔酸芳基酯的硫自由基串联反应

Scheme 19 Thiyl radical cascade reaction of aryl alkynoates

体. 随后, 碳自由基的分子内环加成生成螺环中间体. 最后, 该中间体经历芳基从氧原子迁移至碳原子的过程

后生成羧基自由基中间体, 进一步攫取硫酚的氢原子得到 α,β -不饱和羧酸.

3.2 磺基自由基与碳碳不饱和键的反应

2013 年, 雷爱文课题组^[26]首次报道了空气氛围下烯炔和芳基亚磺酸反应直接合成 β -羟基磺类化合物的方法(Scheme 20). ^{18}O 同位素标记实验表明产物羟基中的氧原子来源于空气中的氧气. 该反应中, 芳基亚磺酸在吡啶存在下失去质子, 然后被氧气氧化为磺基自由基. 随后, 磺基自由基对烯炔进行加成形成碳自由基中间体, 接着被氧气捕捉再攫取氢原子生成过氧化物中间体. 最后, 该中间体被 PPh_3 还原为 β -羟基磺. 该方法底物适用性广, 而且反应条件非常温和.

图式 20 空气氛围下烯炔和芳基亚磺酸反应直接合成 β -羟基磺

Scheme 20 Direct synthesis of β -hydroxysulfones via reactions of alkenes with arylsulfinic acids under air

同年, 该课题组^[27]实现了空气氛围下芳基亚磺酸参与的末端炔烃双官能团化反应, 以高产率得到 β -羰基磺类化合物(Scheme 21). 同样, ^{18}O 同位素标记实验表明产物羰基中的氧原子来源于空气中的氧气. 该反应中, 磺基自由基对碳碳叁键进行加成形成烯基自由基中间体. 随后, 该自由基被氧气捕捉后生成过氧自由基, 进一步攫取氢原子后得到过氧化物中间体. 最后, 该中间体被亚磺酸还原为 β -羰基磺. 吡啶在该反应中不仅可抑制原子转移自由基的加成过程, 而且可减弱芳基亚磺酸的活性并促进反应进行.

随后, 该课题组^[28]继续发展了空气氛围下卤代烯炔、烯基磷酸酯和烯基乙酰胺等烯炔与芳基亚磺酸反应直接合成 β -羰基磺类化合物的方法(Scheme 22). 与 Scheme 11 中所示的反应机理类似, 过氧化物中间体经过还原以及氢卤酸、磷酸或酰胺的消除过程得到 β -

羰基砜。

图式 21 空气氛围下末端炔烃的双官能团化反应

Scheme 21 Difunctionalization of terminal alkynes under air

图式 22 空气氛围下烯烃和芳基亚磺酸反应直接合成 β -羰基砜

Scheme 22 Direct synthesis of β -keto sulfones via reactions of alkenes with arylsulfinic acids under air

后来, 该课题组^[18]进一步发展了烯基磷酸酯和芳基亚磺酸仅在氧气氛围下的反应直接合成 β -羰基砜类化合物的方法(Scheme 23). 该反应在水相中进行, 反应条件非常温和。

图式 23 氧气氛围下烯基磷酸酯和芳基亚磺酸反应直接合成 β -羰基砜

Scheme 23 Direct synthesis of β -keto sulfones via reactions of vinyl phosphates with arylsulfinic acids under O_2

2014 年, 焦宁课题组^[29]以 *N*-芳基丙烯酰胺和亚磺酸为反应底物, 以廉价的铁盐为催化剂, 在空气氛围下实现了烯烃的双官能团化, 反应以高产率得到砜基吲哚-2-酮类化合物(Scheme 24). 该方法具有很广的底物适用性, 烷基亚磺酸和芳基亚磺酸均能顺利进行反应。

该反应中, 亚磺酸被氧气引发为砜基自由基, 然后对碳碳双键进行加成形成碳自由基中间体。随后, 该中间体经过分子内的碳自由基环化、Fe(III)氧化和去质子化过程后得到目标产物。氧气在该反应中不仅引发砜基自由基, 而且将 Fe(II)氧化为 Fe(III), 实现了铁盐的催化循环。

图式 24 空气氛围下铁催化的烯烃双官能团化

Scheme 24 Iron-catalyzed difunctionalization of alkenes under air

2015 年, 王桦课题组^[30]报道了空气氛围下芳基亚磺酸和 NBS 参与的烯烃双官能团化反应, 以较高产率得到 β -溴代砜类化合物(Scheme 25). 该反应中, 芳基亚磺酸被氧气引发为砜基自由基, 然后被 NBS 捕捉后生成磺酰溴中间体。最后, 该中间体与烯烃发生加成反应得到 β -溴代砜。

图式 25 空气氛围下芳基亚磺酸和 NBS 参与的烯烃双官能团化

Scheme 25 Difunctionalization of alkenes with arylsulfinic acids and NBS under air

2016 年, 刘从容课题组^[31]实现了氧气氛围下磺酰肼参与的烯烃双官能团化反应, 以较高产率得到 β -羰基砜类化合物(Scheme 26). 该反应中, 磺酰肼经过氧气氧化以及脱氮气过程后形成砜基自由基. 磺酰肼能被引发为自由基的可能原因为氧气在酸性条件下的氧化能力更强.

图式 26 氧气氛围下磺酰肼参与的烯烃双官能团化

Scheme 26 Difunctionalization of alkenes with sulfonyl hydrazides under O_2

2019 年, 潘远江课题组^[32]报道了空气氛围下铜催化的烯烃与硫酚(醇)的氧化偶联反应, 以中等产率得到砜基取代的反式烯烃(Scheme 27). 该反应的可能机理为: 硫酚(醇)被氧气或铜盐氧化成为硫代磺酸酯中间体, 然后在铜催化下发生 S—S 键断裂产生砜基自由基和硫自由基; 随后, 砜基自由基对烯烃进行加成形成碳自由基中间体, 最后经过氧化和去质子化过程后得到目标产物.

3.3 硫氰基自由基与碳碳双键的反应

2015 年, 潘向强和邹建平课题组^[33]发展了氧气引发的芳基乙烯的硫氰化反应(Scheme 28). 该反应以硫氰酸铵和芳基乙烯为反应底物, 以乙酸为溶剂, 在氧气氛围下以较高产率得到 β -羰基硫氰化物. 首先, 硫氰酸铵在酸性条件下被氧气引发为硫氰基自由基. 随后, 该自由基相继经过烯烃加成、氧气捕捉和氢原子攫取过程生成过氧化物中间体. 最后, 该中间体经分解得到 β -羰基硫氰化物.

3.4 硫自由基与 $C(sp^3)$ —H 键的反应

2013 年, 邓国军课题组^[34]发展了无金属参与的环己酮和 2-氨基苯硫酚之间的环合反应, 以高产率得到吩噻嗪类化合物(Scheme 29). 首先, 环己酮与 2-氨基苯硫酚缩合生成亚胺, 然后互变异构成为烯胺中间体. 随后,

图式 27 空气氛围下铜催化的烯烃与硫酚(醇)的氧化偶联反应

Scheme 27 Cu-catalyzed oxidative coupling of alkenes with thiols under air

图式 28 氧气引发的芳基乙烯的硫氰化反应

Scheme 28 O_2 -induced thiocyanation of styrenes

在氧气氛围下, 该中间体发生分子内的碳碳双键的硫氰化生成环合中间体. 最后, 该中间体经历连续脱氢过程得到吩噻嗪类化合物.

2016 年, 魏伟和王桦课题组^[35a]报道了空气氛围下吡啶酮的 $C(sp^3)$ —H 键硫醚化反应, 以高产率得到吡啶硫醚类化合物(Scheme 30). 该反应中, 硫酚在氧气和碱作用下生成二硫化物, 随后与现场生成的烯醇负离子发生加成得到目标产物. 随后, 该课题组^[35b]对该反应进行了改进, 实现了以 DMSO 为氧化剂的硫醚化反应, 并且反应无需溶剂、催化剂和碱.

2016 年, 陆国平和易文斌课题组^[19]发展了空气氛围下 2-氨基苯硫酚和酮之间的自由基环合反应, 以高产率得到 1,4-苯并噻嗪衍生物(Scheme 31). 该反应中, 2-氨基苯硫酚在空气氛围下生成硫自由基, 然后对烯醇式异构体进行加成形成碳自由基中间体. 随后, 该中间体

图式 29 环己酮和 2-氨基苯硫酚之间的环合反应

Scheme 29 Cyclization of cyclohexanones and 2-aminobenzenethiols

经过单电子转移过程生成酮中间体. 最后, 羰基与胺基发生分子内的脱水缩合得到目标产物. 当氟烷基酮参与反应时, 反应机理中的脱水过程不会发生.

图式 31 空气氛围下 2-氨基苯硫酚和酮之间的自由基环合

Scheme 31 Radical cyclization of 2-aminobenzenethiols and ketones under air

图式 30 空气氛围下吡唑啉酮的 C(sp³)-H 键磺酰化反应Scheme 30 Sulfenylation of C(sp³)-H bonds of pyrazolones under air

2017 年, 本课题组^[36]实现了空气氛围下 1,3-二羰基化合物的 C(sp³)-H 键磺酰化反应(Scheme 32). 在室温下, 硫酚在碱存在下被氧气氧化为二硫化物. 此外, 1,3-二羰基化合物在碱作用下生成烯醇负离子, 然后对二硫化物进行加成后得到目标产物. 随后, 张晓云和王震课题组^[37]报道了类似的反应方法, 拓展了 1,3-二羰基化合物的底物范围, 其反应条件为: KI 为催化剂, NaOH 为碱, 氧气为氧化剂, 乙腈为溶剂, 反应温度为 80 °C. 后来, 本课题组^[38]进一步对乙腈和硫酚的交叉脱氢偶联反应进行了研究, 发现在空气氛围下以中等产率得到了乙腈的 C(sp³)-H 键磺酰化产物, 但反应温度需要 140 °C, 且同时有双磺酰化产物生成.

图式 32 空气氛围下 1,3-二羰基化合物的 C(sp³)—H 键硫醚化反应

Scheme 32 Sulfenylation of C(sp³)—H bonds of 1,3-dicarbonyl compounds under air

2018 年, 王震课题组^[39]以 3-氧代丁酰胺或丁酸酯作为活泼亚甲基化合物, 在氧气氛围下与硫酚(醇)作用实现了硫醚化/C—C 键裂解反应, 以高产率得到 α -硫取代的酰胺/酯(Scheme 33). 该反应中的硫醚化过程与本课题组^[36]报道的反应机理类似, C—C 键裂解过程为硫醚化产物在碱作用下发生了脱羧。

图式 33 氧气氛围下 3-氧代丁酰胺或丁酸酯的硫醚化/C—C 键裂解反应

Scheme 33 Sulfenylation and C—C bond cleavage of 3-oxobutyrates under O₂

随后, 该课题组^[40]发现 3-氧代丁酰胺在氧气氛围下与硫酚发生 α -双硫醚化/C—C 键裂解反应, 以高产率得到二硫缩醛类化合物(Scheme 34). 若加入氢氧化钠的量越少, 反应生成的 α -单硫代酰胺越多. 若加入碱的碱性越强, 反应则越容易获得二硫缩醛。

同时, 本课题组^[41]报道了空气氛围下碳酸铯促进的亚甲基插入 S—S 键的反应, 以高产率得到二硫缩醛类化合物(Scheme 35). 该反应以丙酮作为亚甲基源和溶剂, 在碱存在下与二硫化物发生双硫醚化反应. 随后, 双硫醚化产物经过脱羧后得到二硫缩醛. 氧气在该反应中可将硫酚负离子氧化为硫自由基, 随后发生自偶联生成二硫化物。

图式 34 氧气氛围下 3-氧代丁酰胺的 α -双硫醚化/C—C 键裂解反应

Scheme 34 α -Disulfenylation and C—C bond cleavage of 3-oxobutyrates under O₂

图式 35 空气氛围下亚甲基插入 S—S 键反应

Scheme 35 Methylene insertion into disulfide bonds under air

2019 年, 徐大振课题组^[42]发展了吡啶-2-酮和硫酚(醇)在空气氛围和铁催化下的羰基 α -硫醚化反应(Scheme 36). 可能的反应机理为吡啶-2-酮在铁催化下和碱作用下经过单电子转移和去质子化过程后形成碳自由基中间体, 而硫酚(醇)则被氧气氧化为二硫化物. 最后, 碳自由基对二硫化物进行加成得到硫醚化产物。

2019 年, 本课题组^[43]报道了空气氛围下氧杂蒽衍生物的 C(sp³)—H 键直接硫醚化反应(Scheme 37). 该反应无需加入催化剂和添加物, 以乙醇为溶剂, 硫酚与氧杂蒽衍生物仅在空气氛围下发生交叉脱氢偶联反应, 以高产率得到 C(sp³)—H 键硫醚化产物. 该反应中, 硫酚被氧气引发为硫自由基, 然后攫取氧杂蒽 C(sp³)—H 键的氢原子生成碳自由基中间体. 随后, 碳自由基被氧气捕捉产生过氧自由基, 进一步攫取氢原子得到过氧化物中间体. 最后, 该中间体脱去双氧水后产生碳正离子, 随后与硫酚作用生成目标产物。

4 结论与展望

综上所述, 本文总结了自 2007 年以来氧气引发的

图式 36 空气氛围下铁催化的羰基 α -磺酰化反应Scheme 36 Iron-catalyzed α -sulfonylation of ketones under air 图式 37 空气氛围下氧杂蒽衍生物的 $C(sp^3)$ -H 键直接磺酰化反应Scheme 37 Direct $C(sp^3)$ -H sulfenylation of xanthene derivatives under air

硫中心自由基反应研究进展, 主要涉及了 S—S、P—S

和 C—S 键的构建方法. 相比于传统方法, 该方法更具有绿色和温和等特点, 近年来的发展已经实现了结构多样化的有机硫化合物的合成, 特别是烯烃的双官能团化反应得到了详细的研究. 然而, 该领域的研究仍然面临着机遇和挑战, 例如氧气引发的非活化 $C(sp^3)$ -H 键硫醚化的反应研究未见报道, 而目前的研究集中于活泼的羰基 α 位和苄位 $C(sp^3)$ -H 键硫醚化. 此外, 将氧气引发构建 S—S 键的温和反应方法应用于相关的肽和蛋白质的结构修饰中将是一个非常有意义的研究方向.

References

- [1] (a) Liu, H.; Jiang, X. *Chem.-Asian J.* **2013**, *8*, 2546.
(b) Lee, C.-F.; Liu, Y.-C.; Badsara, S. S. *Chem.-Asian J.* **2014**, *9*, 706.
(c) Chauhan, P.; Mahajan, S.; Enders, D. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8807.
(d) Zhang, L.; Niu, C.; Yang, X.; Qin, H.; Yang, J.; Wen, J.; Wang, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 1117 (in Chinese).
(张龙菲, 牛聪, 杨晓婷, 秦宏云, 杨建静, 文江伟, 王桦, 有机化学, **2020**, *40*, 1117.)
(e) Wang, B.; Zhou, Y.; Luo, S.; Luo, X.; Chen, W.; Yang, S.; Wang, Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 171 (in Chinese).
(王柏文, 周永军, 罗时荷, 罗晓燕, 陈伟清, 杨诗敏, 汪朝阳, 有机化学, **2021**, *41*, 171.)
- [2] (a) Lin, Y.-M.; Lu, G.-P.; Wang, R.-K.; Yi, W.-B. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1100.
(b) Qiu, G.; Lai, L.; Cheng, J.; Wu, J. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 10405.
(c) Hu, J.; Huang, Y.; Xu, X.; Qing, F. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 177 (in Chinese).
(胡娟娟, 黄焰根, 徐修华, 卿凤翎, 有机化学, **2019**, *39*, 177.)
(d) Wang, J.-Y.; Ma, L.; Li, Y.; Wang, X.-S. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 232 (in Chinese).
(王建勇, 马岚, 李彦, 王细胜, 有机化学, **2019**, *39*, 232.)
(e) Guo, W.; Tao, K.; Tan, W.; Zhao, M.; Zheng, L.; Fan, X. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 2048.
(f) Chen, Z.; Zhang, H.; Zhou, S.; Cui, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 3866 (in Chinese).
(陈志超, 张红, 周树峰, 崔秀灵, 有机化学, **2020**, *40*, 3866.)
(g) Ghosh, A. K.; Mondal, S.; Hajra, A. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 2771.
(h) Pramanik, M.; Choudhuri, K.; Mal, P. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 8771.
(i) Choudhuri, T.; Pramanik, M.; Mal, P. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 11997.
- [3] (a) Dénès, F.; Schiesser, C. H.; Renaud, P. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 7900.
(b) Dénès, F.; Pichowicz, M.; Povie, G.; Renaud, P. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2587.
(c) Pan, X.-Q.; Zou, J.-P.; Yi, W.-B.; Zhang, W. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 7481.
(d) Yang, W.; Zhang, M.; Chen, W.; Yang, X.; Feng, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 4060 (in Chinese).
(杨文超, 张明明, 陈旺, 杨小虎, 冯建国, 有机化学, **2020**, *40*, 4060.)
- [4] (a) Shi, Z.; Zhang, C.; Tang, C.; Jiao, N. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3381.
(b) Xu, J.; Song, Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, *36*, 1151 (in Chinese).
(许健, 宋秋玲, 有机化学, **2016**, *36*, 1151.)
- [5] (a) Chen, Q.; Huang, Y.; Wang, X.; Wu, J.; Yu, G. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 1713.
(b) Wen, C.; Wu, J.; Ou, Y.; Huang, Y.; Zhang, K.; Chen, Q. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 3609.

- [6] Ruano, J. L. G.; Parra, A.; Alemán, J. *Green Chem.* **2008**, *10*, 706.
- [7] Liu, Y.; Wang, H.; Wang, C.; Wan, J.-P.; Wen, C. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 21369.
- [8] Qiu, X.; Yang, X.; Zhang, Y.; Song, S.; Jiao, N. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 2220.
- [9] Song, S.; Zhang, Y.; Yeerlan, A.; Zhu, B.; Liu, J.; Jiao, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 2487.
- [10] He, W.; Hou, X.; Li, X.; Song, L.; Yu, Q.; Wang, Z. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 3133.
- [11] Wen, C.; Chen, Q.; Huang, Y.; Wang, X.; Yan, X.; Zeng, J.; Huo, Y.; Zhang, K. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 45416.
- [12] Kharasch, M. S.; Nudenberg, W.; Mantell, G. J. *J. Org. Chem.* **1951**, *16*, 524.
- [13] Kamal, A.; Reddy, D. R.; Rajendar, J. *Mol. Catal. A* **2007**, *272*, 26.
- [14] Wang, H.; Lu, Q.; Qian, C.; Liu, C.; Liu, W.; Chen, K.; Lei, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1094.
- [15] Huo, C.; Wang, Y.; Yuan, Y.; Chen, F.; Tang, J. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 7233.
- [16] Wang, Y.; Jiang, W.; Huo, C. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 10628.
- [17] Lu, Q.; Wang, H.; Peng, P.; Liu, C.; Huang, Z.; Luo, Y.; Lei, A. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 908.
- [18] Wang, H.; Wang, G.; Lu, Q.; Chiang, C.-W.; Peng, P.; Zhou, J.; Lei, A. *Chem.-Eur. J.* **2016**, *22*, 14489.
- [19] Lin, Y.-M.; Lu, G.-P.; Wang, R.-K.; Yi, W.-B. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6424.
- [20] Yu, G.; Ou, Y.; Chen, D.; Huang, Y.; Yan, Y.; Chen, Q. *Synlett* **2020**, *31*, 83.
- [21] Liu, Q.; Wang, L.; Yue, H.; Li, J.-S.; Luo, Z.; Wei, W. *Green Chem.* **2019**, *21*, 1609.
- [22] Chun, S.; Chung, J.; Park, J. E.; Chung, Y. K. *ChemCatChem* **2016**, *8*, 2476.
- [23] Choudhuri, K.; Mandal, A.; Mal, P. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 3759.
- [24] Liu, K.; Jia, F.; Xi, H.; Li, Y.; Zheng, X.; Guo, Q.; Shen, B.; Li, Z. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2026.
- [25] Sahoo, H.; Singh, S.; Baidya, M. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3678.
- [26] Lu, Q.; Zhang, J.; Wei, F.; Qi, Y.; Wang, H.; Liu, Z.; Lei, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7156.
- [27] Lu, Q.; Zhang, J.; Zhao, G.; Qi, Y.; Wang, H.; Lei, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11481.
- [28] Lu, Q.; Chen, J.; Liu, C.; Huang, Z.; Peng, P.; Wang, H.; Lei, A. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 24494.
- [29] Shen, T.; Yuan, Y.; Song, S.; Jiao, N. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 4115.
- [30] Wei, W.; Liu, X.; Yang, D.; Dong, R.; Cui, Y.; Yuan, F.; Wang, H. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 1808.
- [31] Liu, C.; Ding, L.; Guo, G.; Liu, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 910.
- [32] Liang, X.; Xiong, M.; Zhu, H.; Shen, K.; Pan, Y. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 11210.
- [33] Liu, K.; Li, D.-P.; Zhou, S.-F.; Pan, X.-Q.; Shoberu, A.; Zou, J.-P. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 4031.
- [34] Liao, Y.; Jiang, P.; Chen, S.; Xiao, F.; Deng, G.-J. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 18605.
- [35] (a) Liu, X.; Cui, H.; Yang, D.; Dai, S.; Zhang, T.; Sun, J.; Wei, W.; Wang, H. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 51830.
(b) Sun, P.; Yang, D.; Wei, W.; Jiang, L.; Wang, Y.; Dai, T.; Wang, H. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 1367.
- [36] Chen, Q.; Wang, X.; Wen, C.; Huang, Y.; Yan, X.; Zeng, J. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 39758.
- [37] Jiang, Y.; Zou, J.-X.; Huang, L.-T.; Peng, X.; Deng, J.-D.; Zhu, L.-Q.; Yang, Y.-H.; Feng, Y.-Y.; Zhang, X.-Y.; Wang, Z. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 1641.
- [38] Chen, Q.; Huang, Y.; Wang, X.; Wen, C.; Yan, X.; Zeng, J. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 3928.
- [39] Jiang, Y.; Deng, J.-d.; Wang, H.-h.; Zou, J.-x.; Wang, Y.-q.; Chen, J.-h.; Zhu, L.-q.; Zhang, H.-h.; Peng, X.; Wang, Z. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 802.
- [40] Zou, J.-X.; Wang, Y.-Q.; Huang, L.-T.; Jiang, Y.; Chen, J.-H.; Zhu, L.-Q.; Yang, Y.-H.; Feng, Y.-Y.; Peng, X.; Wang, Z. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 2317.
- [41] Chen, Q.; Yu, G.; Wang, X.; Huang, Y.; Yan, Y.; Huo, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 4086.
- [42] Huang, L.-S.; Han, D.-Y.; Xu, D.-Z. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 4016.
- [43] Chen, Q.; Yu, G.; Wang, X.; Ou, Y.; Huo, Y. *Green Chem.* **2019**, *21*, 798.

(Fan, Y.)