

双功能二氧化硫替代物在合成磺酰类化合物中的研究进展

吴宇恒 颜 岩 寮渭巍*

(吉林大学化学学院 长春 130012)

摘要 近年来通过二氧化硫插入合成磺酰类化合物的合成方法受到了研究者的关注。多种二氧化硫替代物参与的磺酰化反应被相继报道,并成功用于多种磺酰类化合物如砜、磺酰氟和磺酰胺等的合成。其中部分二氧化硫替代物展现出了双功能的作用——既作为二氧化硫源用于构建磺酰基,又作为体系中的还原剂。具有还原性的二氧化硫阴离子自由基在这些反应中起到了关键作用,提高了磺酰化反应的效率和原子经济性。重点介绍了近年来这类双功能二氧化硫替代物在磺酰类化合物合成中的研究进展。

关键词 SO₂ 插入; SO₂ 阴离子自由基; 双功能试剂; 磺酰化

Recent Advances of Bifunctional Sulfur Dioxide Surrogates in Synthesis of Sulfonyl Compounds

Wu, Yuheng Yan, Yan Liao, Weiwei*

(College of Chemistry, Jilin University, Changchun 130012)

Abstract The synthesis of sulfonyl compounds via sulfur dioxide insertion has received considerable attention from chemists recently. Various sulfonyl compounds such as sulfones, sulfonyl fluorides and sulfonamides have been prepared through the fixation of sulfur dioxide by employing sulfur dioxide surrogates. In particular, some of sulfur dioxide surrogates display a bifunctional role: not only serving as a source of sulfur dioxide, but also acting as a reducing agent in the desired sulfonylation reactions. The reductive sulfur dioxide anion radical plays a key role in these transformations, and the efficiency and atomic economy of these reactions have been enhanced greatly. This review highlights the recent advances of such bifunctional sulfur dioxide surrogates involved sulfonylation transformations.

Keywords SO₂ insertion; SO₂ anion radical; bifunctional reagent; sulfonylation

含硫有机化合物在生物、医药、材料等诸多领域有着重要的应用^[1]。2020年, Tracey等^[2]对2019年世界卫生组织公布的基础药物清单中的药物分子做了统计分析,发现在这些基础药物中除C、H、O、N外, S元素所占比重最多,含硫的分子占到了20%。这与Smith等^[3]在2019年对美国食品药品监督管理局(FDA)批准的药物分子的调查结果相似(19%)。上述统计分析说明含硫化合物在药物研发中扮演重要角色。其中,磺酰类化合物更是临床药物和农用化学品中常见的化合物类型^[4](图1)。例如, adociaquinone 对人类癌细胞中过度表达的Cdc25B和MKP-1酶有显著的抑制作用^[5]; mesotrione是一种常见的除草剂,在去除杂草的同时对玉米影响较小^[6]; furosemide和hydrochloro- thiazide能够加快尿液的排出,可用于治疗由肾脏或肝脏引起的水肿也可用于治疗高血压^[7]; Celecoxib可用于缓解骨关节炎的症状、治疗

成人急性疼痛^[8]。因此,发展高效、快捷、绿色的合成方法构建磺酰类化合物具有重要的研究意义和应用价值。

自2010年, Wills课题组^[9]将SO₂络合物“双(二氧化硫)-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷加合物(DABSO)”作为SO₂替代物用于制备磺酰类化合物以来,通过二氧化硫插入的方式引入磺酰基结构单元,逐渐成为一种构建磺酰类衍生物的重要合成方法^[10]。与传统的合成磺酰类化合物的方法不同(向化合物中引入磺酰基往往需要强酸^[11]或者对湿度敏感的磺酰氯作为磺酰化试剂^[12]),二氧化硫替代物合成磺酰类化合物则具有安全、稳定和易操作等优势,同时还避免了直接使用危险的SO₂气体^[13],因此受到了合成化学家的关注。在目前的文献报道中,研究者利用不同的二氧化硫替代物,如双(二氧化硫)-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷加合物(DABSO)^[10a,10b]、焦亚硫酸钠/钾^[10c,10e,10f]、连二亚硫酸钠^[10e,10h]、雕白

* Corresponding author. E-mail: wliao@jlu.edu.cn

Received May 13, 2023; revised June 26, 2023; published online July 12, 2023.

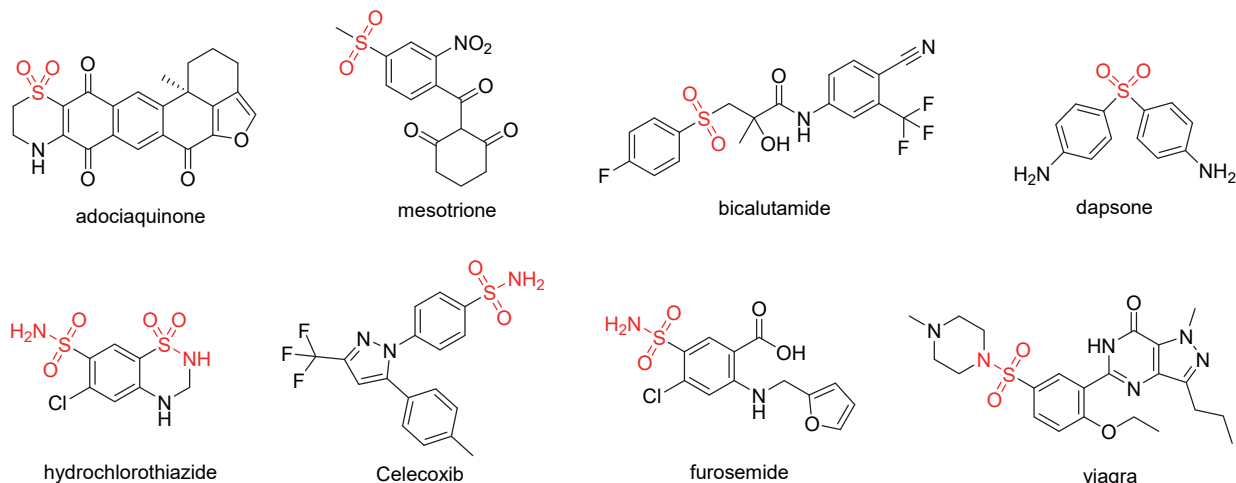


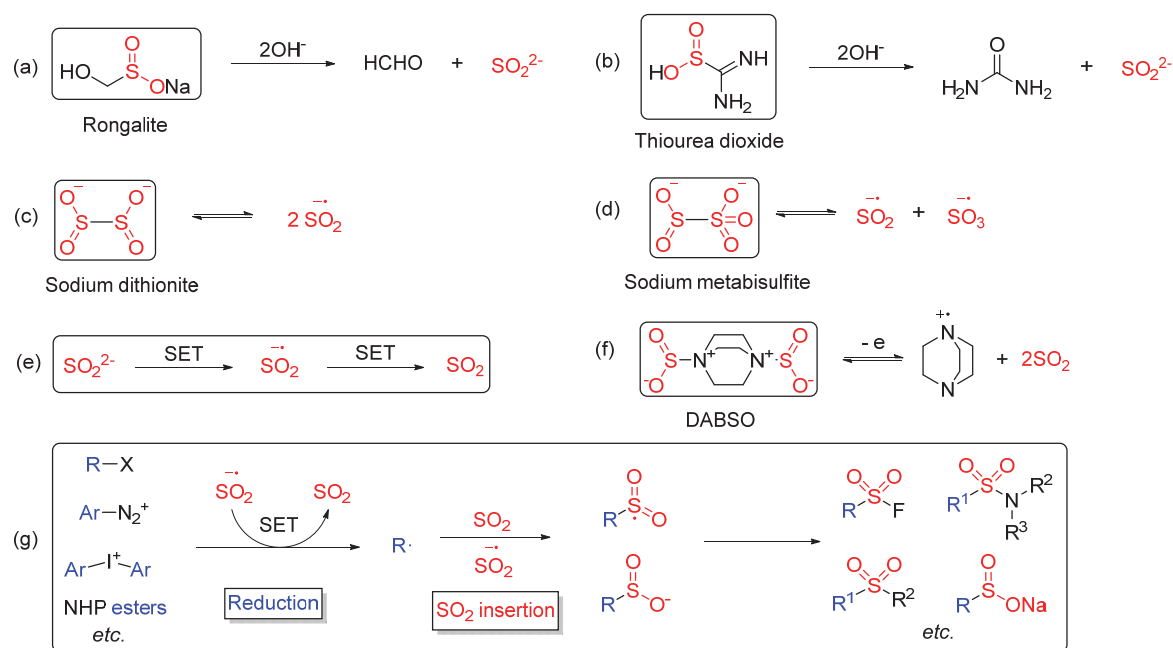
图1 具有生物活性的磺酰类化合物
Figure 1 Biologically relevant sulfonyl compounds

粉^[10d,10g]、二氧化硫脲^[10h]等成功实现了磺酰氟、磺酰胺、砒类、磺酸酯类等化合物的高效合成。

值得一提的是,上述SO₂替代物不仅可作为SO₂的来源,而且还表现出了一定的还原性。但是其还原性的表现方式有所不同。如Scheme 1所示,根据二氧化硫替代物结构的特点,焦亚硫酸钠/钾、连二亚硫酸钠、雕白粉、二氧化硫脲作为二氧化硫替代物时,能够分解出具有较强还原性的SO₂^{•-}或者SO₂²⁻,这些活性中间体在反应中既可以起到还原剂的作用,同时也能给出电子后作为二氧化硫源被自由基捕获,实现磺酰基结构单元的构建(Schemes 1a~1e, 1g)。不同于上述二氧化硫替代物参

与的还原/二氧化硫插入反应,在DABSO参与的类似转化中,DABSO释放出SO₂后,其还原性来自于DABSO中的三级胺,且还原性较弱(Scheme 1f)。上述能够分解出SO₂^{•-}或者SO₂²⁻的二氧化硫替代物在参与反应时,自身既作为体系中的还原剂又作为二氧化硫给体,极大地提升了反应的效率和原子经济性。

在早期通过二氧化硫替代物构建磺酰基的反应中,主要以连二亚硫酸钠与多氟卤代烷烃的亚磺化脱卤反应^[14]以及Rongalite试剂对卤代烃的还原脱卤-磺酰化反应为代表^[10d]。近年来,研究者在通过二氧化硫替代物合成磺酰类化合物方面取得了显著进展,并从不同的



图式1 双功能二氧化硫替代物
Scheme 1 Bifunctional sulfur dioxide substitutes

角度对二氧化硫替代物参与的反应进行了总结。例如, 2018 年, 吴劼等^[15]综述了通过插入二氧化硫的方式对 C—H 键进行磺酰化的反应; 吴劼^[10e]、Patel 等^[10e]分别于 2019 年和 2021 年对无机盐作为二氧化硫替代物参与的磺酰化反应的研究进展进行了报道; 2022 年, Balalaie 等^[10b]针对 DABSO 参与的磺酰化反应做出了详尽的总结等。然而, 对于在反应中能分解出 SO_2^- 或者 SO_2^{2-} , 进而起到还原剂作用的双功能二氧化硫替代物参与的磺酰化反应仍缺少系统地归纳和总结。因此, 结合文献报道情况, 本文重点对自 2015 年以来双功能二氧化硫替代物如连二亚硫酸钠、焦亚硫酸钠/钾、雕白粉、二氧化硫脲(能产生还原性的 SO_2^- 或者 SO_2^{2-}) 参与的磺酰化反应进行总结和介绍, 并对上述研究领域发展的趋势及面临的挑战进行评述。

1 双功能二氧化硫替代物— $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$

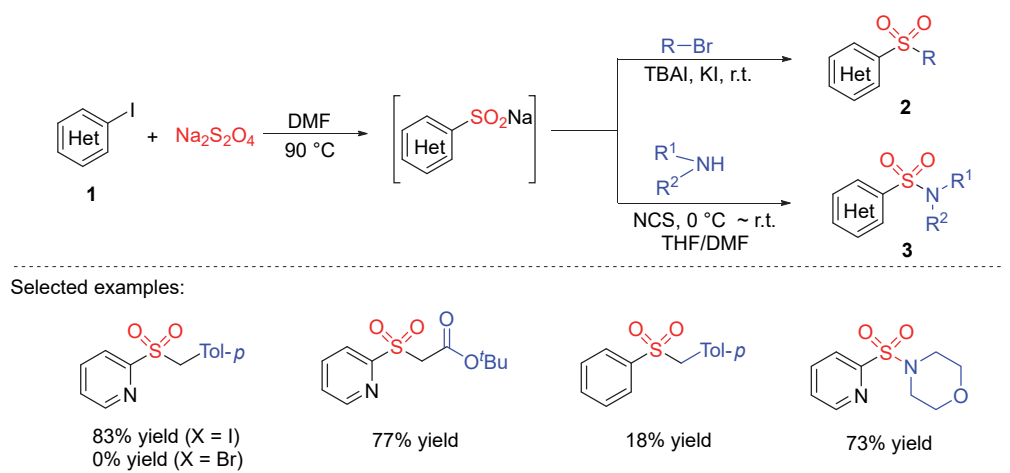
从结构上来说, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 具有容易断裂的 S—S 键, 容易均裂产生两分子的(SO_2^-), 具有较强的给电子能力。2019 年, 吴劼课题组将 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 还原卤代烃的范围拓展到缺电子的碘代芳烃 **1**^[16], 实现了磺类化合物 **2** 及磺酰胺类化合物 **3** 的一锅法合成(Scheme 2)。在该反应中, 作者利用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 作为双功能试剂——既作为还原剂又作为二氧化硫给体, 将(杂)芳基碘化物在无金属催化的条件下转化为相应的亚磺酸钠。随后, 在相应的条件下, 亚磺酸钠可以容易的转化为各种磺类衍生物 **2** 及磺酰胺类化合物 **3**。但是, 该反应仅适用于缺电子的(杂)芳基碘化物, 当碘原子换成其它卤素原子时并不能得到目标产物。

2020 年, 姜雪峰课题组报道了氧化还原活性酯(*N*-羟基邻苯二甲酰亚胺酯)**4**、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 和烷基卤代烃的多组分脱羧交叉偶联反应, 成功构建了多种不对称的磺类

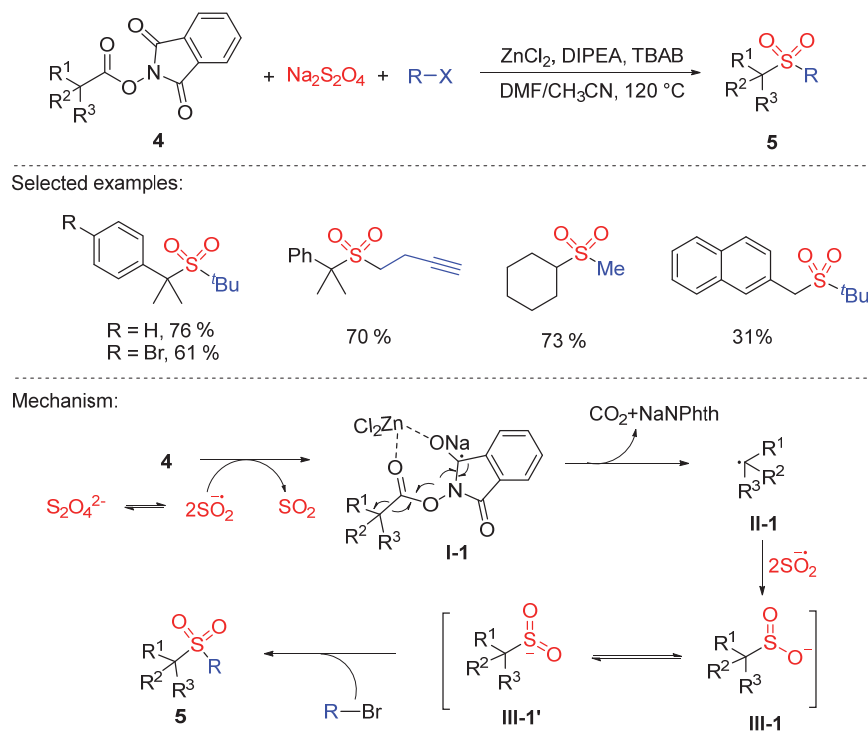
化合物(Scheme 3)^[17]。在该反应中, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 不仅是二氧化硫的来源, 而且是自由基脱羧反应的促进剂。通过预先制备的氧化还原活性酯, 伯、仲、叔烷基自由基均能顺利生成, 从而顺利得到相应的磺类产物。该反应官能团适用性强, 含有多个杂原子和敏感官能团的药物分子也能成功地进行这种脱羧磺酰化反应。该方法首次实现了由羧酸到磺类化合物的两步法转化。机理研究表明氧化还原活性酯的脱羧过程是该反应的决速步骤。

2021 年, 姜雪峰课题组对 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 参与的脱羧磺酰化反应进行了进一步的拓展(Scheme 4)^[18]。在该反应中, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 首先与氧化还原活性酯 **4** 作用生成亚磺酸盐中间体; 随后该中间体分别与缺电子烯烃或炔烃加成生成相应的烷基和烯基磺化合物(**6** 和 **7**)。其中, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 同样作为二氧化硫替代物和单电子还原剂, 与氧化还原活性酯发生脱羧-磺酰化反应, 生成中间体 **I-2**。当 **I-2** 与炔烃加成时, 磺基氧上的孤对电子与阴离子之间的电荷排斥作用使中间体 **II-2** 处于 *Z* 式时能量较低, 所以烯基磺产物 **7** 以 *Z* 式构型为主。该反应为合成能量较高的 *Z* 式构型的烯基磺提供了一种新的方法, 但是亚磺酸盐 **I-2** 仅能对缺电子烯烃或炔烃进行加成。

磺酰氟作为一种非常有用的有机合成中间体, 可用于合成多种含有磺酰基的化合物, 如磺类、磺酸酯类及磺酰基叠氮等^[19]。2022 年, 刘超课题组^[20]报道了氧化还原活性酯 **4**、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 和亲电氟化试剂 *N*-氟代双苯磺酰胺(NFSI)参与的三组分反应, 合成了多种脂肪族磺酰氟衍生物 **8** (Scheme 5)。虽然该反应体系需要外加锌粉作为还原剂, 但是在条件筛选中, 作者发现在不加锌粉的情况下也能得到目标产物, 只是产率略有降低。该反应的机理与姜雪峰课题组报道的反应类似, 同样经历了还原/脱羧/磺酰化的过程。

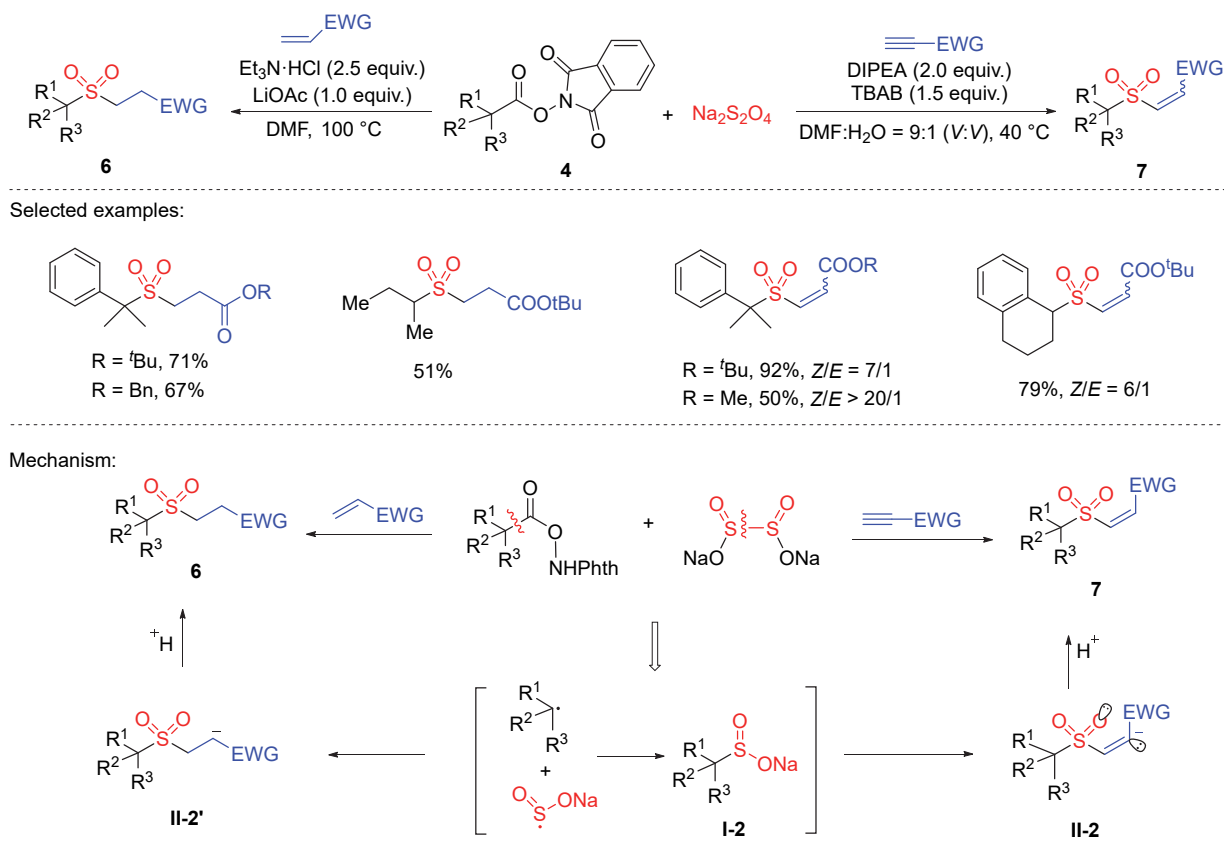


图式 2 碘代芳烃合成芳基磺和芳基磺酰胺
Scheme 2 Synthesis of aryl sulfones and aryl sulfonamides from idoarenes



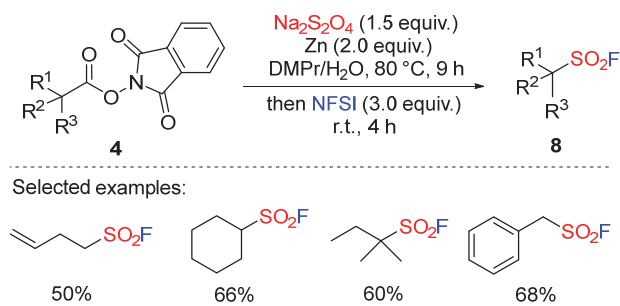
图式 3 连二亚硫酸钠通过脱羧磺酰化构建烷基磺

Scheme 3 Sodium dithionite to construct alkyl sulfones by decarboxylation sulfonation



图式 4 连二亚硫酸钠氧化还原活性酯与烯、炔烃的多组分偶联

Scheme 4 Multicomponent coupling of sodium dithionite, NHP esters and olefins

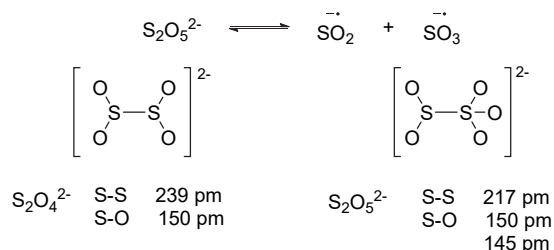


图式 5 氧化还原活性酯脱羧-磺酰化生成磺酰氟

Scheme 5 Synthesis of sulfonyl fluoride by decarboxylation-sulfonylation of NHP ester

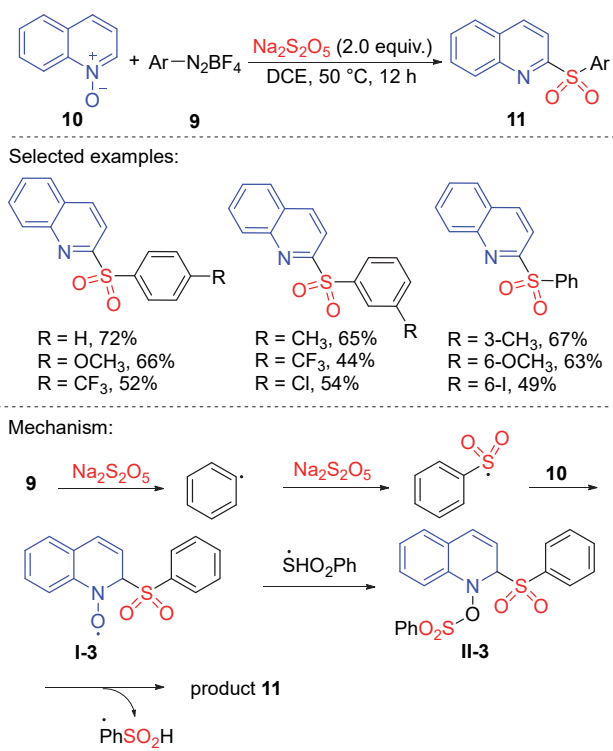
2 双功能二氧化硫替代物— $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$

连二亚硫酸根($\text{S}_2\text{O}_4^{2-}$)和焦亚硫酸根($\text{S}_2\text{O}_5^{2-}$)都具有容易断裂的 S—S 键,但是相对于 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5/\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 的还原性较弱(Scheme 6)^[21]. 电子顺磁共振波谱仪(ESR)实验表明, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 的 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)水溶液中确实存在 $\text{SO}_2^{\cdot-}$ 及 $\text{SO}_3^{\cdot-}$ 两种阴离子自由基^[22], 它们均可在溶液中给出电子作为还原剂,同时释放出 SO_2 或 SO_3 . $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 与 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 还原性的差异还体现在可被其还原的底物范围上,其中 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 作还原剂时,反应底物通常为较易还原的芳基重氮盐.

图式 6 $\text{S}_2\text{O}_4^{2-}$ 和 $\text{S}_2\text{O}_5^{2-}$ 结构示意图

Scheme 6 Schematic diagram of the structures of $\text{S}_2\text{O}_4^{2-}$ and $\text{S}_2\text{O}_5^{2-}$

2019 年,夏成才课题组^[23]报道了喹啉氮氧化物 **10**、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 和芳基重氮盐 **9** 的三组分偶联反应(Scheme 7),通过双自由基偶联过程为 2-磺酰喹啉 **11** 的合成提供了一种简单、实用的方法. 与以往的方法相比,该方法避免使用过渡金属催化剂和当量的氧化剂,用温和的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 作为还原剂及二氧化硫来源. 机理研究表明,芳基重氮盐 **9** 发生单电子转移后结合二氧化硫,生成芳基磺酰基自由基,随后与喹啉 *N*-氧化物 **10** 通过类 Minisci 自由基反应得到自由基中间体 **I-3**. 中间体 **I-3** 与另一分子苯磺酰基自由基偶联生成含有易离去的磺酸酯 **II-3** 后,通过芳构化离去一分子苯磺酸得到目标产物 **11**.



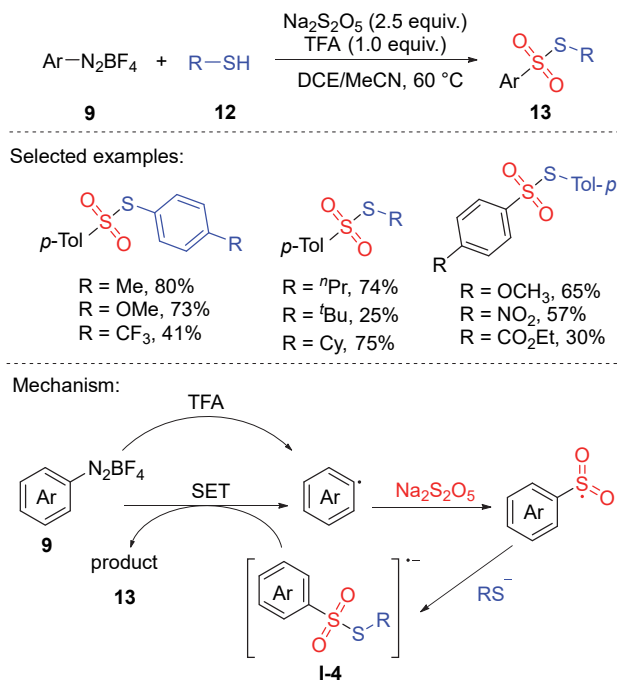
图式 7 三组分偶联反应合成 2-磺酰喹啉

Scheme 7 Synthesis of 2-sulfonylquinolines by three-component coupling reaction

2020 年,汪顺义课题组^[24]报道了三氟甲磺酸(TFA)促进的芳基重氮盐 **9** 与 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 和硫醇 **12** 的多组分反应,在无过渡金属催化的条件下构建硫代磺酸酯 **13** (Scheme 8). 体系中加入的三氟甲磺酸(TFA)有可能促进了 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 的分解,以提升体系的还原性. 烷基硫醇及芳基硫酚均能以良好的产率得到目标产物. 其中,具有吸电子取代基的芳基硫酚产率明显降低. 这可能与吸电子的芳基重氮盐生成的中间体 **I-4** 更难给出电子有关.

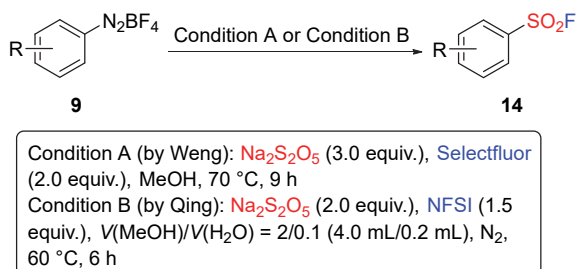
2020 年,翁江课题组^[25]和卿凤翎课题组^[26]几乎同时报道了 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 与芳基重氮盐 **9** 合成芳基磺酰氟 **14** 的反应(Scheme 9). 此两课题组给出了相似的反应机理: 芳基重氮盐首先在 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 的还原作用下脱去一分子氮气生成芳基自由基; 芳基自由基进而捕获 SO_2 生成芳基磺酰基自由基,再和体系中的氟化试剂结合得到目标产物 **14**. 这一策略为芳香族磺酰氟的合成提供了有效的方法.

芳基磺酰基自由基除了可以被相应的氟化试剂捕获外,也可对碳碳叁键或碳碳双键进行加成. 2020 年,吴劼课题组^[27]报道了炔丙基醇 **15**、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 和芳基重氮盐 **9** 在温和条件下的无金属三组分反应(Scheme 10),以中等至良好的收率合成了相应的(*E*)-乙烯基磺 **16**. 机理研究显示: 首先 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 和芳基重氮盐反应生成芳基磺

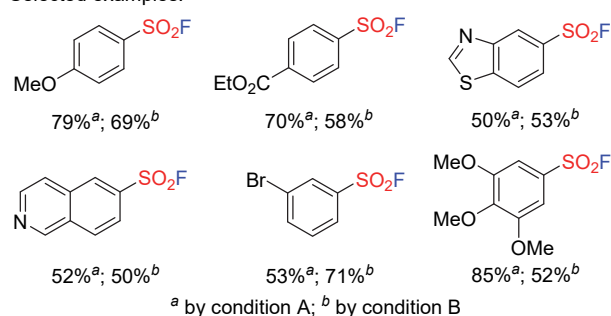


图式 8 TFA 促进的多组分偶联合成硫代磺酸酯

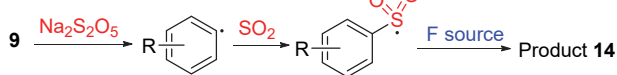
Scheme 8 TFA-promoted multicomponent coupling reaction for synthesis of thiosulfonates



Selected examples:



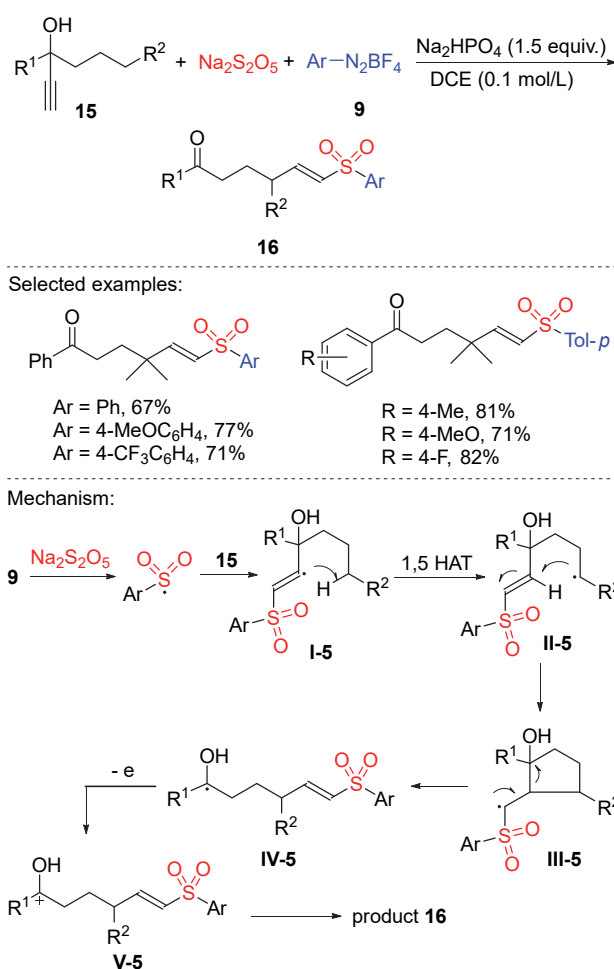
Mechanism:



图式 9 由芳基重氮盐合成芳基磺酰氟

Scheme 9 Synthesis of arylsulfonyl fluorides from aryldiazonium salts

酰基自由基; 随后芳基磺酰自由基对炔烃加成生成中间体 I-5, 进而发生烯基自由基诱导的 1,5-氢迁移和官能团



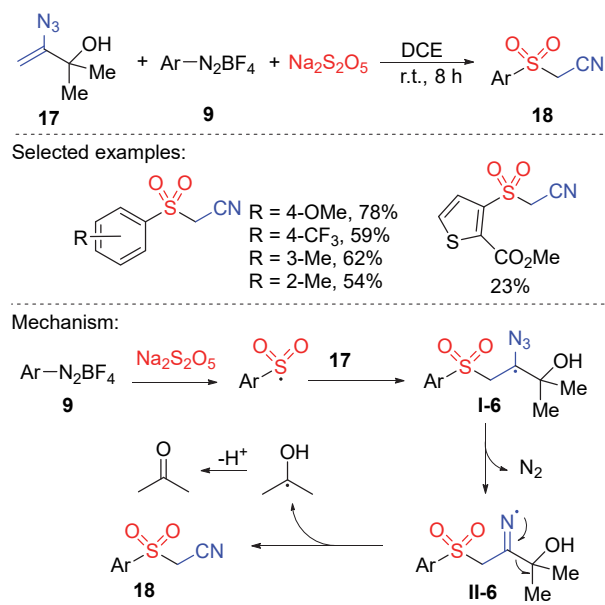
图式 10 二氧化硫插入/1,5-HAT 串联反应合成烯基磺

Scheme 10 SO₂ insertion/1,5-HAT tandem reaction to synthesize alkenyl sulfones

迁移, 最终得到目标产物. 由于烯烃的生成机理不同, 不存在类似于姜雪峰课题组方法中的电子互斥作用, 所以得到了热力学更稳定的(E)-乙基磺衍生物.

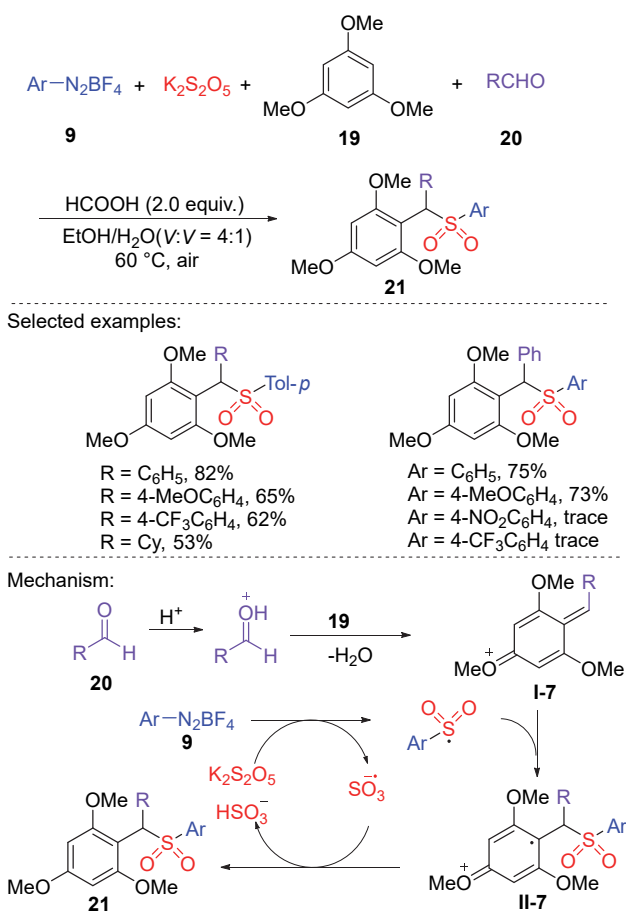
2021 年, 吴劫课题组^[28]报道了芳基重氮盐 **9**、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 、烯基叠氮化合物 **17** 三组分构建 2-磺酰基乙腈 **18** 的合成方法(Scheme 11). 在该反应中, 连有各种取代基的芳基重氮盐均能作为合适的底物参与磺酰化反应. 与前述反应机理类似, 该反应中芳基重氮盐被还原后与二氧化硫结合生成相应的芳基磺酰自由基; 随后磺酰自由基对 **17** 中的双键进行加成生成 **I-6**, 随后 **I-6** 脱去一分子氮气生成亚氨基自由基 **II-6**, 最后, **II-6** 离去一分子丙酮生成相应的 2-磺酰基乙腈衍生物 **18**.

同年, 吴劫课题组^[29]报道了富电子芳烃 **19**, $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_5$, 苯甲醛 **20** 和芳基重氮盐 **9** 的四组分偶联反应, 合成了一系列芳基磺化合物 **21** (Scheme 12). 在该反应中, 芳基重氮盐的取代基对反应的产率影响较大, 仅限富电子的芳基重氮盐才能发生这一多组分的偶联反应.



图式 11 由芳基重氮盐合成 2-磺酰基乙腈

Scheme 11 Synthesis of 2-sulfonylacetonitrile from aryldiazonium salts



图式 12 四组分偶联合成芳基磺

Scheme 12 Four-component coupling reaction for the synthesis of aryl sulfones

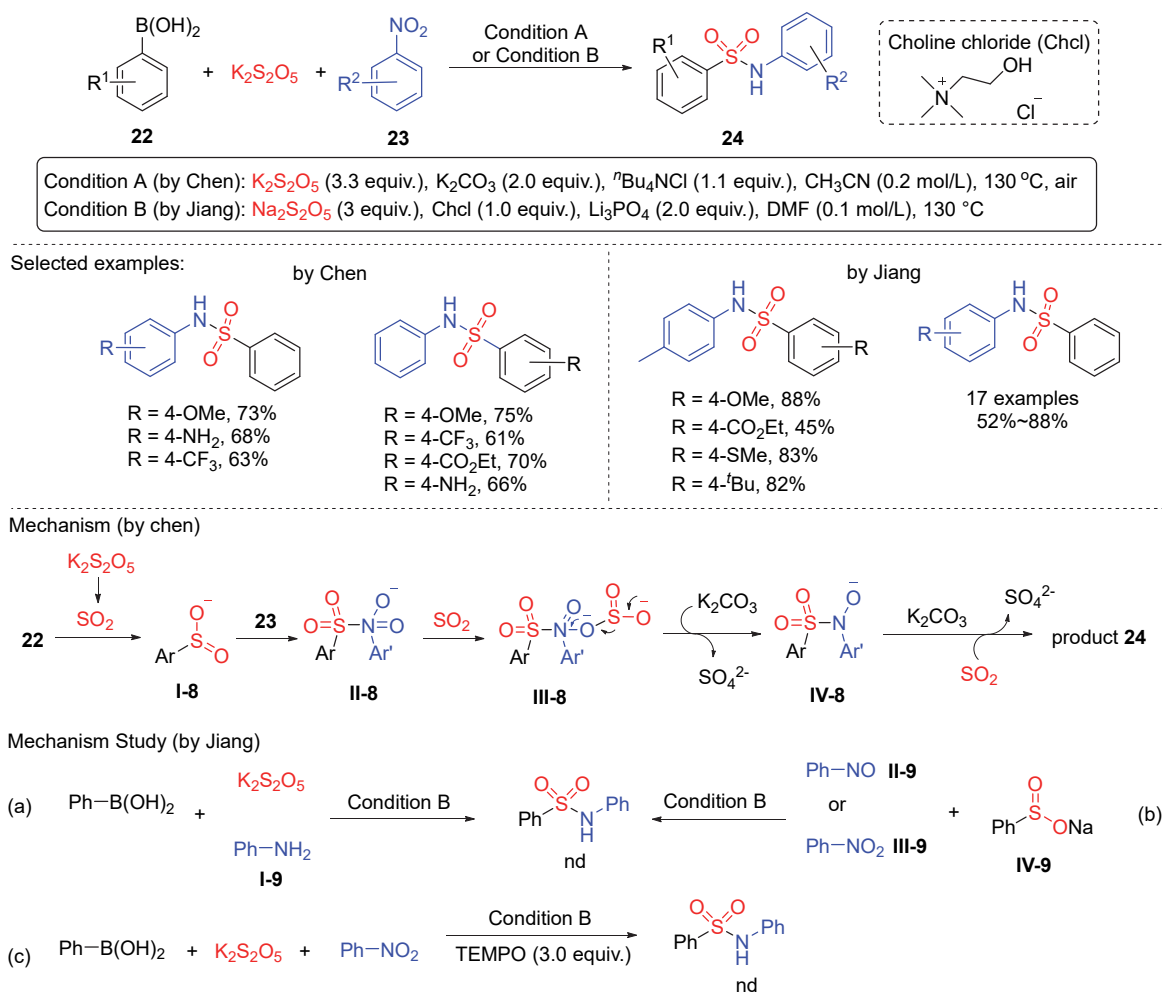
2020 年, 陈万芝课题组^[30]报道了无过渡金属参与的硝基芳烃 **23**、 $K_2S_2O_5$ 和芳基硼酸 **22** 的三组分反应, 以较高的产率合成了芳基磺酰胺 **24** (Scheme 13). 同年, 姜雪峰课题组^[31]也报道了类似的反应. 在陈万芝课题组提出的机理中, 芳基硼酸 **22** 首先与 $K_2S_2O_5$ 反应生成亚磺酸盐中间体 **I-8**, 再对硝基芳烃 **23** 进攻得到中间体 **I-8**, 随后 **I-8** 在 SO_2 和碱的共同作用下完成还原, 最终得到目标产物 **24**. 但是姜雪峰课题组在进行了相应的机理探究实验后得出了不同的结论 (Scheme 13). 作者进行了以下控制实验: (1) 当把硝基苯替换为苯胺时, 在标准条件下无目标产物出现, 说明游离氨基不能发生该反应. (2) 当用苯亚磺酸钠代替硼酸进行实验时, 无论是与硝基苯还是亚硝基苯反应都无法得到目标产物, 表明苯亚磺酸钠可能不是该反应的中间体. (3) 在标准条件下, 向体系中加入自由基捕获剂四甲基哌啶氧化物 (TEMPO), 反应被明显抑制, 表明该反应可能存在自由基过程. 这也是与陈万芝课题组提出的机理的不同之处.

2017 年, 姜雪峰课题组^[32]报道了在过渡金属催化下, $Na_2S_2O_5$ 作为二氧化硫源, 通过 SO_2/I 交换的策略, 有效地利用二芳基碘鎓盐 **25** 作为底物生成二芳基环砜结构 **26** (Scheme 14). 该方法底物的官能团兼容性好, 产率也较高. 在此基础上, 作者还成功地合成了有机发光二极管 (OLEDs) 材料分子. 如 Scheme 14, 当 $n=0$ 时, 该反应需要借助铜催化剂才能完成转化; 当 $n=1$ 时, 在没有铜催化剂存在的条件下, 具有偕二甲基结构单元的底物也能以较高产率得到目标产物. 在作者提供的五元环反应机理中, 铜催化剂与 **II-10** 的碳-碘键氧化加成后, 生成的中间体 **III-10** 再与磺酰基发生配体交换反应. 随后, 形成的六元环中间体 **IV-10** 再经过还原消除脱去铜催化剂从而生成目标分子.

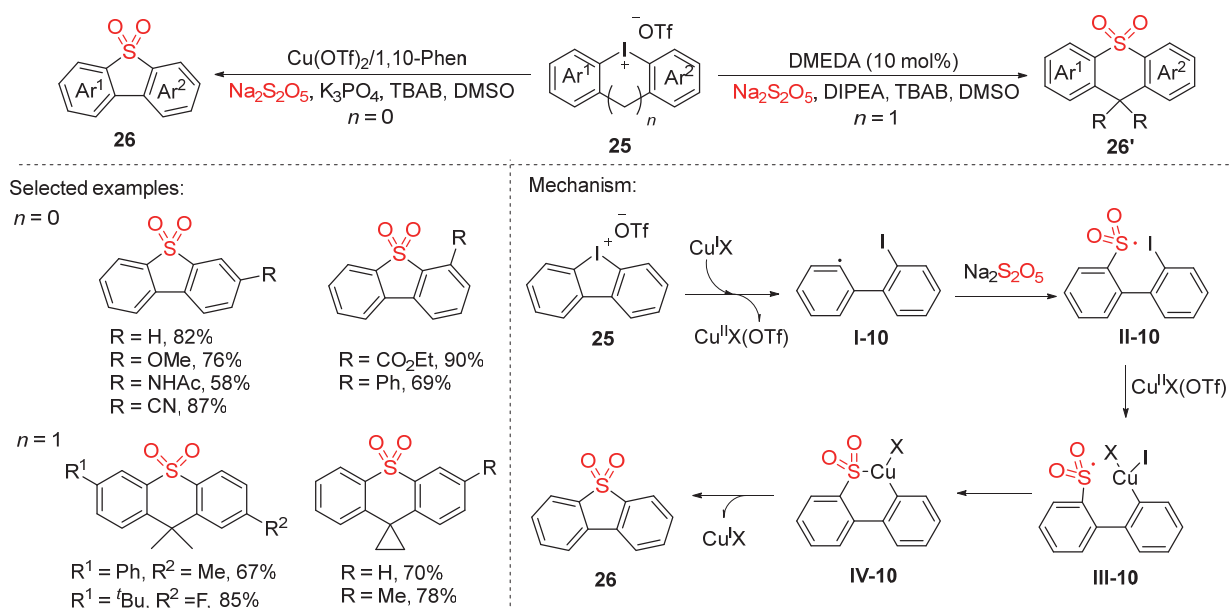
2022 年, 寮渭巍课题组^[33]报道了 $Na_2S_2O_5$ 参与的 *N*-氰胺烯炔串联环化/ SO_2 插入反应构建苯并磺酰亚胺衍生物的反应策略 (Scheme 15). 在该反应中, $Na_2S_2O_5$ 作为还原剂, 与易在还原条件下产生自由基的多氟卤代烷烃发生单电子转移后生成 $Rf\cdot$; $Rf\cdot$ 与邻位碘取代的 *N*-苯基氰胺 **27** 加成后经过一系列的串联环化反应生成亚胺自由基 **II-11**, **II-11** 又可捕获体系中的 SO_2 后发生分子内环化得到芳基自由基 **IV-11**; 在 $SO_2\cdot^-$ 的还原作用下完成环化得到氟烷基取代的苯并磺酰亚胺衍生物 **28**. 在整个过程中 $Na_2S_2O_5$ 的还原性在氟烷基自由基的产生与 **IV-11** 还原环化的过程中均得到了体现.

3 二氧化硫替代物作还原剂—Rongalite

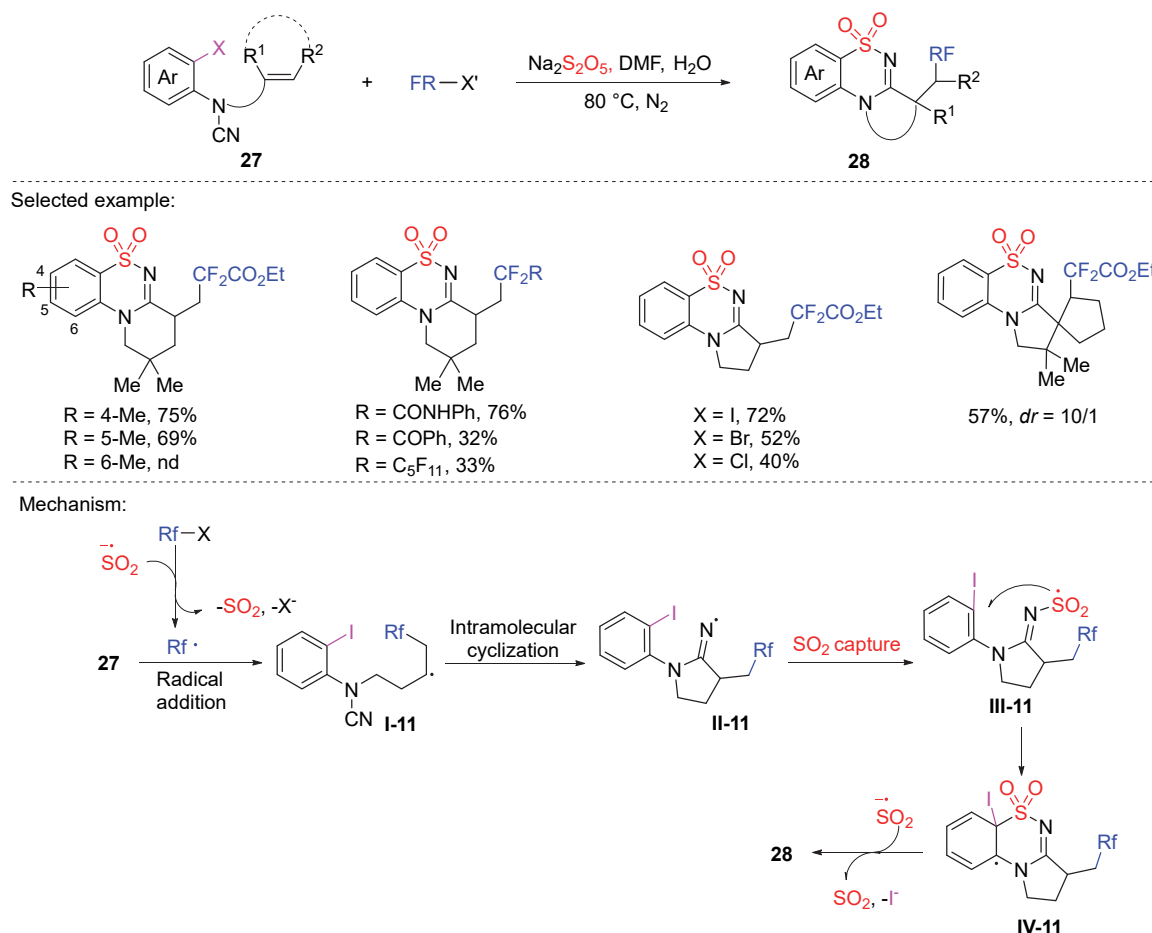
Rongalite 试剂又称雕白粉, 具有较强的还原性, 是



图式 13 焦亚硫酸钠参与的硝基芳烃和硼酸的直接磺胺化反应
Scheme 13 Direct sulfonation of nitroaromatic hydrocarbons and boric acids by metabisulfites



图式 14 SO_2/I 交换的策略构建二芳基环砜
Scheme 14 Construction of diaryl sulfones via SO_2/I exchange

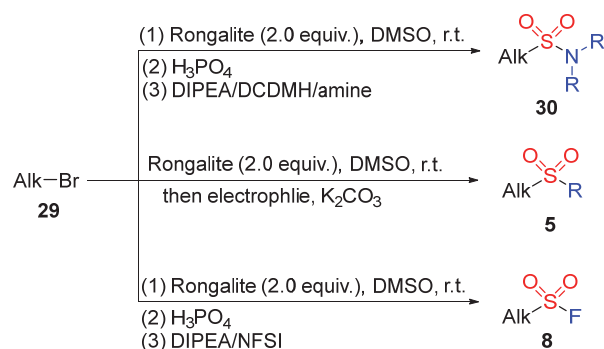
图式 15 Na₂S₂O₅ 参与的多组分反应合成氟烷基取代的磺酰亚胺衍生物

Scheme 15 Multicomponent cyclization with an inorganic sulfur dioxide surrogate: straightforward construction of difluorinated benzosultams

一类较早应用于有机合成化学的重要还原剂^[10d]. Rongalite 试剂在碱性条件下可以生成 SO₂²⁻. 具有还原性的 SO₂²⁻ 在给出一个电子后生成 SO₂^{•-}, SO₂^{•-} 可继续发生单电子转移或者直接进行磺酰化反应. Rongalite 试剂较强的还原性使得其可以还原烷基卤代烃.

2016 年, Ross 课题组^[34]报道了由烷基卤代烃 **29** 和 Rongalite 试剂一锅法分别合成脂肪族磺酰胺 **30**、磺酰氟 **8** 或不对称的磺类化合物 **5** 的反应(Scheme 16). 该反应条件温和, 对空气、水分不敏感, 成功应用于多种脂肪族磺酰基化合物的合成. 在该类反应中, 烷基亚磺酸盐作为反应的重要中间体, 能与后续加入的亲电试剂结合生成目标产物.

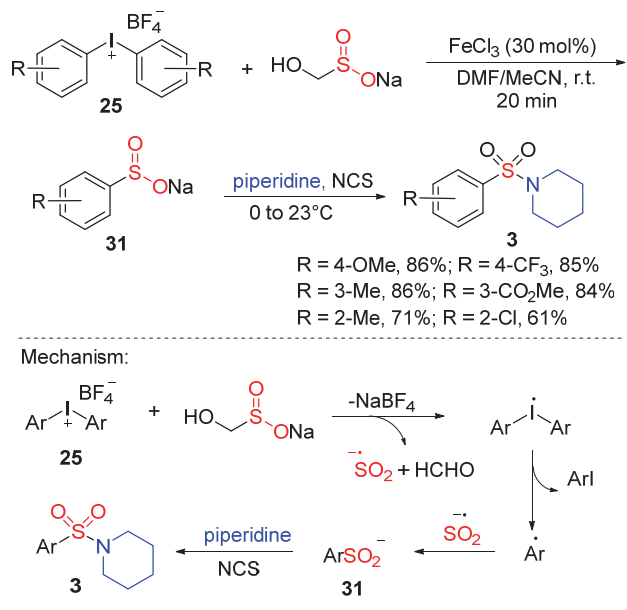
2016 年, 罗美明课题组^[35]报道了在 FeCl₃ 的存在下, Rongalite 试剂与二芳基碘鎓盐 **25** 在室温条件下生成芳基亚磺酸钠进而制备磺酰胺的反应. 该方法可通过“一锅法”高产率地合成磺酰胺衍生物(Scheme 17). 值得一提的是, 该反应也可在无铁催化剂存在的条件下反应. 作者提出了两种可能的反应机理. 在无 FeCl₃ 参与的反



图式 16 Rongalite 试剂合成磺酰胺磺酰氟及不对称磺

Scheme 16 Synthesis of sulfonamides, sulfonyl fluorides and asymmetric sulfones by Rongalite reagent

应机制中, 首先二芳基碘鎓盐 **25** 与 Rongalite 试剂发生单电子转移, 分解生成芳基自由基; 芳基自由基结合 SO₂^{•-} 生成芳基亚磺酸盐 **31**. 在底物拓展时作者所用到的二芳基碘鎓盐中两芳基上取代基是相同的; 当芳基上取代基不同时, 则会有两种产物生成, 且与吸电子基相连的芳基产物占主要部分. 另外, 在 FeCl₃ 参与的反应

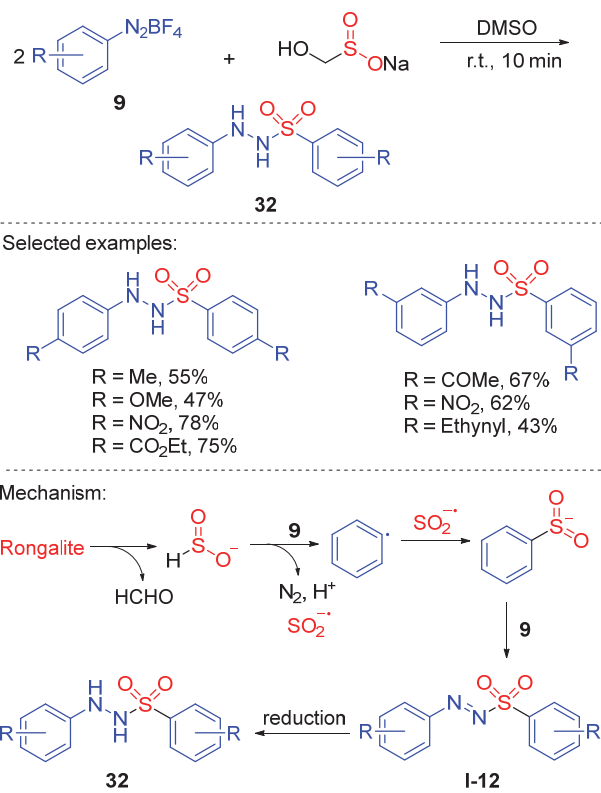


图式 17 Rongalite 试剂与二芳基碘鎓盐合成磺酰胺
Scheme 17 Synthesis of sulfonamides with Rongalite reagent and diaryliodonium salt

机制中, Rongalite 试剂还作为还原剂将 Fe³⁺ 还原为 Fe²⁺, 在整个铁催化剂循环过程中起到重要作用。

2018 年, 吴安心课题组^[36]报道了无催化剂的条件下, Rongalite 试剂和芳基重氮盐通过自由基偶联反应合成 *N*-芳基磺酰肼衍生物 32 的反应。在该反应过程中 Rongalite 试剂起到了还原剂、二氧化硫替代物的双重作用(Scheme 18)。该方法无需外部胺源, 芳基重氮盐可作为转化过程中的芳基自由基源和胺源。在该反应中, 芳基重氮盐首先还原为芳基自由基, 生成的芳基自由基捕获 SO₂^{•-} 后生成芳基亚磺酸盐, 芳基亚磺酸盐继续与体系中的芳基重氮盐反应生成 *N*-磺酰二亚胺 I-12。最后, I-12 被进一步还原生成目标产物。该反应为 *N*-芳基磺酰肼衍生物的合成提供了一种新的方法。

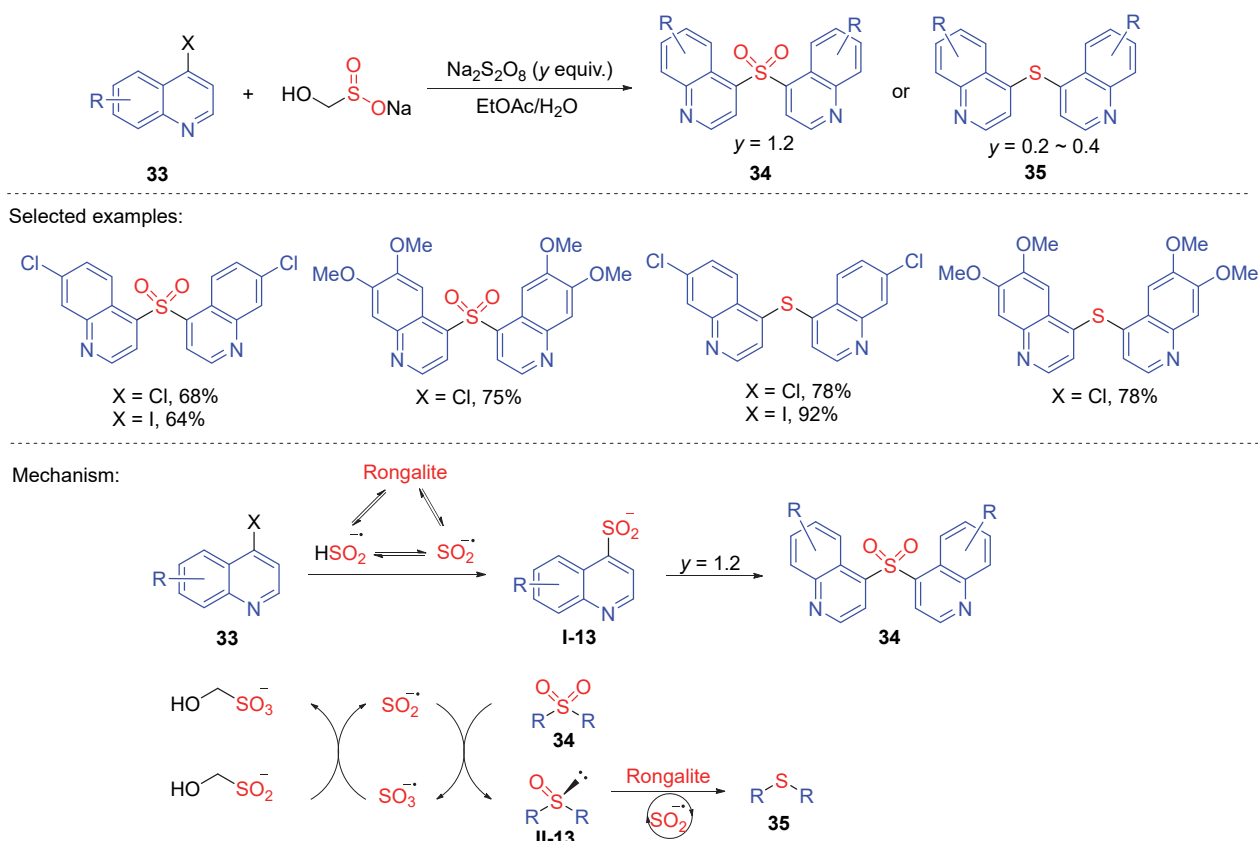
2021 年, 吴劫课题组^[38]报道了一种在可见光条件下, Rongalite 试剂、脒酯 36 和亲电试剂的光氧化还原反应, 该反应以良好的产率合成了多种吡咯取代的磺酰胺 37 和吡咯取代的砷类化合物 38 (Scheme 20)。该反应机理涉及光诱导的亚胺自由基产生、环化和 SO₂^{•-} 基参与的磺酰化过程。作者提出了可能机理: 脒酯 36 被还原后 N—O 键断裂生成亚胺自由基中间体 I-14, I-14 进一步环化并结合 SO₂^{•-} 生成亚磺酸阴离子中间体 III-14, 随后, III-14 再结合亲电试剂生成目标产物 37/38。虽然体系中存在光氧化还原剂, 但 SO₂^{•-} 还原了激发态的光催化剂, 使该循环能够顺利进行。此外, 作者也对六元环底物进行了尝试, 但是并没有得到可分离的产物。这可能是由于在自由基类型的环化中五元环更容易形成。



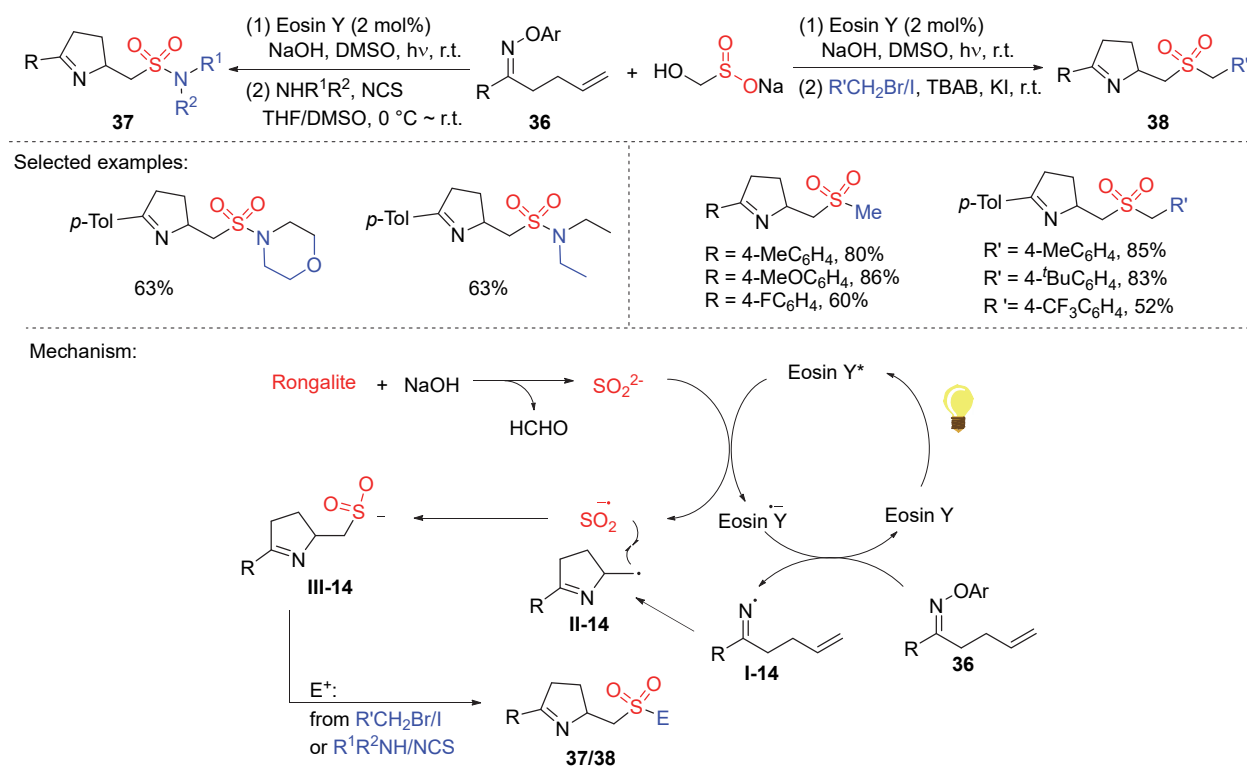
图式 18 由 Rongalite 试剂合成 *N*-氨基磺酰胺
Scheme 18 Synthesis of *N*-sulfamides by rongalite

2019 年, Larionov 课题组^[37]报道了一种在室温下由 4-卤代喹啉 33 无过渡金属催化的合成杂芳香砷 34 和硫醚 35 的反应(Scheme 19)。作者指出砷类化合物在还原条件下是惰性的, 将砷还原为硫化物的反应是非常罕见的, 通常需要比较强的还原试剂(如 SmI₂ 或 Mg/MeOH)。该反应可以通过控制 Rongalite 试剂及过硫酸钠的量来调控反应的产物。根据实验结果, 作者提出了可能的反应机理: SO₂^{•-} 首先与砷 34 发生一系列单电子转移及脱氧过程, 生成亚砷中间体 II-13 及 SO₃^{•-}, 随后生成的亚砷 34 继续与 SO₂^{•-} 发生上述反应即可得到还原产物硫醚 35。此外, 作者对该反应的机制进行了详细的理论计算, 验证了其热力学上的可行性。

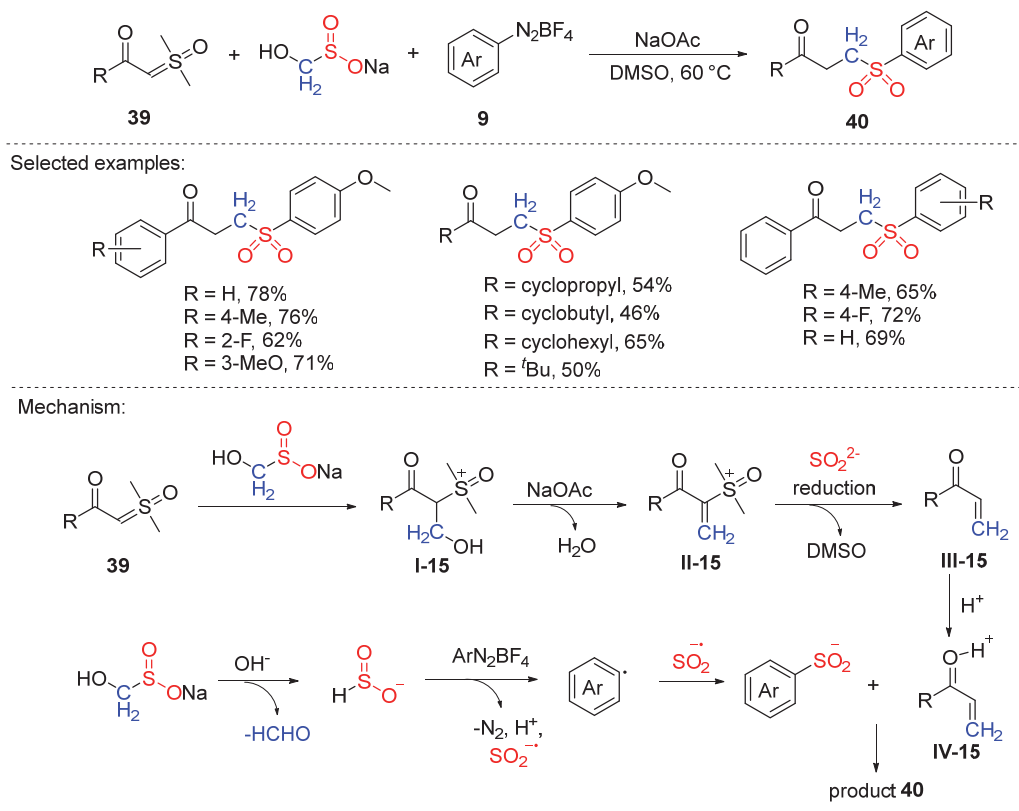
2022 年, 吴安心课题组^[39]报道了硫叶立德的分离嵌入型磺酰基亚甲基化反应。其中, Rongalite 试剂同时作为磺酰基来源、亚甲基合成子和体系中的还原剂(Scheme 21)。该反应无需金属催化剂, 易于操作, Rongalite 试剂作为多功能反应试剂, 其原子利用率得到了很大的提升。同时, 该反应也是首例在实现原料磺酰化反应的同时也将 Rongalite 试剂的亚甲基引入目标分子的合成方法。根据相关实验结果作者提出了可能的反应机理: 首先, Rongalite 试剂与底物 39 反应生成中间体 I-15; 中间体 I-15 在碱和 SO₂^{•-} 的作用下分别脱去一



图式 19 由 Rongalite 试剂合成 *N*-杂芳基砜和硫醚衍生物
 Scheme 19 Synthesis of *N*-heterocyclic sulfones and sulfides from Rongalite reagents



图式 20 亚氨基自由基与烯烃的串联环化反应
 Scheme 20 Tandem cyclization of imino radicals with alkenes



图式 21 Rongalite 试剂作为亚甲基及磺酰基来源
Scheme 21 Rongalite reagent as a source of methylene and sulfonyl group

分子水和二甲基亚砷得到 α,β -不饱和酮 **III-15**; 芳基磺酰阴离子随后与 **III-15** 发生 1,4-加成得到产物 **40**。

4 二氧化硫替代物作还原剂——二氧化硫脒

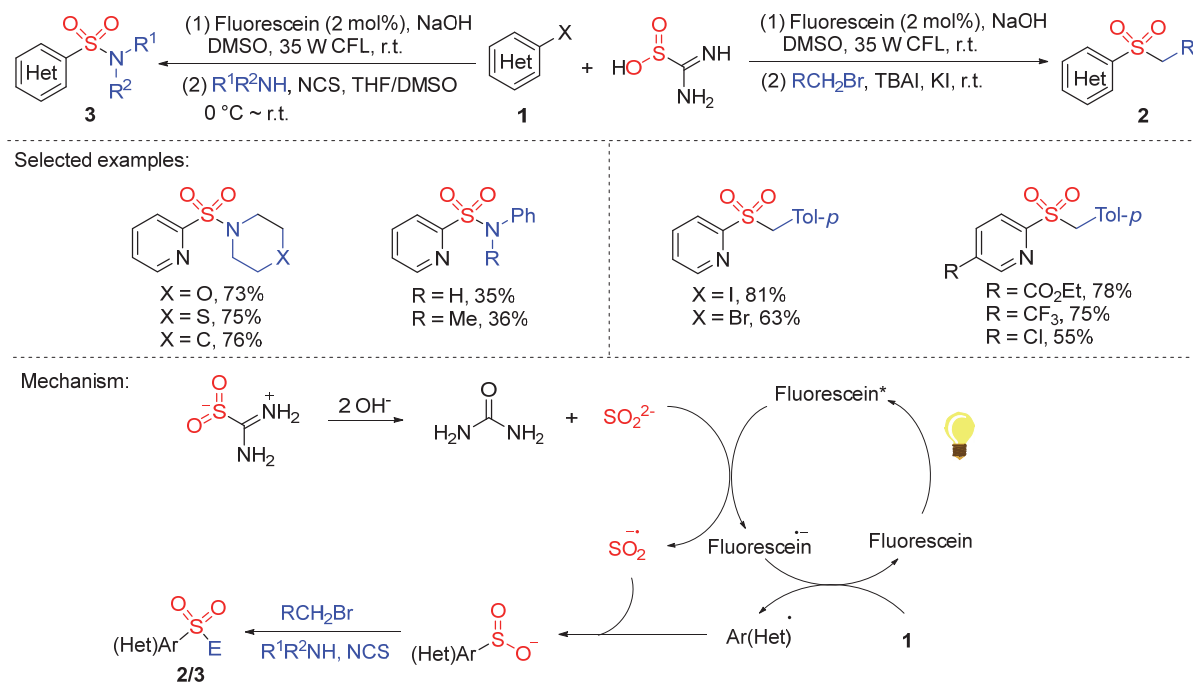
与 Rongalite 试剂相似, 二氧化硫脒也可以在碱性条件下分解出 SO_2^{2-} (Scheme 1), 使得他们具有相似的化学性质: 均能给出 SO_2^{2-} , 具有较强的还原性; 并且 SO_2^{2-} 给出电子后可以生成 $\text{SO}_2^{\cdot-}$ 或者 SO_2 , 但是目前二氧化硫脒作为双功能二氧化硫替代物参与的合成转化的报道相对较少。

2019 年, 吴劼课题组^[40]报道了在可见光氧化还原催化条件下二氧化硫脒与杂芳基卤化物 **1** 反应高效合成杂芳基砜 **2** 和磺酰胺 **3** 的磺酰化反应 (Scheme 22)。相比之前 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 与芳基卤代烃 **1** 的反应^[16], 该反应的不同之处在于, 杂芳基卤代烃的范围不再局限于芳基碘化物, 芳基溴同样能以较高的产率得到目标产物。反应机理显示: 二氧化硫脒首先分解出 SO_2^{2-} , SO_2^{2-} 先将激发态的光催化剂还原, 然后光催化剂再将碘代芳烃还原。此外, 作者用 EPR 实验来检测体系中自由基的生成, 发现在无光催化剂的条件下也检测到自由基信号, 并且作者在没有光催化剂的条件下使用 DMSO 做溶剂时, 也能以 40% 的产率得到目标产物。因此, 除了上述光催化

剂还原碘代芳烃 **1** 的机制外, 可能还存在 SO_2^{2-} 直接还原的过程。上述推测的反应机制也与相应的 DFT 计算结果相吻合。

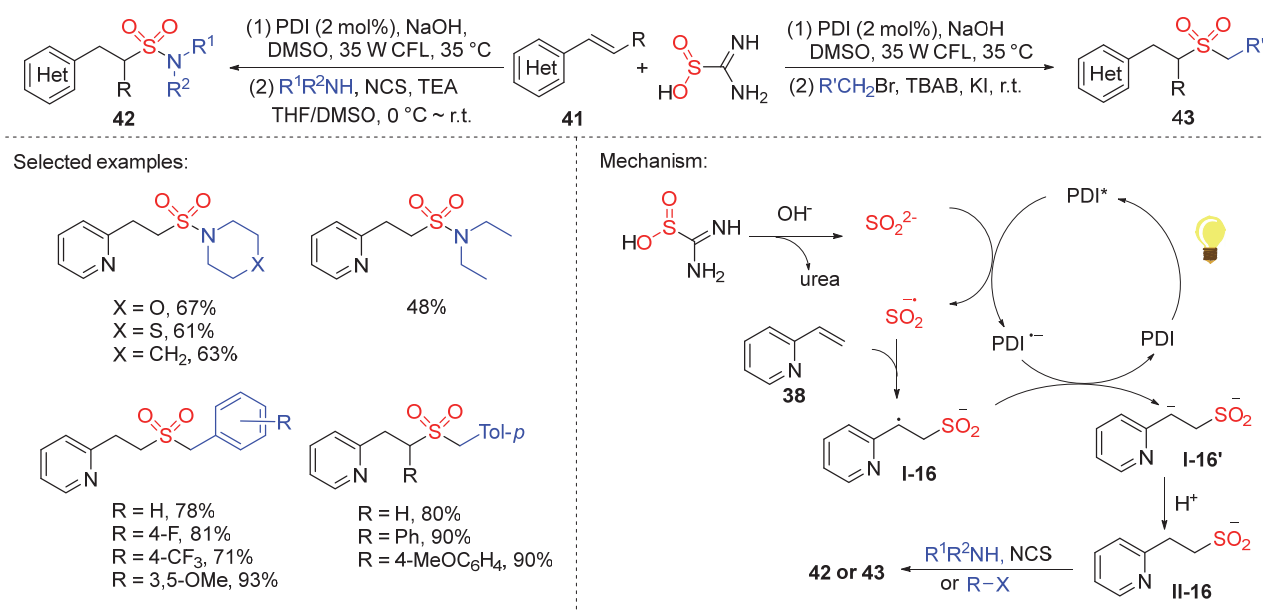
在实现了缺电子芳基自由基对 $\text{SO}_2^{\cdot-}$ 的捕获后, 吴劼课题组^[41]又对 $\text{SO}_2^{\cdot-}$ 与缺电子烯烃的加成进行了探索。2020 年, 该课题组报道了在可见光氧化还原催化条件下二氧化硫脒、缺电子烯烃 **41** 与亲电试剂的磺酰化反应 (Scheme 23), 绿色、高效地合成了一系列烷基砜 **43** 和酰胺类化合物 **42**。该反应具有较好的官能团相容性以及区域选择性。荧光淬灭实验表明, 单独加入底物 **41** 时并不能淬灭激发态的光催化剂, 验证了作者提出的光催化剂首先与 SO_2^{2-} 发生电子转移生成 $\text{SO}_2^{\cdot-}$ 的过程。 $\text{SO}_2^{\cdot-}$ 随后对烯烃进行加成生成烷基自由基 **I-16**, **I-16** 随后被光氧化还原剂进一步还原为 **I-16'**, 再结合一个质子生成烷基亚磺酸阴离子 **II-16**。最后, 亚磺酸阴离子与相应的亲电试剂反应生成最终的砜类化合物 **43** 或磺酰胺衍生物 **42**。

2020 年, 姜雪峰课题组^[42]报道了在非光照条件下二氧化硫脒作为还原剂及二氧化硫替代物参与的磺酰化反应 (Scheme 24)。在该反应中, 烷基卤代烃 **29**、磷酸酯和二氧化硫脒在非过渡金属参与的条件可顺利生成各类砜类衍生物 **5**。其中, 二氧化硫脒首先作为单电



图式 22 二氧化硫脲作为磺酰基来源

Scheme 22 Thiourea dioxide as a sulfonyl source



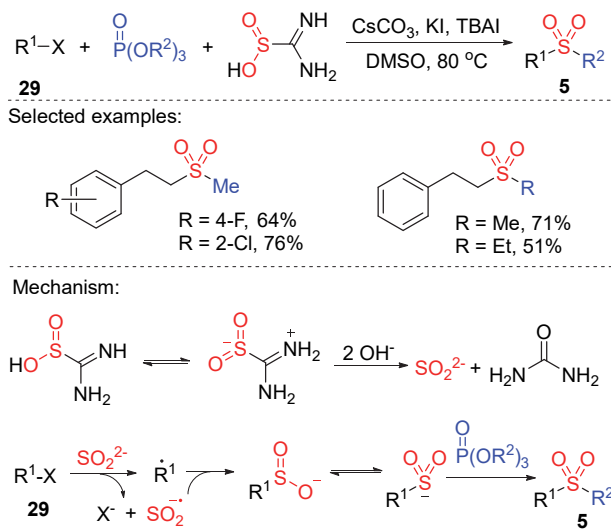
图式 23 光催化下二氧化硫脲对烯烃的磺酰化

Scheme 23 Photocatalytic sulfonylation of olefins with thiourea dioxide

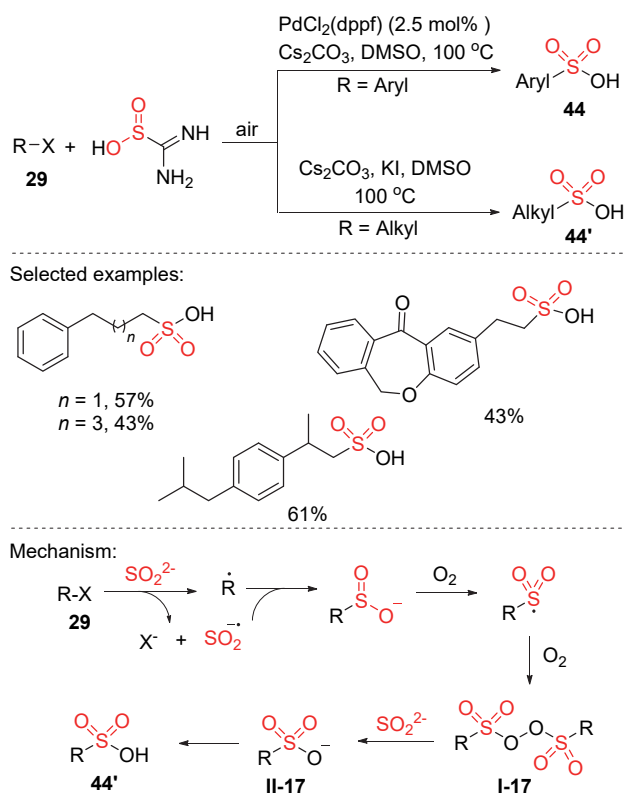
子还原剂($\text{SO}_2^{\cdot-}$)与烷基卤代烃反应产生烷基自由基, 随后, 烷基自由基与 $\text{SO}_2^{\cdot-}$ 反应生成重要的活性中间体亚磺酸阴离子, 亚磺酸阴离子中间体再与磷酸酯反应生成目标分子. 该反应可以在较温和的条件下高产率地合成了一系列不对称的烷基磺, 官能团适用性较强, 并且可用于药物分子的衍生化.

同年, 姜雪峰课题组^[43]报道了利用空气作为绿色、温和的氧化剂, 二氧化硫脲与卤代烃 **29** 生成磺酸的偶

联反应(Scheme 25). 其中, 芳基卤代烃参与的反应需要钯催化剂的协助, 而在烷基卤代烃 **29** 参与的反应中, 二氧化硫脲既作为还原剂也作为二氧化硫替代物参与亚磺酸阴离子的生成, 无需过渡金属的参与. 然而有所不同的是, 在该反应中亚磺酸阴离子中间体被氧气氧化生成亚磺酰自由基, 随后亚磺酰自由基被氧气捕获生成双(磺酰)过氧化物中间产物 **I-17**. 中间体 **I-17** 被还原后再结合一个质子生成烷基磺酸 **44'**. 该反应为发展高效、



图式 24 二氧化硫脲的还原插砷反应
Scheme 24 Reductive sulfonylation of thiourea dioxide



图式 25 卤代烃二氧化硫脲偶联生成磺酸
Scheme 25 Coupling of halogenated hydrocarbon with dioxidothiourea for sulfonic acid

绿色、温和的合成方法构建磺酸衍生物提供了新的路径和思路.

5 总结与展望

主要总结了 2015 年以来起还原作用的二氧化硫替代物参与的磺酰化反应. 在上述反应中, 二氧化硫替代

物可以起到双功能的功效,大大提高了磺酰化反应的原子经济性.与此同时,这些双功能二氧化硫替代物均是廉价的化工原料,能与简单易得的卤代烃、芳基重氮盐、芳基硼酸等在温和的条件下反应合成高附加值的磺酰胺和砜类衍生物,并可用于药物分子的后续衍生化,表现出了潜在的应用价值.

然而, 尽管双功能二氧化硫替代物参与的磺酰化反应已经取得了较大进展, 但是目前仍存在一些不足或局限。例如, 能够参与还原反应的底物范围相对窄。目前报道的双功能二氧化硫替代物通常在有机溶剂中的溶解性较差, 一般需要极性较大的溶剂, 向体系中添加少量的水或额外的相转移催化剂等来提高溶解性, 可用于生物活性分子后期磺酰化修饰的反应转化研究较少等。因此, 进一步探索和发展绿色、高效、原子经济性、能在反应中起“多功能”作用的二氧化硫替代物参与的实用性磺酰化反应, 仍具有重要的研究意义。

References

- [1] (a) Devendar, P.; Yang, G.-F. *Top. Curr. Chem.* **2017**, *375*, 82.
(b) Mustafa, M.; Winum, J.-Y. *Expert Opin. Drug Discovery* **2022**, *17*, 501.
(c) Chen, S.-Y.; G. W.; Fu, Y.-Z. *Chem. Res. Chin. Univ.* **2023**, *44*, 178 (in Chinese).
(任思远, 郭玮, 付永柱, 高等学校化学学报, **2023**, *44*, 178.)
- [2] Serafini, M.; Cargnin, S.; Massarotti, A.; Pirali, T.; Genazzani, A. *A. J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 10170.
- [3] Das, P.; Delost, M. D.; Qureshi, M. H.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 4265.
- [4] Ahmad, I.; Shagufta *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* **2015**, *7*, 19.
- [5] Cao, S.; Murphy, B. T.; Foster, C.; Lazo, J. S.; Kingston, D. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 2276.
- [6] Mitchell, G.; Bartlett, D. W.; Fraser, T. E. M.; Hawkes, T. R.; Holt, D. C.; Townson, J. K.; Wichert, R. A. *Pest Manage. Sci.* **2001**, *57*, 120.
- [7] (a) Vree, T. B.; Van Der Ven André, J. A. M. *J. Pharm. Pharmacol.* **2010**, *51*, 239.
(b) Kondrack, R.; Mohiuddin, S. *Expert. Opin. Drug Metab. Toxicol.* **2009**, *5*, 1125.
- [8] Krasselt, M.; Baerwald, C. *Expert Opin Pharmacol.* **2019**, *20*, 1689.
- [9] Nguyen, B.; Emmett, E. J.; Willis, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16372.
- [10] (a) Santos, P. S.; Mello, M. T. S. *J. Mol. Struct.* **1988**, *178*, 121.
(b) Seyed Hashtroudi, M.; Fathi Vavsari, V.; Balalaie, S. *Org. Bio-mol. Chem.* **2022**, *20*, 2149.
(c) Sahoo, A. K.; Dahiya, A.; Rakshit, A.; Patel, B. K. *SynOpen* **2021**, *05*, 232.
(d) Kotha, S.; Khedkar, P. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1650.
(e) Ye, S.; Qiu, G.; Wu, J. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 1013.
(f) Ye, S.; Yang, M.; Wu, J. *Chem. Commun. (Camb.)* **2020**, *56*, 4145.
(g) Ali, R. *ChemistrySelect* **2020**, *5*, 10795.
(h) He, F.-S.; Yang, M.; Ye, S.-Q.; Wu, J. *Chin. Chem. Lett.* **2021**, *32*, 461.
(i) Wang, M.; Jiang, X. *Chem. Record* **2021**.
(j) Zeng, D.; Wang, M.; Deng, W.-P.; Jiang, X. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 3956.
- [11] Khelili, S.; Kihal, N.; Yekhelef, M.; De Tullio, P.; Lebrun, P.; Pirotte, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *54*, 873.

- [12] Shalimov, A. A.; Chudakova, T. I.; Vlasenko, Y. G.; Sinita, A. D.; Onys'ko, P. P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 267.
- [13] Manisalidis, I.; Stavropoulou, E.; Stavropoulos, A.; Bezirtzoglou, E. *Front Public Health* **2020**, *8*.
- [14] Zhang, C.-P.; Chen, Q.-Y.; Guo, Y.; Xiao, J.-C.; Gu, Y.-C. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4536.
- [15] Qiu, G.; Zhou, K.; Wu, J. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 12561.
- [16] Li, Y.-W.; Liu, T.; Qiu, G.-Y.-S.; Wu, J. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 1154.
- [17] Li, Y.; Chen, S.; Wang, M.; Jiang, X.-F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 8907.
- [18] Li, Y.; Wang, M.; Jiang, X.-F. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 4657.
- [19] Liu, Y.; Lin, Q.; Xiao, Z.; Zheng, C.; Guo, Y.; Chen, Q. Y.; Liu, C. *Chem.-Eur. J.* **2019**, *25*, 1824.
- [20] Ma, Z.-H.; Liu, Y.-A.; Ma, X.-Y.; Hu, X.-J.; Guo, Y.; Chen, Q.-Y.; Liu, C. *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 1115.
- [21] Wu, F.-H. H., B.-N.; Huang, W.-Y. *Chin. J. Org. Chem.* **1993**, *13*, 449 (in Chinese).
(吴范宏, 黄炳南, 黄维垣, 有机化学, **1993**, *13*, 449.)
- [22] Huang, B.-N. W., F.-H.; Zhou, C.-M. In *the 7th National Conference on Spectroscopy*, Zhengzhou, **1992**, p. 527 (in Chinese).
(黄炳南, 吴范宏, 周澄明, 第七届全国波谱学学术会议, 郑州, **1992**, p. 527.)
- [23] You, G.; Xi, D.; Sun, J.; Hao, L.; Xia, C. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 9479.
- [24] Huang, C.-M.; Li, J.; Wang, S.-Y.; Ji, S.-J. *Chin. Chem. Lett.* **2020**, *31*, 1923.
- [25] Zhong, T.; Pang, M.-K.; Chen, Z.-D.; Zhang, B.; Weng, J.; Lu, G. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 3072.
- [26] Liu, S.; Huang, Y.-G.; Xu, X.-H.; Qing, F.-L. *J. Fluorine Chem.* **2020**, *240*, 109653.
- [27] He, F.-S.; Yao, Y.-F.; Xie, W.-L.; Wu, J. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 4744.
- [28] Yao, Y.-F.; Yin, Z.-Q.; Chen, W.-Y.; Xie, W.-L.; He, F. S.; Wu, J. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *363*, 570.
- [29] Huang, J. P. A.; Ding, F.; Chen, Z.-Y.; Yang, G.-G.; Wu, J. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 1461.
- [30] Chen, K.; Chen, W.; Han, B.; Chen, W.; Liu, M.; Wu, H. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1841.
- [31] Li, Y.-P.; Wang, M.; Jiang, X.-F. *Chin. J. Chem.* **2020**, *38*, 1521.
- [32] Wang, M.; Chen, S.; Jiang, X.-F. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4916.
- [33] Wu, Y.-H.; Li, C.-J.; Wei, Z.-L.; Liao, W.-W. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 9112.
- [34] Shavnya, A.; Coffey, S. B.; Hesp, K. D.; Ross, S. C.; Tsai, A. S. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5848.
- [35] Zhang, W.; Luo, M.-M. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 2980.
- [36] Wang, M.; Tang, B.-C.; Wang, J.-G.; Xiang, J.-C.; Guan, A.-Y.; Huang, P.-P.; Guo, W.-Y.; Wu, Y.-D.; Wu, A.-X. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 7641.
- [37] Nguyen, V. D.; Nguyen, V. T.; Haug, G. C.; Dang, H. T.; Arman, H. D.; Ermler, W. C.; Larionov, O. V. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 4015.
- [38] He, F.-S.; Zhang, M.; Zhang, M.-K.; Luo, X.-X.; Wu, J. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 3746.
- [39] Chen, X.-L.; Wu, C.-Y.; Ma, J.-T.; Zhuang, S.-Y.; Yu, Z.-C.; Wu, Y.-D.; Wu, A.-X. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 223.
- [40] Ye, S.; Li, Y.; Wu, J.; Li, Z. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 2489.
- [41] Li, Y.-W.; Liu, J. B.; He, F. S.; Wu, J. *Chin. J. Chem.* **2020**, *38*, 361.
- [42] Chen, S.-H.; Li, Y.-P.; Wang, M.; Jiang, X.-F. *Green Chem.* **2020**, *22*, 322.
- [43] Zhang, H.; Wang, M.; Jiang, X.-F. *Green Chem.* **2020**, *22*, 8238.

(Lu, Y.)