

铜/可见光催化炔烃与硫鎓盐的反马氏开环反应

易荣楠^a 何卫民^{*,b}^(a) 湖南警察学院 食药环及毒品检验技术湖南省普通高等学校重点实验室 长沙 410138)^(b) 南华大学化学化工学院 湖南衡阳 421001)

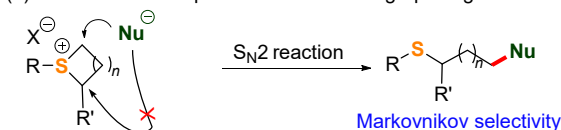
Anti-Markovnikov Ring-Opening of Sulfonium Salts with Alkynes Catalyzed by Visible Light/Copper

Yi, Rongnan^a He, Weimin^{*,b}^(a) Key Laboratory of Food & Environment & Drug Monitoring and Testing of Universities in Hunan Province, Hunan Police Academy, Changsha 41013)^(b) School of Chemistry and Chemical Engineering, University of South China, Hengyang, Hunan 421001)

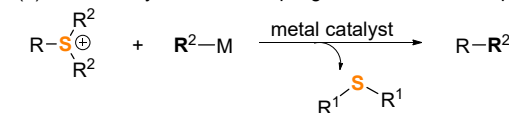
自 20 世纪 60 年代以来, 硫化学在有机化学中逐渐占据了重要位置^[1]. 一方面, 有机硫化物在医药、农药、食品添加剂、染料及功能材料等多个领域具有广泛的应用; 另一方面, 硫原子具有空的 d 轨道, 价态可从 -2 到 +6, 这种结构赋予了含硫化合物丰富多彩的化学性质. 其中, 硫鎓盐是中心硫原子与三个取代基相连的带正电的有机硫化物(通式为 $[R_3S]^+X^-$). 与同族氧鎓盐相比, 硫鎓盐结构更加多样, 热力学稳定性更强, 更易于合成, 后处理更加简便, 其作为一类古老的化学试剂在合成化学中一直发挥着重要作用. 事实上, S-腺苷甲硫氨酸(SAM)作为一种硫鎓盐类化合物, 在含铁硫簇酶 $[FeS]_4$ 催化的生化还原过程中是一种被广泛用于生物体内的甲基化试剂^[2]. 硫鎓盐应用最广泛的两类反应为: (1) 硫叶立德化学, 即硫鎓盐会在碱性条件下先转化为硫叶立德, 然后再发生各种有机转化构建各类环系化合物^[3]; (2) 硫鎓盐会在亲核试剂(路易斯碱和布朗斯特碱)作用下发生以马氏开环为主的亲核性开环反应(Scheme 1, a)^[4]. 1997 年, Liebeskind 课题组^[5]创造性地报道了首例利用五元环状硫鎓盐作为反应底物, 在过渡金属钨或镍的催化下进行碳-碳键的交叉偶联反应. 自此之后, 基于过渡金属催化离子型成键反应的硫鎓盐化学得到了较好的发展(Scheme 1, b). 然而, 使用硫鎓盐作为自由基前体的相关研究仍处于初级阶段. 2019 年, Ritter 等^[6]开创性地发展了简易合成噻噻鎓盐类化合物的新方法. 该方法为开发利用硫鎓盐奠定了坚实的基础, 在此之后, 硫鎓盐作为自由基前体的自由基型交叉偶联反应引

起了研究者较大的关注, 相关研究被连续报道(Scheme 1, c).

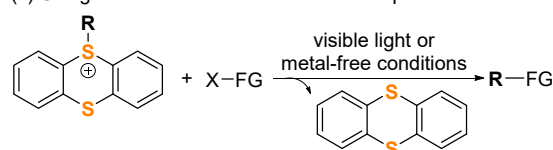
(a) Traditional nucleophilic Markovnikov ring-opening reaction



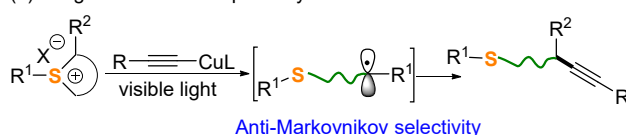
(b) Metal-catalyzed cross-coupling of sulfonium electrophiles



(c) Using sulfonium salts as carbon radical precursors



(d) Yang's work: Radical pathway in an anti-Markovnikov manner



图式 1 硫鎓盐的各类反应模式

Scheme 1 Diverse reaction models of sulfonium salts

内炔烃是一种天然产物、生物活性分子和功能材料中广泛存在的有机骨架, 也是有机合成化学中的重要中间体. Sonogashira 偶联反应是合成高应用价值内炔烃的

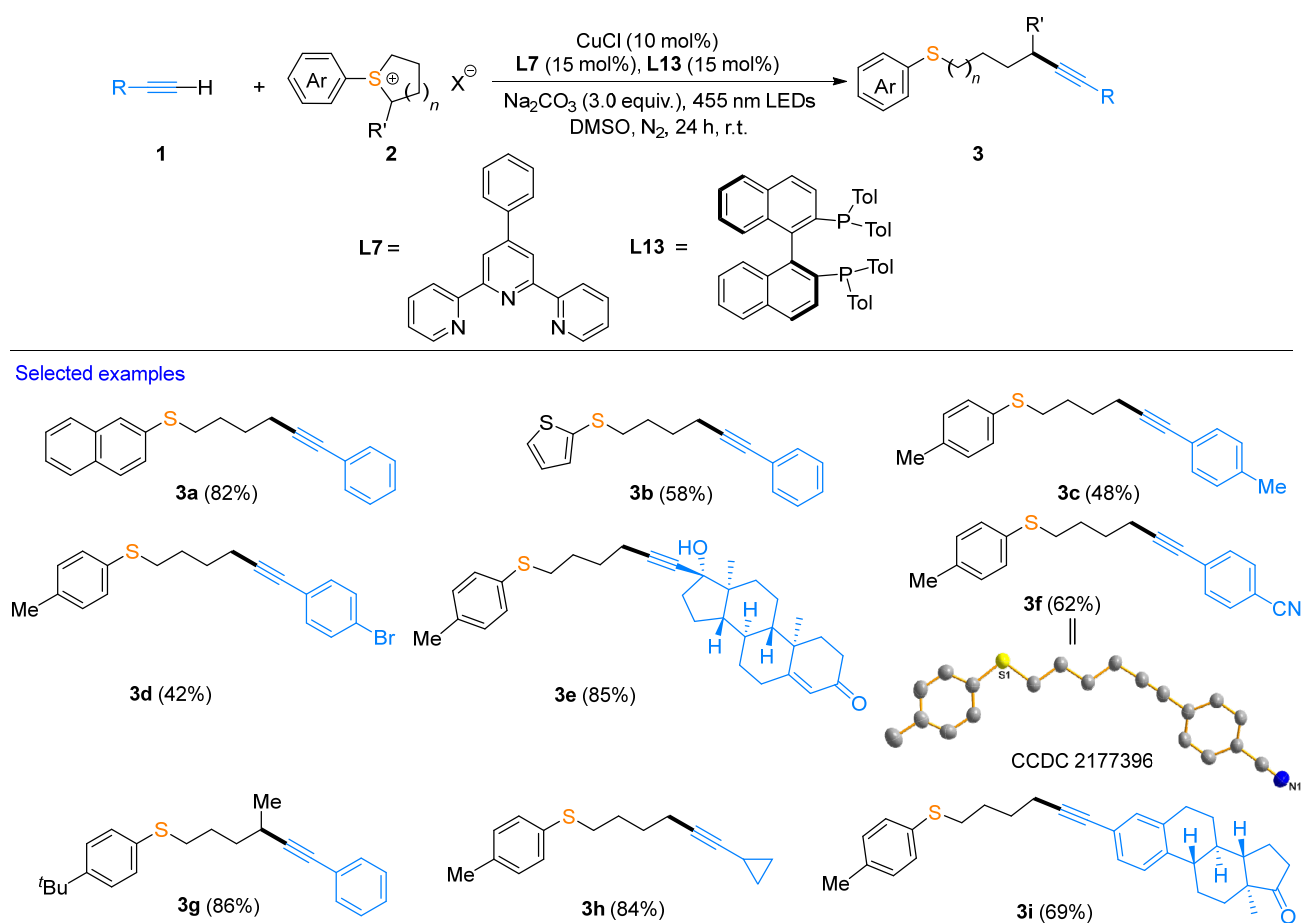
* Corresponding author. E-mail: weiminhe@usc.edu.cn. Published online July 26, 2023.

一种方便且通用的方法, 近年来, 在 Sonogashira 偶联反应中使用硫鎓盐作为偶联剂的报道并不多见. 2021 年, 史壮志课题组^[7]提出了一种高效实用的可见光诱导铜催化的烷基噻蒽鎓盐和炔烃通过脱硫策略构建 C(sp)—C(sp³)键的新方法. 然而, 以硫鎓盐为自由基前体进行非稳定烷基自由基的生成及转化, 仍然是一个巨大的挑战. 近日, 青岛科技大学化学与分子工程学院杨道山课题组^[8]报道了一种新颖高效的可见光促进铜催化炔烃与硫鎓盐通过反马氏开环构建 C(sp³)—C(sp)键的新策略 (Scheme 1, d).

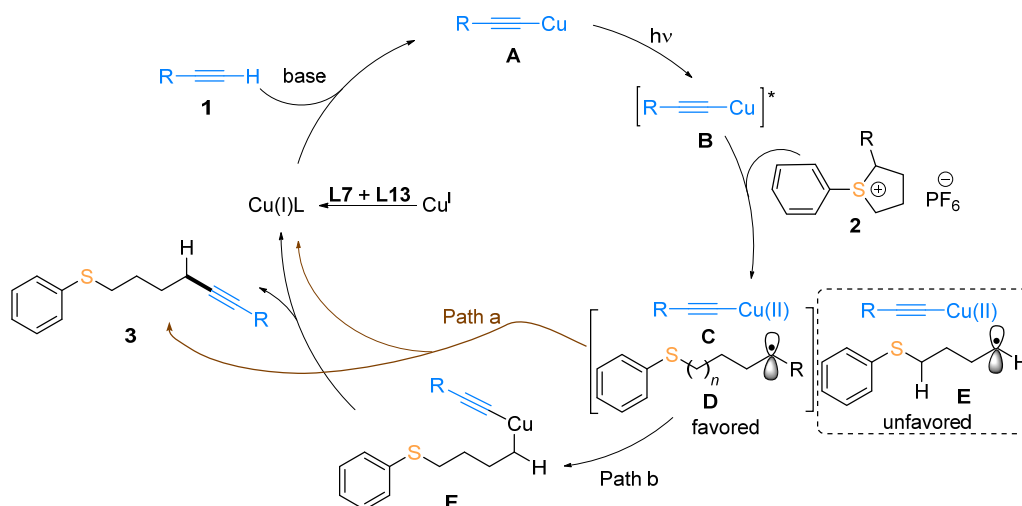
通过一系列的反应条件优化, 作者确定了最佳反应条件后, 探索了可见光诱导铜催化硫鎓盐自由基型开环 Sonogashira 偶联反应的底物范围 and 普适性 (Scheme 2). 作者合成了 39 种反马氏开环炔基化产物, 均具有中等至优异的收率, 并利用含甾体结构化合物 **3e** 的 X 射线单晶衍射研究证实了最终产物的分子结构. 其中, 一系列的芳香族硫鎓盐 **2** 均能够有效地转化为相应的开环炔基化产物, 结果表明芳环上含有供电子基团的硫鎓盐活性相对更高. 值得一提的是, 该反应具有不同于亲核开

环的区域选择性, 炔基化反应会以反马氏开环方式在较高的位阻位点进行. 作者研究发现, 该体系适用于各种杂环 (包括乙炔基噻吩和乙炔基吡啶)、脂肪族 (包括环丙基乙炔和三甲基硅基乙炔等) 以及芳香族的末端炔烃, 不同的官能团均可以耐受, 给进一步的官能化修饰留下了充足的空间. 为了进一步扩大硫鎓盐的范围, 作者还尝试了六元环以及苯乙烯取代的硫鎓盐, 发现它们同样适合于这种光化学转化. 作者进行了放大反应, 合成了克级开环炔基化产物, 表明该方法具有较好的实用性. 此外, 环烷基链上具有杂原子的硫鎓盐也能成功地用作该反应的底物, 提供了一种构建不同烷基取代的内炔烃的有效方法. 为了进一步证明该反应的实用性, 作者在标准条件下尝试了更复杂的具有生物活性的骨架结构, 如炔孕酮和雌酮取代的炔烃也能很好地参与反应.

作者先后进行了紫外可见吸收光谱测试实验、光照开关实验、自由基捕获实验和电子顺磁共振波谱测试 (EPR) 实验等机理研究实验, 基于实验结果和相关文献报道, 作者提出了该反应可能经历的反应历程, 如 Scheme 3 所示. 一价铜催化剂、末端炔烃与配体在碳酸



图式 2 底物的普适性研究
Scheme 2 Substrate scope of sulfonium salts with alkynes



图式 3 可能的反应机理
Scheme 3 Plausible mechanism

钠的作用下反应生成炔铜络合物 **A**，中间体 **A** 在可见光作用下到达激发态 **B**。随后，激发态中间体 **B** 和硫鎓盐 **2** 之间发生单电子转移反应，产生二价铜络合物 **C** 与烷基自由基 **D**。后续可能经历两种途径：路径 **a** 中，烷基自由基与二价铜配合物直接通过 out-of-cage 成键过程生成目标产物 **3**；路径 **b** 中，二价铜配合物 **C** 与烷基自由基 **D** 经氧化加成生成三价铜中间体 **F**，再经还原消除得到目标产物 **3**。

综上所述，杨道山课题组开发了一种新颖高效的可见光促进铜催化炔烃与硫鎓盐通过反马氏开环构建 $C(sp^3)-C(sp)$ 键的新策略，并成功将该策略应用于天然产物分子的修饰中，合成了 39 种炔基化产物，最高收率可达 95%。该反应具有条件温和、底物适用范围广及易放大合成等优点，具有良好的应用前景。硫鎓盐的这种自由基型开环模式在区域选择性方面不同于亲核性开

环反应，本研究也是对硫鎓盐不同反应模式的有效补充。

References

- [1] Zhang, S.; Cao, S.; Lin, Y.-M.; Sha, L.; Lu, C.; Gong, L. *Chin. J. Catal.* **2022**, *43*, 564.
- [2] Broderick, J. B.; Duffus, B. R.; Duschene, K. S.; Shepard, E. M. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 4229.
- [3] Aggarwal, V. K.; Winn, C. L. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 611.
- [4] Eliel, E. L.; Hutchins, R. O.; Mebane, R.; Willer, R. L. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1052.
- [5] Srogl, J.; Allred, G. D.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12376.
- [6] Berger, F.; Plutschack, M. B.; Riegger, J.; Yu, W.; Speicher, S.; Ho, M.; Frank, N.; Ritter, T. *Nature* **2019**, *567*, 223.
- [7] Chen, C.; Wang, M.; Lu, H.; Zhao, B.; Shi, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 21756.
- [8] Li, X.; Jiang, M.; Zuo, J.; Song, X.; Lv, J.; Yang, D. *Sci. China: Chem.* **2023**, *66*, 791.

(Zhao, C.)