

基于小分子硫-氟砌块的磺酰氟化合物的合成研究进展

冷 静^a 黄 浩^a 徐 洁^a 秦华利^{*,b}^(a) 扬州工业职业技术学院化学工程学院 扬州 225127)^(b) 武汉理工大学化学化工与生命科学学院 武汉 430070)

摘要 硫氟交换点击化学作为一种新兴的合成技术,自2014年提出以来迅速发展。该技术基于磺酰氟基团,实现了高效快速的磺酰基化合物合成。磺酰氟化合物因其独特的亲电功能,在有机合成、化学生物学、新药研发及新材料开发等领域展现出广泛的应用。近年来,硫氟交换点击化学不仅推动了高价硫氟类化合物的合成,还成功应用于抗肿瘤、抗菌、抗氧化等多种药物研究,显著提升了药物的生物活性。作者基于小分子硫-氟砌块的设计与开发,详细介绍了近年来磺酰氟类化合物的合成。磺酰氟化合物作为关键中间体,将在更多高科技领域发挥重要作用,推动化学、材料科学及生物医学的持续发展。

关键词 硫氟交换; 点击化学; 磺酰氟; 硫-氟砌块

Research Progress on the Synthesis of Sulfonyl Fluoride Compounds Based on Small Molecule Sulfur-Fluoride Building Blocks

Leng, Jing^a Huang, Hao^a Xu, Jie^a Qin, Huali^{*,b}^(a) School of Chemistry and Chemical Engineering, Yangzhou Polytechnic Institute, Yangzhou, Jiangsu 225127)^(b) School of Chemistry, Chemical Engineering and Life Science, Wuhan University of Technology, Wuhan 430070)

Abstract The sulfur-fluoride exchange click chemistry, as an emerging synthetic technique, has developed rapidly since its inception in 2014. Leveraging the sulfonyl fluoride group, this technology enables efficient and rapid synthesis of sulfonyl compounds. Sulfonyl fluorides, owing to their unique electrophilic properties, have found widespread applications in fields such as organic synthesis, chemical biology, new drug discovery, and novel material development. In recent years, sulfur-fluoride exchange click chemistry not only has facilitated the synthesis of high-value sulfur-fluoride compounds but also has been successfully applied in the research of anti-tumor, anti-bacterial, anti-oxidant, and other drugs, significantly enhancing the biological activity of these medications. Drawing upon the design and development of small-molecule sulfur-fluoride building blocks, the author provides a detailed account of the synthesis of sulfonyl fluorides in recent years. As key intermediates, sulfonyl fluorides will play a pivotal role in numerous high-tech sectors, driving the continuous advancement of chemistry, materials science, and biomedical research.

Keywords sulfur-fluoride exchange; click chemistry; sulfonyl fluoride; sulfur-fluoride building blocks

近年来,随着“硫氟交换”点击化学^[1-3]的蓬勃发展,磺酰氟化合物在越来越多的领域有着令人瞩目的应用^[4-5]。磺酰氟化合物通常指含有磺酰氟基(SO₂F)的有机化合物,它们拥有丰富的化学反应活性,可以与多种亲核试剂发生硫氟交换反应^[5-6];同时磺酰氟基团中的氟原子相对稳定,使得磺酰氟化合物在某些反应中表现出一定的稳定性。

磺酰氟亲电体拥有良好的生物兼容性和蛋白反应活性,作为生物探针^[7-8]可以对生物体内氨基酸残基进行修饰,在化学生物学和分子药理学等领域有着重要的应用价值;基于磺酰氟前体合成的聚磺酸酯^[9-10]材料拥有优异的机械性能,在功能材料领域前景广阔;另外,¹⁸F标记的磺酰氟化合物^[11-14]可用于正电子发射断层扫描,在肿瘤学、神经学、心脏病学等方面也有着广泛的

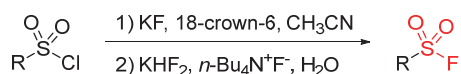
* Corresponding author. E-mail: qinhuali@whut.edu.cn

Received July 8, 2024; revised August 15, 2024; published online September 30, 2024.

Project supported by the Natural Science Fund for Colleges and Universities in Jiangsu Province (No. 21KJB150017).

江苏省高等学校基础科学(自然科学)面上基金(No. 21KJB150017)资助项目。

诊断应用。鉴于磺酰氟化合物在多领域中的突出应用,迫切需要开发安全、高效的合成方法用于新型磺酰氟化合物的构建^[15-18]。传统的磺酰氟合成采用氟氯交换^[19-20]的方式,通过氟化试剂氟化钾或氟氢化钾向原有的磺酰氯中引入氟原子(Scheme 1)。然而,部分磺酰氯分子稳定性较差,易与亲核试剂反应或易被还原成四价硫化合物^[1],这从原料层面限制了磺酰氟的合成。近年来,研究人员开发了多种新型的磺酰氟类化合物的高效合成方法,如硫醇/硫醚的氧化氟化^[21-22]、电化学氟磺酰化反应^[18,23]、1,4-二氯杂双环[2.2.2]辛烷-1,4-二鎓-1,4-二亚磺酸(DABSO)和多种亲电氟化试剂参与的磺酰氟化反应^[24-27]等。其中多反应位点的小分子硫-氟砌块的设计与合成结合了“硫氟交换”点击化学策略以及向功能分子中引入磺酰氟官能团的方法以其高效、应用范围广等优势迅速发展成为合成磺酰氟化合物的最优选择之一。本文综述了近年来小分子硫-氟砌块的设计与合成,及其参与的磺酰氟化合物的合成。



图式 1 氟-氯交换合成磺酰氟化合物

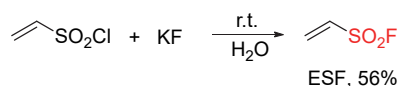
Scheme 1 Synthesis of sulfonyl fluoride compounds through fluorine-chlorine exchange

1 乙烯基磺酰氟(ESF)的合成与应用

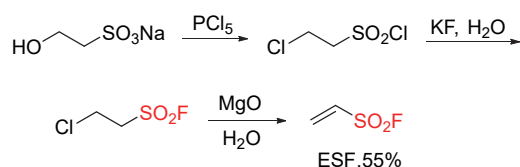
关于 ESF 的最早报道是在 1953 年, Hedrick 等^[28]运用乙烯基磺酰氯为原料,在水相中与氟化钾发生氟氯交换反应,最后通过蒸馏的方式得到产率为 56% 的 ESF (Scheme 2, a)。然而由于双相反应的存在导致产率不高,并且原料乙烯基磺酰氯并不商业可得,该方案并没有得到推广。1979 年, Krutak 和 Hyatt 等^[29]以羟基乙基磺酸钠为起始原料,首先与五氯化磷发生氯化反应生成氯乙基磺酰氯,再与氟化钾发生氟氯交换生成氯乙基磺酰氟,最后在氧化镁的作用下发生消除反应,以 55% 的产率得到 ESF (Scheme 2, b)。2014 年 Sharpless 等^[1]提出“硫氟交换”点击化学的概念,并强调 ESF 是硫氟交换中的一个重要组成部分。2016 年, Sharpless 课题组^[30]进一步改善了 ESF 的合成方案,以廉价的 1,2-二氯乙烷磺酰氯为起始原料,在水相中与氟氢化钾发生氟氯交换,萃取分离得到 2-氯乙基磺酰氟,2-氯乙基磺酰氟在氧化镁的作用下消除氯化氢,以 98% 的产率得到 ESF (Scheme 2, c)。该方法可以实现 ESF 的公斤级合成,为其进一步的应用研究提供充足的原料基础。

ESF 作为引入磺酰氟官能团的最重要的硫氟交换合成子之一,可以通过 Michael 加成反应、环加成反应、偶联反应等向不同分子中引入磺酰氟基团。

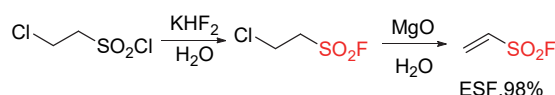
(a) Hedrick, 1953



(b) Hyatt and Krutak, 1979



(c) Sharpless, 2016



图式 2 ESF 的化学合成
Scheme 2 Chemical synthesis of ESF

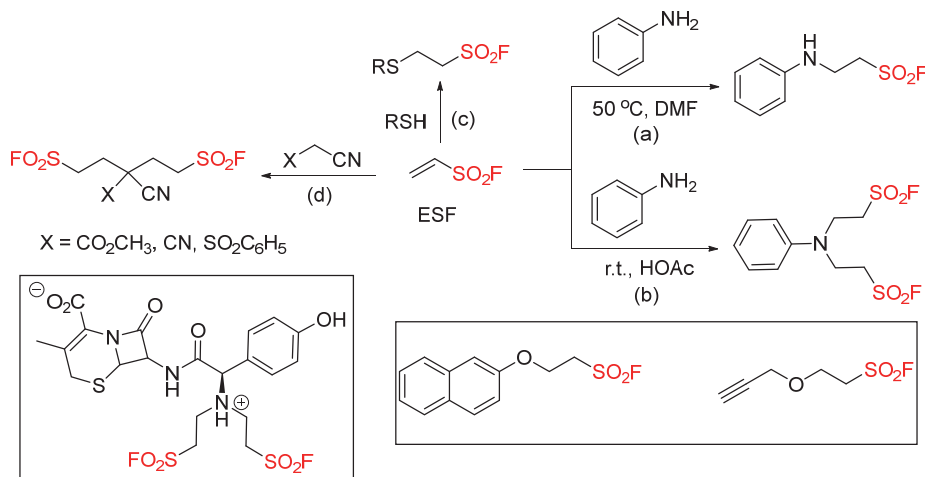
1.1 ESF 参与的 Michael 加成反应

2016 年, Mayr 课题组^[31]通过光度法测定了 ESF 分别与铈盐和吡啶叶立德类化合物的反应动力学常数,确定了 ESF 的亲电参数 E 为 -12.09, 该结果表明在目前已知的单取代烯烃亲电受体中, ESF 是最强的 Michael 受体之一。这种特性使得 ESF 能够更加快速高效地与含氮、硫、氧、碳的亲核试剂反应。

1979 年, Krutak 和 Hyatt 等^[29]在关于 ESF 合成方法的文献中详细介绍了芳香胺类化合物与 ESF 的 Michael 加成反应(Scheme 3)。当以 N,N -二甲基甲酰胺(DMF)为溶剂时,在 50 °C 下苯胺可以选择性地与一分子的 ESF 发生 Michael 加成反应,以 86% 的产率得到单乙基磺酰氟取代的苯胺衍生物(Scheme 3, a),而当以冰醋酸为溶剂时,在室温下苯胺可以选择性地与两分子 ESF 发生 Michael 加成反应,以 76% 的产率得到双乙基磺酰氟取代的苯胺衍生物(Scheme 3, b)。芳基硫醇和烷基硫醇也可以与 ESF 发生 Michael 加成反应生成乙基磺酰氟硫醚,由于硫原子的亲核性较弱,该反应在室温下速率较慢,通常需要加入三丁基膦进行催化^[32](Scheme 3, c)。除此之外, ESF 也可以与活泼亚甲基化合物快速生成,实现碳亲核试剂的乙基磺酰氟化(Scheme 3, d)。2014 年, Sharpless 课题组^[1]以酚和醇类化合物作为含氧亲核试剂对 ESF 的 Michael 加成反应做了补充,得到氧原子上乙基磺酰氟化产物。含氮的两性离子也能高效地与 ESF 反应生成新的两性离子。

1.2 ESF 参与的环加成反应

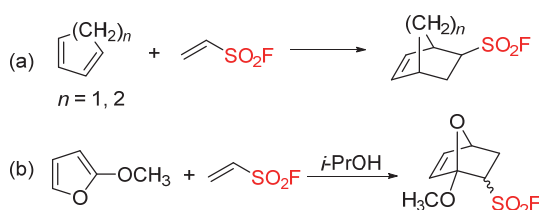
ESF 作为高度缺电子烯烃,可以与双烯体发生[4+2]环加成反应,与 1,3-偶极体发生[3+2]环加成反应,与另一分子烯烃发生[2+2]环加成反应。



图式 3 亲核试剂对 ESF 的 Michael 加成反应

Scheme 3 Michael addition reaction of nucleophiles to ESF

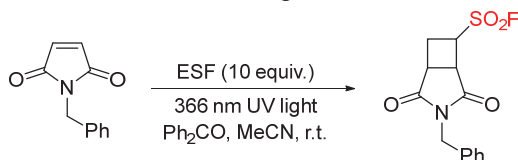
1962 年, Daeniker 和 Druey^[33]实现了环己二烯及环戊二烯与 ESF 的 Diels-Alder 反应, 生成磺酰氟取代的桥环化合物(Scheme 4, a). 随后, 1979 年, Krutak 和 Hyatt 等^[29]考虑到 ESF 的高反应活性, 尝试其与稳定的芳香体系的[4+2]环加成反应, 在室温下顺利地实现了 2-甲氧基呋喃作为双烯体与 ESF 的环加成反应, 以 88% 的产率构建环状磺酰氟化合物(Scheme 4, b).



图式 4 ESF 与环状烯烃和呋喃的 Diels-Alder 反应

Scheme 4 Diels-Alder reaction of ESF with cyclic olefins and furans

2018 年, Mykhailiuk 课题组^[34]运用光催化的策略, 使用二苯甲酮作为光催化剂, 在 366 nm 的紫外光照射下, 实现马来酰亚胺类化合物与 ESF 的[2+2]环加成反应(Scheme 5), 成功构建磺酰氟取代的多环类化合物. 该光催化方法可以放大到 10 g 规模而不影响反应产率.



图式 5 ESF 与马来酰亚胺的[2+2]环加成反应

Scheme 5 [2+2] cycloaddition reaction between ESF and maleimide

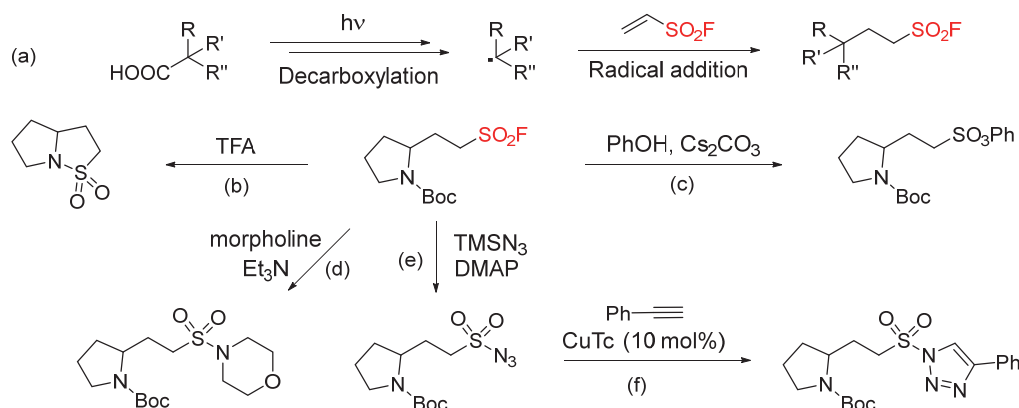
1.3 ESF 参与的偶联反应

2019 年, 廖赛虎课题组^[22]使用 ESF 作为磺酰氟来源, 结合可见光催化下自由基加成策略, 绿色、高效地

向一级、二级和三级羧酸中引入乙基磺酰氟基团(Scheme 6, a), 合成了 46 个脂肪族磺酰氟, 同时也成功地对多肽结构中的羧基进行乙基磺酰氟化修饰, 为磺酰氟类的多肽抑制剂的合成提供了新的合成策略. 研究表明消旋的 *N*-Boc 脯氨酸的乙基磺酰氟在三氟乙酸的作用下可进一步发生环化反应生成五元环状磺酰胺(Scheme 6, b); 当其与酚、胺以及叠氮反应时, 可高选择性地磺酰氟部位发生硫氟交换反应, 生成相应的磺酸酯、磺酰胺和磺酰叠氮(Scheme 6, c~e), 其中磺酰叠氮可继续与炔基化合物发生铜催化的 Click 反应, 生成 1,4-二取代磺酰三氮唑(Scheme 6, f).

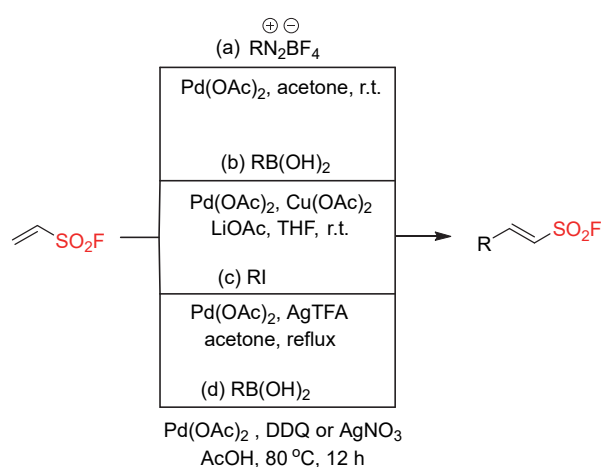
2016 年, Sharpless 课题组^[35]成功实现了芳基四氟硼酸重氮盐与 ESF 在醋酸钯催化的室温条件下向 2-芳基乙烯基磺酰氟的高效转化(Scheme 7, a). 由于四氟硼酸重氮盐的高反应活性, 该 Heck 偶联反应可以避免使用强碱和高温等苛刻条件, 每个底物都可以克级放大合成, 并且生成的 2-取代乙烯基磺酰氟可以选择性地与胺类化合物在烯烃部位发生 Michael 加成反应生成烷基磺酰氟, 与酚类化合物在磺酰氟部分发生硫氟交换反应生成磺酸酯, 与胍类化合物同时在烯烃和磺酰氟部位发生反应生成环状磺酰脲.

考虑到芳基重氮盐的操作危险性, 2017 年, Arvidsson 课题组^[36]选择更加稳定且商品化的芳基硼酸作为底物, 10 mol%醋酸钯为催化剂, 2 equiv.醋酸铜为氧化剂, 1 equiv.醋酸锂为碱, 四氢呋喃(THF)为溶剂, 室温条件下实现与 ESF 的氧化 Heck 偶联反应(Scheme 7, b), 成功合成 15 个 2-取代乙烯基磺酰氟. 尽管底物适用性范围较窄, 反应过程中会产生还原副产物和硼酸自偶联副产物, 但该新合成路线为制备更加多样的 2-取代乙烯基磺酰氟提供新的可能. 作者也对得到的 2-取代乙烯基磺酰氟进行后续衍生化研究, 与伯胺反应可构建四元磺酰



图式 6 光催化下 ESF 与羧酸的自由基加成反应

Scheme 6 Radical addition reaction of ESF with carboxylic acid under photocatalysis



图式 7 Heck 偶联反应合成 2-取代乙烯基磺酰氟

Scheme 7 Synthesis of 2-substituted vinyl sulfonyl fluorides via Heck coupling reaction

胺化合物。

几乎同时, 秦华利课题组^[37]开发了钯催化下碘代物与 ESF 的 Heck 偶联反应构建 2-取代乙烯基磺酰氟的方法(Scheme 7, c)。该过程需要使用三氟乙酸银作为添加剂, 其主要作用是通过与碘离子结合从而促进金属催化循环过程。反应底物适用性极广, 合成了包括 2-芳基(杂环)乙烯基磺酰氟、2-烷基乙烯基磺酰氟、1,3-二烯基磺酰氟在内的 88 个 ESF 衍生物。

随后, 秦华利课题组^[38]又开发了芳基硼酸参与的氧化 Heck 偶联合成 2-取代乙烯基磺酰氟的方法。由于 ESF 对碱敏感, 作者避免使用碱性试剂, 选择醋酸为溶剂, 硝酸银或 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(DDQ)为氧化剂与 ESF 在 80 °C 下反应 12 h, 克级规模地制备了 2-取代乙烯基磺酰氟(Scheme 7, d)。

金属催化的碳-氢键活化也是向芳环碳-氢键上引入乙烯基磺酰氟基团的一项重要策略。2018 年, 秦华利课题组^[39]报道了 ESF 参与的铑(III)催化的碳-氢键官能

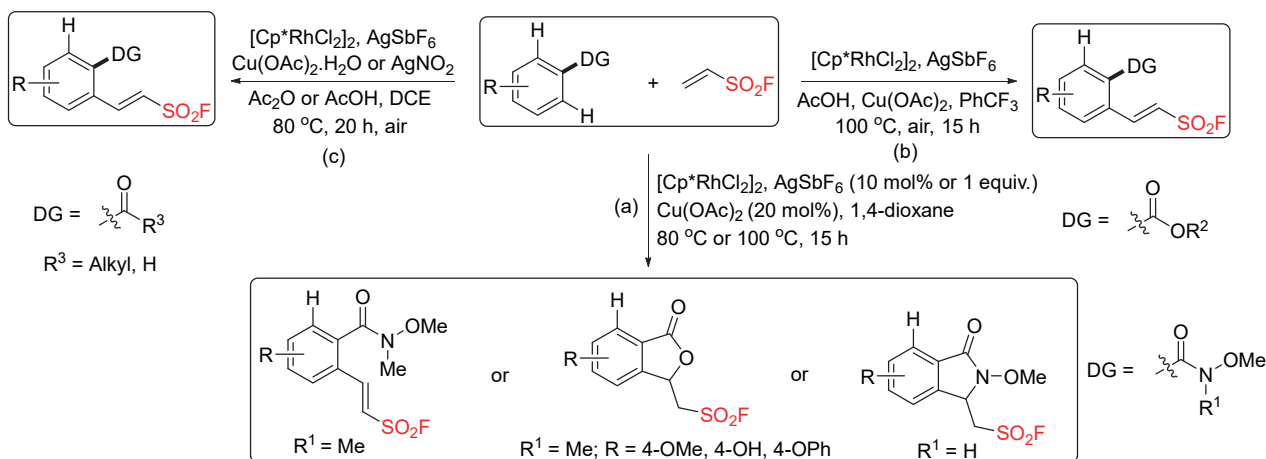
团化反应(Scheme 8, a), 该反应使用 Weinreb 酰胺和 *N*-甲氧基芳基甲酰胺作为导向基团, 在温和的条件下直接实现了芳基邻位的乙烯基磺酰氟化, 简便高效地得到了一系列 2-芳基乙烯基磺酰氟化合物。

随后, 该课题组^[40-41]和 Huestis 课题组^[42]又相继分别实现了酯基、醛和酮等不同定位基导向的铑(III)催化下芳基邻位乙烯基磺酰氟化反应(Scheme 8, b~c)。尤其是当醛基作为定位基时, 通常需要预先转化醛基为亚胺, 最后通过亚胺水解回到醛基形式^[43-44], 以避免其在过渡金属催化过程中发生氧化生成羧酸^[45]、脱一氧化碳生成芳烃^[46]、还原酰基化^[47-48]以及两侧碳-氢键活化^[49-50]等副反应。在该报道^[41]中, 作者在不预先保护醛基的温和条件下, 顺利实现芳基醛类化合物单侧高效乙烯基磺酰氟化反应。该方法的开发不仅拓展了 2-取代乙烯基磺酰氟的底物范围, 也对传统醛基导向的碳-氢键活化概念做出新的诠释。

2019 年, 余金权课题组^[51]报道了钯催化下无定位基导向的芳基碳-氢键乙烯基磺酰氟化反应(Scheme 9)。该课题组基于前期关于 2-吡啶类配体对钯催化的无定位基导向碳-氢键活化有促进作用的发现^[52], 成功开发出 Scheme 9 所示配体 **L**, 高效地实现了 2-芳基乙烯基磺酰氟的合成。虽然该方法的区域选择性不高, 但无疑开发了合成 2-取代乙烯基磺酰氟新的合成路线, 同时也开创了无定位基导向的碳-氢键烷基化反应的先河。

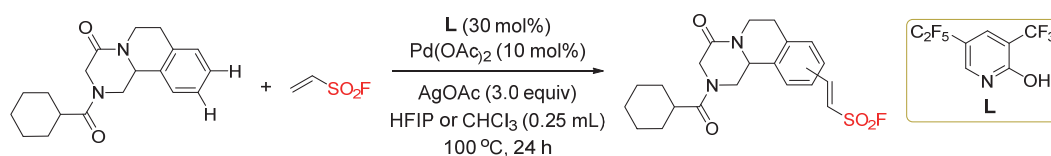
1.4 ESF 衍生物 1-溴乙烯基-1-磺酰氟(BESF)的合成与应用

BESF 是 ESF 的一个重要衍生物, 作为一个全新的三功能亲电体, 它保留了 ESF 的烯烃和磺酰氟部分, 在此基础上还引入了溴官能团, 这些修饰赋予了 BESF 全新的化学反应性质和潜能。BESF 作为一个强缺电子烯烃, 可以与亲核试剂发生 Michael 加成反应, 可以与 1,3 偶极体发生 [3+2] 环加成反应, 它的末端烯烃部位可以



图式 8 铑(III)催化下定位基导向的碳-氢键活化合成 2-芳基乙烯基磺酰氟

Scheme 8 Rhodium(III)-catalyzed site-selective C—H activation for the synthesis of 2-arylviny sulfonyl fluorides

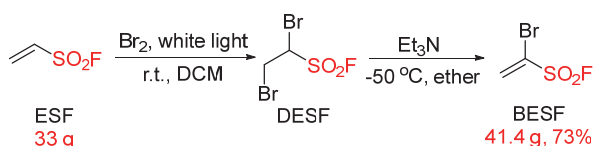


图式 9 钯催化下无定位基导向的碳-氢键活化合成 2-芳基乙烯基磺酰氟

Scheme 9 Palladium-catalyzed non-directed C—H activation for the synthesis of 2-arylviny sulfonyl fluorides

发生金属催化的 Heck 偶联反应, 溴原子作为离去基团可以参与金属催化的多种偶联反应, 磺酰氟部分可以与亲核试剂发生硫氟交换反应. 这些潜在的反应性质为 BESF 在硫氟交换点击化学中的应用奠定了基础.

2018 年, 秦华利课题组^[53]首次合成了 BESF (Scheme 10). 在光照条件下溴素对 ESF 进行亲电加成, 可等物质的量地得到 1,2-二溴乙基磺酰氟(DESf). 随后在低温(−50 °C)乙醚溶液中, 使用三乙胺对其消除, 可克级规模制备 BESF.

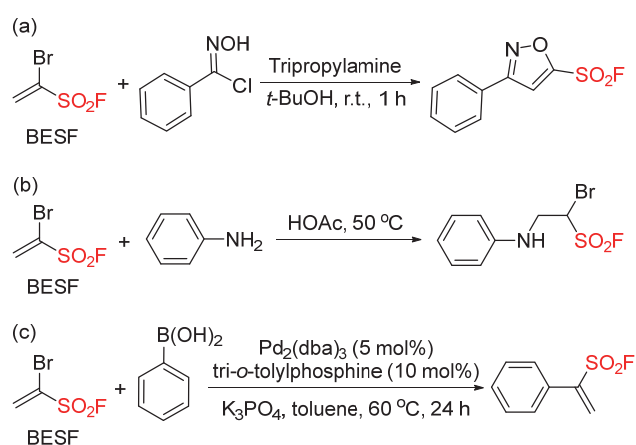


图式 10 BESF 的合成路线

Scheme 10 Synthetic route to BESF

秦华利课题组^[53]将其用于与氯代肟的[3+2]环加成反应, 区域选择性地构建了 5-磺酰氟取代异噁唑化合物 (Scheme 11, a). 同时也探索了 BESF 的其他反应活性, 作为一个强 Michael 加成受体, 它可以化学选择性地与苯胺发生一分子的共轭加成(Scheme 11, b). 烯烃上的溴原子可以作为离去基团, 与芳基硼酸通过 Suzuki 偶联反应构建新的碳-碳键^[54](Scheme 11, c).

同年, Moses 课题组^[55]通过 1,2-二溴乙基磺酰氟

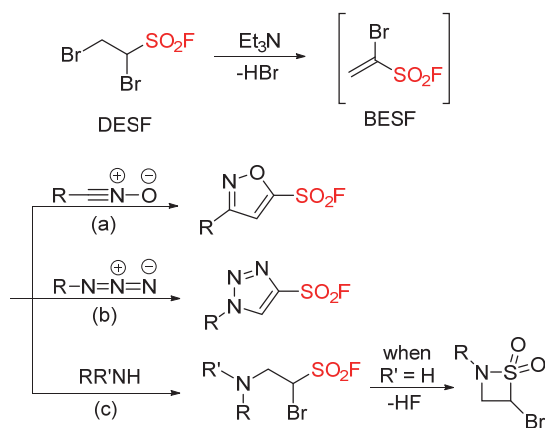


图式 11 BESF 参与的环加成、Michael 加成、Suzuki 偶联反应

Scheme 11 Cycloaddition, Michael addition, and Suzuki coupling reactions involving BESF

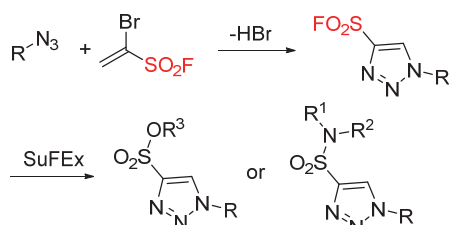
(DESf)原位生成 BESF, 再与肟或叠氮通过 1,3-偶极环加成反应生成一系列磺酰氟取代的杂环化合物(Scheme 12, a~b). 作者还考察了原位生成的 BESF 与仲胺或伯胺的 Michael 加成反应, 以及进一步碱引发的环化反应 (Scheme 12, c).

随后 Fokin 课题组^[56]也同样报道了 BESF 与叠氮的 1,3-偶极环加成反应, 并考察了得到的 4-磺酰氟取代三氮唑化合物在 SuFEx 中的应用(Scheme 13).



图式 12 DESF 与肟、叠氮、胺发生的环化反应

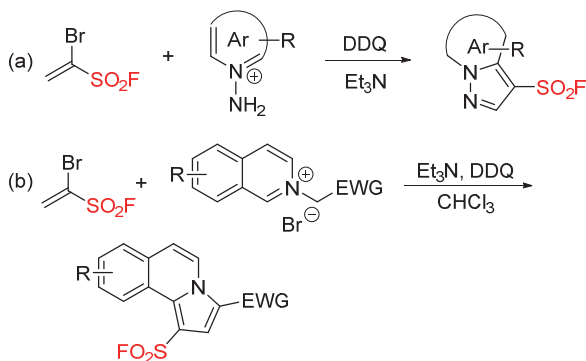
Scheme 12 Cyclization reactions of DESF with oximes, azides, and amines



图式 13 BESF 与叠氮的环加成反应

Scheme 13 Cycloaddition reaction of BESF with azides

2022 年, 秦华利课题组^[57]开发 BESF 与 *N*-氨基吡啶、*N*-氨基喹啉和 *N*-氨基异喹啉进行的[3+2]环加成反应, 获得各种有用的吡啶并[1,5-*a*]吡啶基、吡啶并[1,5-*a*]喹啉基和吡啶并[5,1-*a*]异喹啉基磺酰氟化物(Scheme 14, a). 该方法条件温和, 操作简便. 最近, 该课题组^[58]继续开发了一种异喹啉鎓/喹啉鎓盐和 BESF 的[3+2]环加成反应, 以三乙胺和 4,5-二氯-3,6-二氧代环己烷-1,4-二烯-1,2-二腈(DDQ)为催化剂, 构建基于吡啶的杂环磺酰氟化物的方法(Scheme 14, b). 以上杂环磺酰氟化物的开发为药物化学和其他相关学科提供了丰富的化合物库.



图式 14 BESF 与氮杂环化合物的环加成反应

Scheme 14 Cycloaddition reactions of BESF with heterocyclic nitrogen compounds

1.5 ESF 衍生物 2-叠氮乙基-1-磺酰氟(ASF)的合成与应用

2019 年, 秦华利课题组^[59]通过 ESF 与叠氮钠的加成反应或 2-氯乙烷磺酰氟与叠氮钠的取代反应, 得到了一类新型的 ESF 衍生试剂 2-叠氮乙基-1-磺酰氟(ASF, Scheme 15). 利用该试剂中的叠氮基团与炔烃的反应, 制备得到了一系列乙烷磺酰氟取代的三氮唑化合物. 该试剂中的叠氮基团和磺酰氟基团可分别发生铜催化的叠氮与炔烃的环加成反应和硫氟交换反应, 利用这一特性作者实现了新型树状大分子的合成. 该树状大分子的合成完美诠释了 SuFEx 和 CuAAC 的正交性, 再次证明了 SuFEx 反应在聚合物合成领域的强大优势.

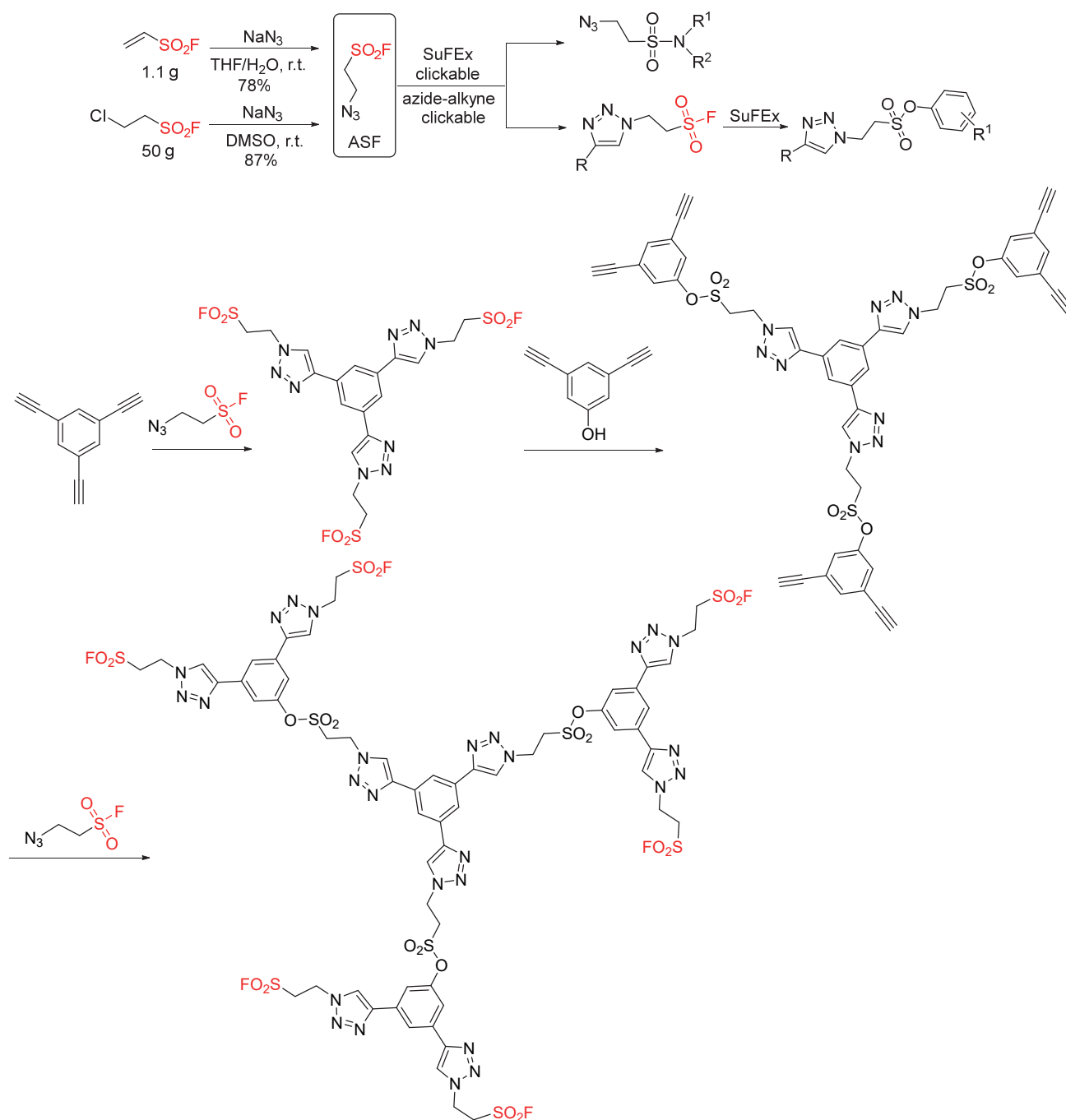
1.6 ESF 衍生物 2-三氮唑取代乙基磺酰氟(BTESF)的合成与应用

基于 ESF 结构, 2020 年, 秦华利课题组^[60]通过 1,2-二溴乙基磺酰氟^[53]与叠氮钠的亲核取代反应进一步开发其衍生物 1-溴-2-叠氮乙基-1-磺酰氟(ABESF) (Scheme 16, a). ABESF 中的叠氮基团可与炔烃发生 Click 反应, 制备得到 2-三氮唑取代乙基磺酰氟(BTESF)^[61]. 研究发现, 该磺酰氟可与胺类化合物发生取代反应, 合成胺基取代乙基磺酰氟(*N*-ESF)^[60](Scheme 16, b). 该系列反应条件温和, 底物适用性广泛, 操作简便.

1.7 ESF 衍生物苯乙炔基磺酰氟(SASF)的合成与应用

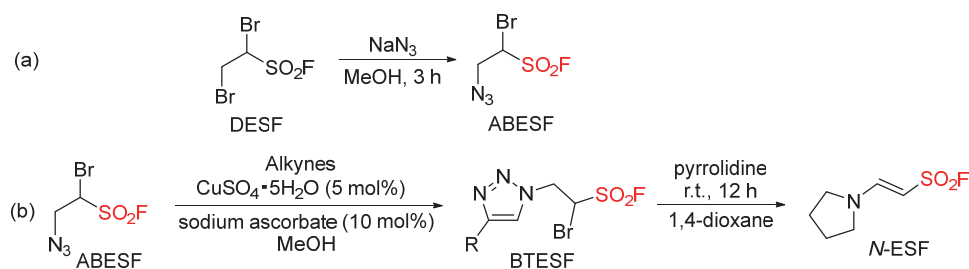
2020 年, Moses 课题组^[62]提出多样性导向点击化学(DOC)的概念, 通过统一的点击合成方法构建结构相似的系列分子结构. 该课题组合成苯乙炔基磺酰氟(SASF)作为硫氟交换砌块, 选择性地对一系列偶极子和环状二烯进行 DOC 反应, 合成一系列含有磺酰氟基团的功能分子. SASF 主要通过末端炔烃在低温(-78 °C)、碱性条件下磺酰氟化得到(Scheme 17, a). 在本项工作中, 作者引入连接性 SuFEx 中心概念, 进行一系列点击环加成反应的应用. 报道了 22 个 SASF 砌块, 它们经历了一系列选择性点击环加成反应, 生成了一个包含 173 个新型结构多样的杂环磺酰氟库(Scheme 17, b). 这些磺酰氟后期可以通过与一系列芳基硅醚的 SuFEx 修饰进一步多样化.

2022 年, 基于 SASF 结构, Studer 课题组^[63]开发一种无过渡金属参与的未活化烯烃的 1,2-双官能化方法, 该方法通过磺酰氟自由基对未活化烯烃加成, 以及烯烃邻位炔基化反应, 合成了一系列 β -炔基磺酰氟烷烃(Scheme 18). 在该研究中, SASF 作为高价值的双官能团自由基捕获试剂, 同时也作为磺酰氟自由基的前体. 通过 SuFEx 点击化学可以高效地将这些转化中获得的



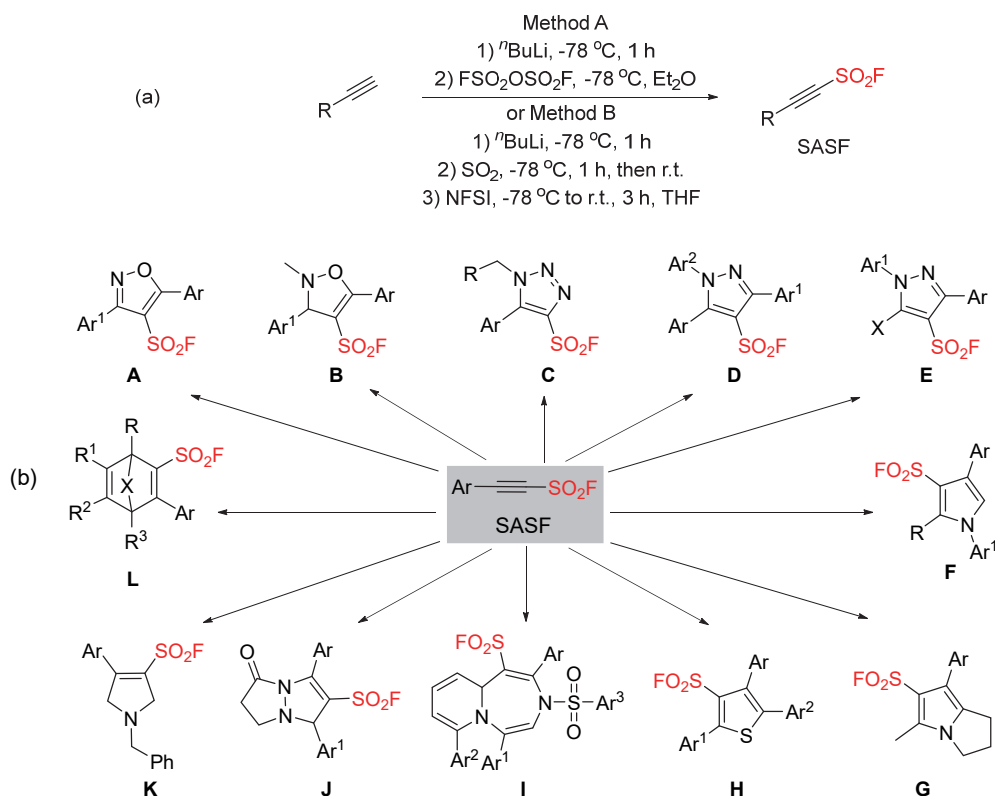
图式 15 ASF 的合成与应用

Scheme 15 Synthesis and applications of ASF



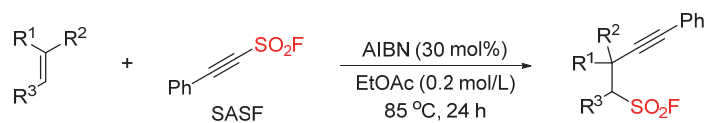
图式 16 BTESF 的合成与应用

Scheme 16 Synthesis and applications of BTESF



图式 17 SASF 的合成及其在 DOC 合成领域的应用

Scheme 17 Synthesis of SASF and its application in the field of DOC synthesis



图式 18 SASF 与烯烃的自由基加成反应

Scheme 18 Radical addition reaction of SASF with olefins

β -炔基磺酰烷烃转化为磺酸盐和磺酰胺, 从而实现其进一步多样化.

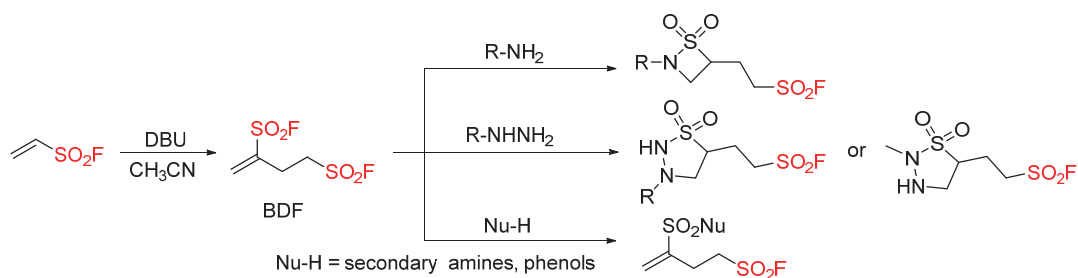
1.8 ESF 衍生物丁-3-烯-1,3-二磺酰二氟化物(BDF)的合成与应用

2020 年, 秦华利课题组^[64]设计并合成了一种多功能可选择性的 SuFEx 点击化学砌块 BDF, 它是通过 ESF 的头尾二聚反应得到. BDF 具有三个活性位点, 可选择性参与构建含有脂肪族磺酰氟官能团的四元、五元和六

元环磺酰胺(Scheme 19).

2 硫酰氟(SO_2F_2)参与的化学反应

作为另一个研究较为深入的含氟硫砌块, SO_2F_2 于 1901 年由 Moissan 首次报道^[1], 20 世纪 50 年代, 陶氏化学公司将其开发为杀虫剂(商品名: Vikane). SO_2F_2 作为一种已商业化生产的气体, 常温常压下是无色无味的, 具有扩散渗透性强、广谱杀虫、用药量省、残留量低和



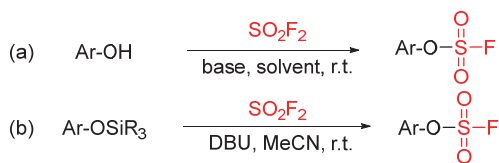
图式 19 BDF 的合成与应用

Scheme 19 Synthesis and application of BDF

毒性较低等特点, 越来越广泛地应用于货船、集装箱、仓库、建筑物、水库堤坝等的白蚁防治以及园林越冬害虫、活树蛀干性害虫的防治。自 2000 年以来, 全球 SO_2F_2 的平均年产量约为 300 万公斤, 成本约为 7 美元每公斤^[65]。随着 SO_2F_2 工业化的生产和应用, 其生理毒性及其对环境的影响也逐渐被阐明^[66]。 SO_2F_2 气体在干燥环境下加热至 400 °C 时仍是稳定的, 反应活性较弱, 但在碱性条件下会被迅速水解^[67]。

2.1 SO_2F_2 与氧亲核试剂的反应

2014 年, Sharpless 课题组^[1]在系统地总结和改进了前人工作后, 提出了新的符合点击化学概念的合成芳基氟磺酸酯的方法。在碱性条件下, 一系列的酚均能与 SO_2F_2 气体反应, 快速高效地转化为各种取代芳基氟磺酸酯化合物(Scheme 20, a)。反应结束后简单地水洗即可得到目标产物。水/二氯甲烷两相反应体系可有效地抑制除了酚羟基之外的其它亲核基团的竞争性氟磺酰化。除此之外, 芳基硅醚也能在催化量的 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)存在下, 与 SO_2F_2 气体反应生成芳基氟磺酸酯(Scheme 20, b), 其中芳基三甲硅醚能够立即转化为氟磺酸酯, 而位阻较大的叔丁基二甲硅醚则需要几小时才能反应完全。

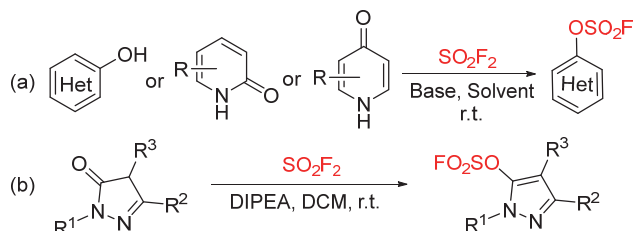


图式 20 SO_2F_2 与酚/酚醚的反应

Scheme 20 Reaction of SO_2F_2 with phenols/phenol ethers

2016 年, 天津凯莱英公司张恩选等^[68]开发了一种杂环芳基氟磺酸酯的合成方法, 以杂环酚、吡啶酮为原料, 在碱性条件下与 SO_2F_2 气体反应, 可在室温条件下

克级制备杂环芳基氟磺酸酯(Scheme 21, a)。并且这类杂环氟磺酸酯在与硼酸的 Suzuki 偶联反应中表现出优越的活性。类似地, 2019 年, 秦华利课题组^[69]以吡唑酮为原料, 在室温条件下高效地实现了氟磺酸酯化反应(Scheme 21, b)。该反应主要经历碱性条件下吡唑酮的烯醇互变, SO_2F_2 气体亲核进攻烯醇氧负离子, 生成氟磺酸酯吡唑。



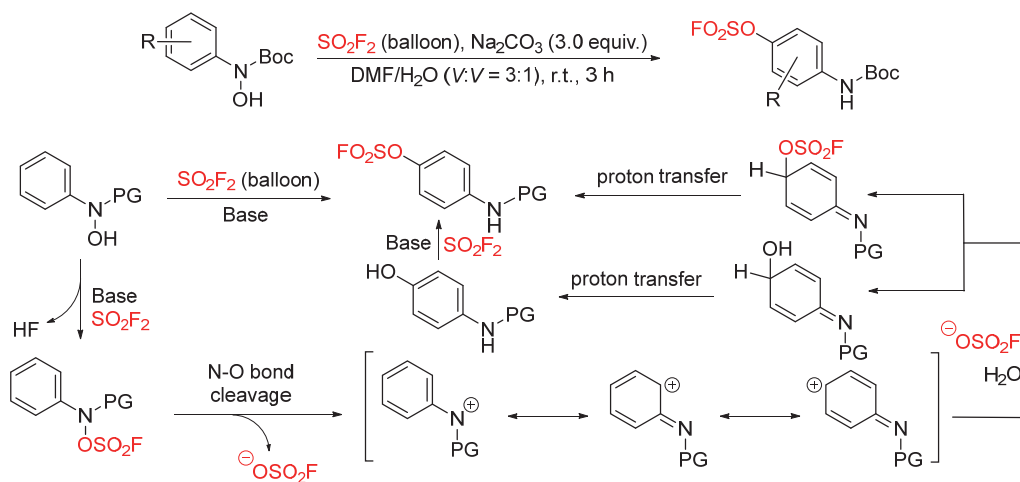
图式 21 SO_2F_2 与酮/酚的反应

Scheme 21 Reaction of SO_2F_2 with ketones/phenols

同年, 秦华利课题组^[70]使用 SO_2F_2 气体实现 *N*-芳基羟胺对位的氟磺酸酯化反应(Scheme 22)。机理研究表明该过程涉及对位选择性重排。羟胺上的羟基与 SO_2F_2 气体反应生成氟磺酸酯, 随后氟磺酸酯基团断裂形成氮正离子, 氮正离子与苯环发生电荷转移后, 在苯环对位形成碳正离子, 氟磺酸酯负离子对苯环亲核加成, 最终生成 *N*-芳基羟胺对位的氟磺酸酯化产物。

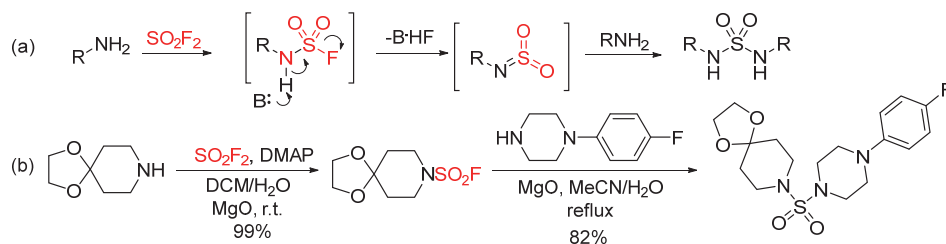
2.2 SO_2F_2 与氮亲核试剂的反应

SO_2F_2 气体除了能与氧亲核试剂反应外, 还能与胺反应生成氟磺酰胺化合物。伯胺能够迅速与 SO_2F_2 气体发生亲核取代反应得到氟磺酰胺中间体, 但磺酰胺氮上氢质子的酸性会使其进一步发生消除反应成为氮杂亚磺酰中间体^[71], 随后被另一分子胺捕获生成对称的双磺酰胺(Scheme 23, a)。仲胺在 4-二甲氨基吡啶(DMAP)或 1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷(DABCO)的活化下能够顺



图式 22 SO_2F_2 与羟胺的反应

Scheme 22 Reaction of SO_2F_2 with hydroxylamine

图式 23 SO_2F_2 与氮亲核试剂的反应Scheme 23 Reaction of SO_2F_2 with nitrogen nucleophiles

利地与 SO_2F_2 反应得到 *N*-二取代的氟磺酰胺产物 (Scheme 23, b), *N*-二取代氟磺酰胺在碱性条件下能稳定存在, 氟原子上的亲核取代反应需要加热才能发生 (Scheme 23, b). 亲核性较弱的二取代苯胺在上述条件下均不与 SO_2F_2 反应。

2.3 SO_2F_2 与碳亲核试剂的反应

2018 年, Kim 课题组^[72]运用多组分反应, 将烯炔前体、二级胺、 SO_2F_2 在一锅煮的条件下构建 2-氨基苯磺酰氟 (Scheme 24). 该反应涉及碱性条件下烯炔中间体的形成, 随后二级胺对其亲核进攻, 向苯环中引入胺基, 氨基邻位碳负离子对 SO_2F_2 亲核进攻, 最后得到一系列苯磺酰氟衍生物. 该反应条件温和, 底物适用性广泛。

2019 年, Sammis 课题组^[73]使用格氏试剂作为碳亲核试剂, 在无金属催化剂、氧化剂的条件下, 室温下与 SO_2F_2 发生亲核取代, 生成磺酰氟化合物 (Scheme 25). 该反应条件温和, 可运用于多种芳基(杂环)、烷基磺酰氟的构建。

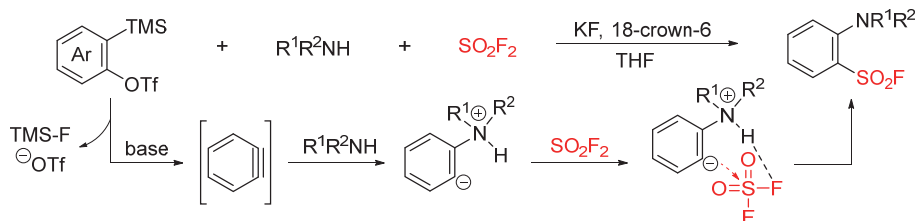
2.4 SO_2F_2 衍生物磺酰氟咪唑盐(FDIT)的合成与应用

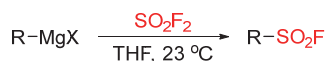
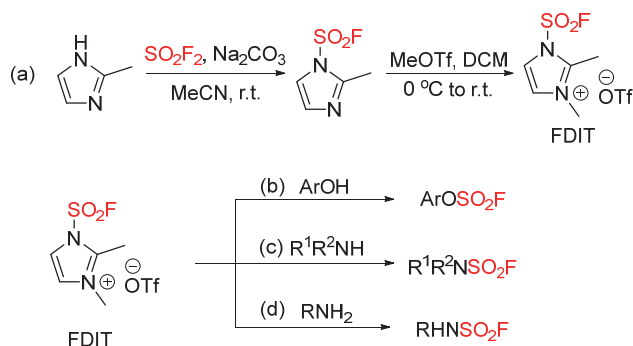
尽管 SO_2F_2 作为 SuFEx 连接剂具有理想的反应性和选择性, 但在使用时遇到了几个挑战. 首先, SO_2F_2 气体具有一定的毒性, 对于实验室的操作条件有严格要求; 其次, SO_2F_2 气体与仲胺反应缓慢, 反应条件复杂, 限制了氨基磺酰氟的底物范围; 第三, SO_2F_2 与伯胺之间的反应并不成功. 考虑到上述缺点, 开发 SO_2F_2 气体的固体或液体等价物具有很大价值. 研究表明, 磺酰氟咪唑盐对伯胺和仲胺表现出异常高的反应性, 可以生成磺酰胺. 2018 年董佳家课题组^[74]报道了一种可作为 SO_2F_2 替代物的氟磺酰咪唑盐 (Scheme 26, a). 作者以 2-甲基咪

唑为原料, 在室温下先与 SO_2F_2 气体反应, 然后被三氟甲磺酸甲酯进一步甲基化, 可大量高效地得到以固体盐形式稳定存放的 FDIT. 该反应原料廉价且易得, 实验条件温和、操作简单, 极易生产和放大, 可在实验室一次合成上百克. 与 SO_2F_2 相比, 该氟磺酰化试剂更为活泼, 除了能与酚 (Scheme 26, b) 或仲胺 (Scheme 26, c) 反应外, 还能在不加任何添加剂的条件下与伯胺反应得到一系列单取代的一级氟磺酰胺 (Scheme 26, d), 且与 SO_2F_2 对酚羟基的特异选择性不同, 该氟磺酰咪唑盐试剂在特定条件下能够选择性地与胺反应而完全不与分子中的酚羟基反应。

2.5 SO_2F_2 衍生物 1-氟磺酰氨基吡啶鎓盐(FSAP)的设计合成与应用

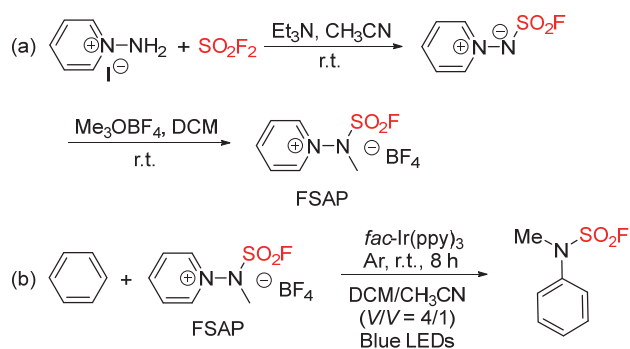
最近, 廖赛虎课题组^[75]报道了 FSAP 盐的设计和合成, 它是一种固态、在实验室条件下稳定的试剂 (Scheme 27, a). 该试剂由 1-氨基吡啶鎓与 SO_2F_2 气体反应制备, 随后再与三甲基氧鎓四氟硼酸盐反应, 即可得到白色固体. 该固体表现出良好的氧耐受性, 可以在手套箱中 (用铝箔包裹) 储存超过五个月. 它可以作为氟磺酰氨基自由基的有效光氧化还原活性前体, 并实现多种(杂)芳烃的直接自由基 C—H 氟磺酰氨基化 (Scheme 27, b). 该方法可对多种药物分子中的苯环和杂环 (如吡啶、咪唑、噻吩、苯并咪唑等) 进行 C—H 官能化, 从而合成许多以前难以用已知方法制备的磺酰氨基氟化物. 该方法具有条件温和、需要可见光、底物范围广、基团耐受性良好等特点, 使用有机光催化剂也可实现无金属污染. 此外, 作者还展示了 FSAP 在烯烃和炔烃的自由基氟磺酰氨基化反应中的进一步应用, 这些化合物可以很容易地参与各

图式 24 SO_2F_2 与烯炔前体、胺的反应Scheme 24 Reaction of SO_2F_2 with enyne precursor and amine

图式 25 SO_2F_2 与格氏试剂的反应Scheme 25 Reaction between SO_2F_2 and Grignard reagent

图式 26 FDIT 的合成及其反应性质

Scheme 26 Synthesis of FDIT and its reactive properties



图式 27 FSAP 的设计合成与应用

Scheme 27 Synthesis and application of FSAP

种自由基反应, 包括 1,2-双官能化、自由基磺酰胺化/环化串联反应、远端自由基迁移反应等. 结合水解步骤, 还可以构建出 C—H 甲基化反应, 该方法为生物活性分子中的 *N*-甲基化提供了新的合成思路. 反应机理涉及光催化下单电子转移形成氟磺酰胺自由基, 自由基对苯环的加成、质子化生成最终产物.

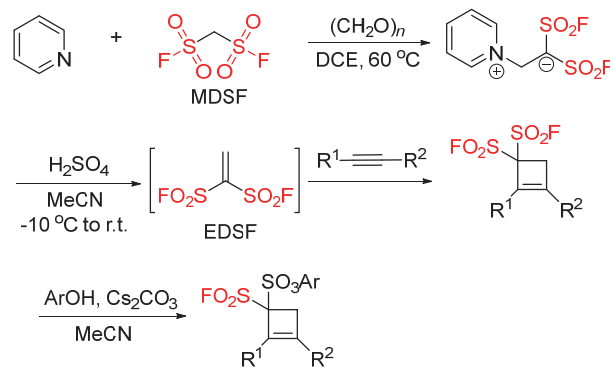
3 其他小分子硫-氟砌块的设计合成与应用

3.1 烯基磺酰氟试剂的合成与应用

3.1.1 乙烯基-1,1-双磺酰氟(EDSF)的合成与应用

2023 年, Moses 课题组基于前期开发的 α,β -不饱和 SuFEx 合成子 BESF^[53,55-56] 和 SASF^[62], 开发了 1,1-双(氟磺酰基)-2-(吡啶-1-基)乙烷-1-亚基(Scheme 28). 该试剂通过吡啶、多聚甲醛与甲基双磺酰氟(MDSF)在二氯甲烷作为溶液条件下, 60 °C 搅拌 1 h 后可过滤得到. 这是磺酰氟试剂 EDSF 的稳定前体^[76]. 这种新型的 SuFEx 试剂 EDSF 可用于与炔烃的环加成反应, 作者制

备了 26 种独特的 1,1-双磺酰氟取代的环丁烯. 这种区域选择性的点击环加成反应快速、直接且高效, 能够生成高度官能化的四元碳环. 这些碳环是许多具有生物活性的天然产物和药物活性分子中重要的结构单元. 此外, 作者还研究了单个磺酰氟基团与芳基醇之间的 SuFEx 点击化学反应, 高效率地得到新型的环丁烯骨架的磺酰氟酯产物.

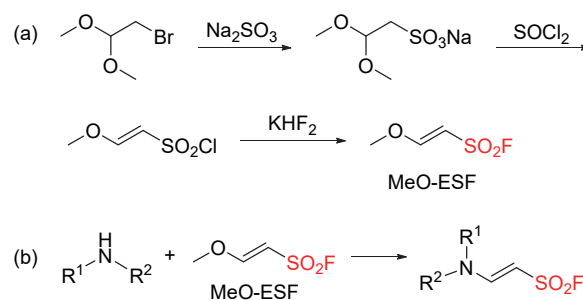


图式 28 EDSF 的合成与应用

Scheme 28 Synthesis and application of EDSF

3.1.2 2-甲氧基-1-乙烯基磺酰氟(MeO-ESF)的合成与应用

2023 年, 秦华利课题组^[77]开发了新型硫氟交换试剂 2-甲氧基-1-乙烯基磺酰氟(MeO-ESF), 该试剂以 $(CH_3O)_2CHCH_2Br$ 为原料, 通过与亚硫酸钠的磺酰化反应得到相应的磺酸钠, 随后与氯化亚砷反应得到烯基磺酰氟, 最后与氟氢化钾通过氟氯交换可制备得到 (Scheme 29, a). 作者使用 MeO-ESF 高效地实现氨基化合物的乙烯基磺酰氟化, 可对多种含有氨基结构的活性分子、药物进行乙烯基磺酰氟衍生化 (Scheme 29, b). 这种方法具有原子经济性高、底物范围广、环境友好(唯一的副产物是甲醇)、产品纯化简单以及产率高等优点.



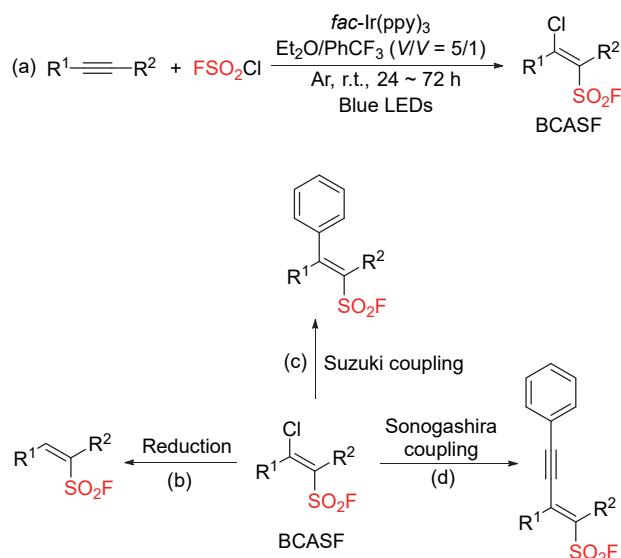
图式 29 MeO-ESF 的合成与应用

Scheme 29 Synthesis and application of MeO-ESF

3.1.3 β -氯代烯丙基磺酰氟(BCASF)的合成与应用

2020 年, 廖赛虎课题组^[78]在可见光催化下实现炔烃与 $ClSO_2F$ 的双官能团氯-磺酰氟化, 合成了一系列

BCASF (Scheme 30, a). BCASF 分子在氯位点展现出多种反应性和良好的稳定性, 同时保持磺酰氟基团不变, 包括还原(Scheme 30, b)、Suzuki 偶联(Scheme 30, c)、Sonogashira 偶联(Scheme 30, d)以及与各种氮、氧和硫亲核试剂的亲核取代. 通过使用 BCASF 作为合成中心, 可以快速、高效地制备多种结构丰富的磺酰氟, 如顺式烯丙基磺酰氟、二烯基磺酰氟和炔基磺酰氟, 这些化合物使用已知方法合成是困难的. 同时, 作者也展示了使用 BCASF 作为新的磺酰氟载体, 在肽(在缓冲溶液中)和药物上进行后期修饰的方法. 这种方法为肽和药物的合成和改性提供了新的可能性.



图式 30 BCASF 的合成与应用

Scheme 30 Synthesis and application of BCASF

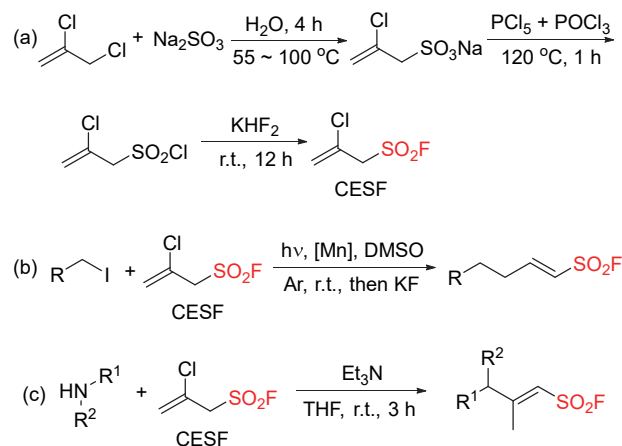
3.2 烯丙基磺酰氟试剂的合成与应用

3.2.1 2-氯-2-丙烯-1-磺酰氟(CESF)的合成与应用

2022 年, 秦华利课题组^[79]设计合成了硫氟交换试剂 2-氯-2-丙烯-1-磺酰氟(CESF). 通过 1,2-二氯丙烯与亚硫酸钠、五氯化磷、三氯氧磷、氟氢化钾的系列反应, 可克级制备 CESF (Scheme 31, a). 该试剂可与烷基碘化物在可见光催化下生成一系列多功能的 2-烷基取代的乙烯基磺酰氟(Scheme 31, b). 机理研究表明, 该反应涉及 Giese 型自由基的加成-消除过程. 随后, 该课题组继续使用该试剂, 成功实现与氨基化合物的乙烯基磺酰氟化反应^[80](Scheme 31, c).

3.2.2 2-溴-2-丙烯-1-磺酰氟(BPESF)的设计合成与应用

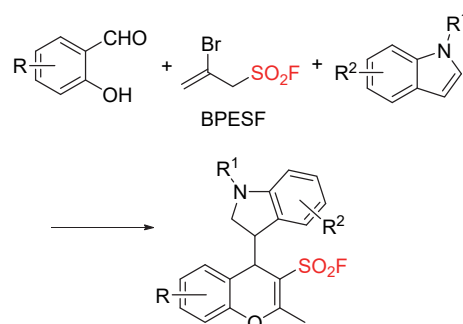
与之类似, 最近秦华利课题组^[81]设计研发出 2-溴-2-丙烯-1-磺酰氟(BPESF), 该试剂与水杨醛、吡啶通过一锅两步连续环化反应合成苯并吡喃杂环磺酰氟化合物. 该方法的特点包括温和的反应条件、广泛的底物



图式 31 CESF 的合成与应用

Scheme 31 Synthesis and application of CESF

范围和良好的官能团兼容性(Scheme 32).



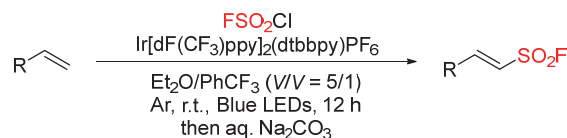
图式 32 BPESF 在环化反应中的应用

Scheme 32 Application of BPESF in cyclization reactions

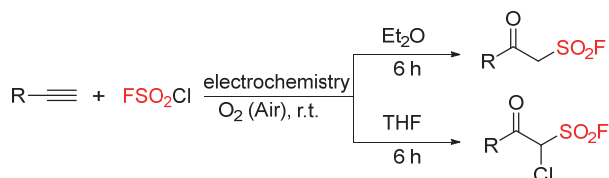
3.3 其他磺酰氟试剂的合成与应用

3.3.1 氯磺酰氟(CISO₂F)的应用

磺酰氟在许多领域都有广泛的应用. 近年来它们独特的生物活性在化学生物学和药物发现领域引起了相当大的研究兴趣. 因此, 对磺酰氟合成的新颖高效方法的需求非常高. 与广泛研究的 FSO_2^+ 型试剂相比, 使用氟磺酰基自由基($\text{FSO}_2^\bullet$)的氟磺酰化反应因自由基的难以生成和不稳定性研究较少. 2020 年, 廖赛虎课题组^[82]使用 CISO_2F 作为磺酰氟自由基来源, 在光氧化还原条件下生成的 $\text{FSO}_2^\bullet$ 对烯烃进行自由基氟磺酰化反应(Scheme 33). 该方法提供了一种新颖通用的合成烯基磺酰氟的途径, 尤其是对 ESF 交叉偶联难以合成的结构.

图式 33 CISO₂F 参与的烯基加成反应Scheme 33 Addition reaction of CISO₂F with olefins

2021 年, 该课题组^[83]进一步使用 ClSO_2F 作为磺酰氟自由基前体, 在空气作为氧化剂的条件下对炔烃进行氧氟磺酰化, 建立了一种高效合成 β -酮磺酰氟的方法 (Scheme 34). 这种电化学方法可以用相同的原料在不同溶剂中获得两种不同的产物(β -酮磺酰氟或 α -氯- β -酮磺酰氟). β -酮磺酰氟产物可以用作合成各种衍生物和杂环的有用砌块, 并且一些 β -酮磺酰氟及其衍生物对松材线虫和胶孢炭疽菌显示出显著的活性.



图式 34 ClSO_2F 参与的炔烃加成反应

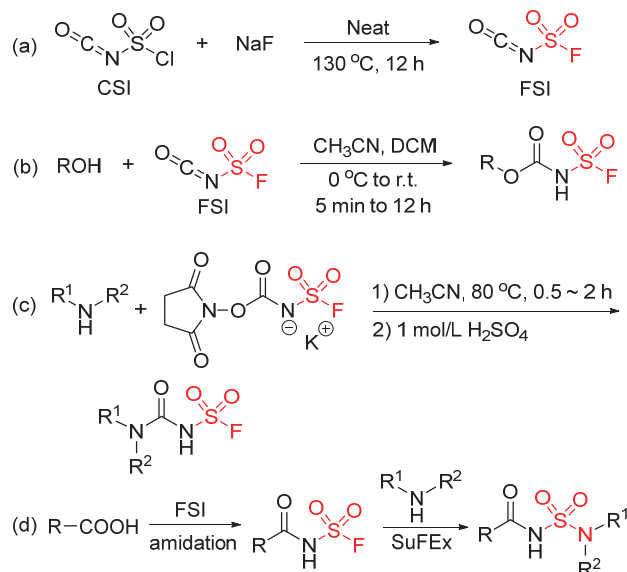
Scheme 34 Addition reaction of ClSO_2F with alkynes

3.3.2 氟代硫酰异氰酸酯(FSI)的合成与应用

2021 年, 董佳家团队^[84]开发 FSI 作为硫氟交换砌块, 该砌块被证实是一种高效的双亲电体 (Scheme 35, a). 它本身结构含有氨基, 当与醇/酚类物质反应时, 可实现醇/酚与胺的有效结合. 研究发现, 一些三级胺与异氰酸酯反应形成了两性离子. 这些两性离子是异氰酸酯二聚化或聚合的关键中间体, 并且在某些情况下, 它们还能够将氨基甲酸酯片段转移到其他亲核试剂上. Rolf 等^[85]制备了一些来自 FSI 的两性离子, 但没有研究它们的合成用途 (Scheme 35, b). 董佳家团队成功地使用这些盐实现伯胺和仲胺的氨基磺酰氟修饰 (Scheme 35, c). FSI 的开发弥补了氯代硫酰异氰酸酯(CFI)在产品稳定性方面的不足, 尤其是快速构建直接用于筛选的磺酰胺类似化学库、药物缀合、用于共价捕获蛋白质的化学探针以及磷酸模拟物等方面. 2024 年, 中山大学翁江课题组与上海交通大学董佳家和江西科技师范大学熊艳师^[86]合作, 报道了 FSI 在模块化构建化合物库领域的应用 (Scheme 35, d). FSI 作为双亲电型试剂, 可在温和条件下依次实现与羧酸和胺类砌块的酰胺化/SuFEx 顺序链接, 多数底物能接近定量地转化, 以优异的产率分别获得了 N -酰基磺酰氟 ($\text{RCONHSO}_2\text{F}$) 和 N -酰基磺酰胺 ($\text{RCONHSO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$) 类化合物.

3.3.3 1-氟磺酰基-2-芳基苯并咪唑鎓(FABI)的合成与应用

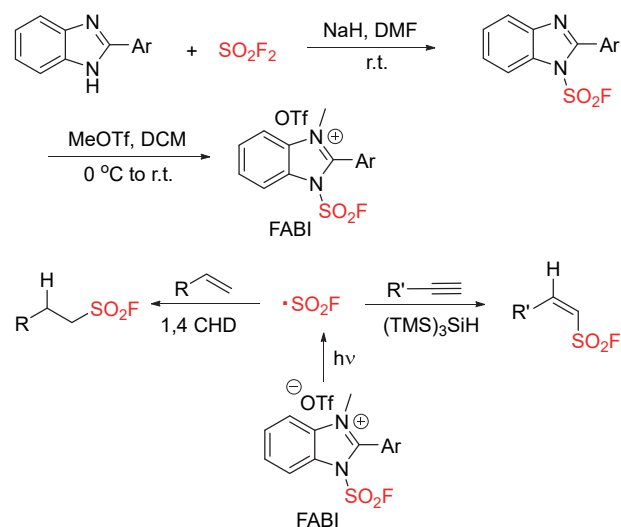
2022 年, 廖赛虎课题组^[87]首次实现了非活化烯烃的光催化自由基氢氟磺酰化反应 (Scheme 36). 通过使用 FABI 盐作为氧化还原活性的氟磺酰基自由基前体, 并结合氢原子转移过程来捕获自由基中间体实现. 该方法为合成高价值的脂肪族磺酰氟提供了一种简便的方



图式 35 FSI 的合成与应用

Scheme 35 Synthesis and application of FSI

法, 具有反应条件温和、无金属催化、起始材料易得以及优异的功能基团兼容性等特点. 此外, 该方法还进一步应用于天然产物、肽和药物的后期修饰, 显著丰富了脂肪族磺酰氟的结构多样性, 这些磺酰氟也是合成磺胺和磺酸盐等生物重要化合物的合成前体. 此外, 该光催化系统还可以进一步应用于炔烃的自由基氢氟磺酰化反应, 对 $\text{C}\equiv\text{C}$ 叁键进行反式加成反应, 以高效且方便的方式获得具有高 Z 选择性的烯基磺酰氟, 这些产物通常比其 E 构型更不稳定, 且更难用已知方法合成.

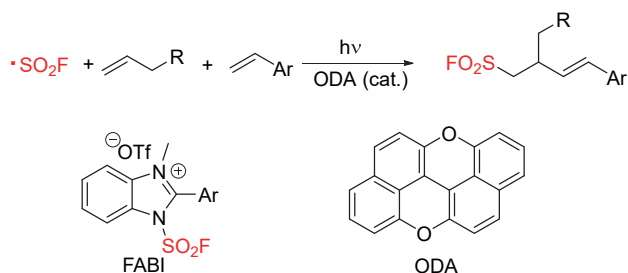


图式 36 FABI 的合成与应用

Scheme 36 Synthesis and application of FABI

2023 年, 该课题组^[88]进一步使用 FABI 作为磺酰氟自由基前体, 结合一种新颖的三组分自由基-极性交叉反应, 在光照下将两种不同烯烃与磺酰氟串联加成反应

(Scheme 37). 这一串联过程为制备多功能脂肪族磺酰氟分子提供了便捷且有效的方法. 同时, 作者还展示了产物的进一步衍生化.

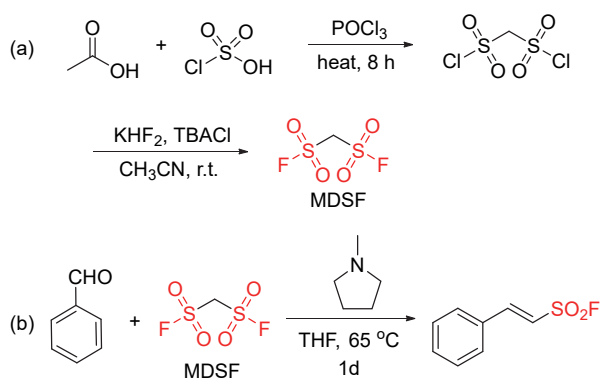


图式 37 FABI 与两分子烯烃的串联加成反应

Scheme 37 Tandem addition reaction of FABI with two molecules of olefins

3.3.4 甲基双磺酰氟(MDSF)的合成与应用

2022 年, Barbasiewicz 课题组^[89]开发 MDSF 作为醛类化合物的乙烯基磺酰氟化试剂. 通过乙酸和氯磺酸在三氯氧磷的催化下制备得到甲基双磺酰氯, 随后甲基双磺酰氯与氟氢化钾发生氟氯交换得到 MDSF (Scheme 38, a). 该试剂可将芳香醛转化为 β -芳基乙烯磺酰氟, 后者是 SuFEx 反应的有用底物. 这种反应的机制类似于 Horner-Wadsworth-Emmons 烯炔化反应, 该反应通过碳负离子加成和随后的四元环中间体的环化-裂解进行. 在没有碱存在的情况下, 富电子的醛会通过 Knoevenagel 缩合反应的路径生成不饱和的 1,1-二磺酰氟 (Scheme 38, b).



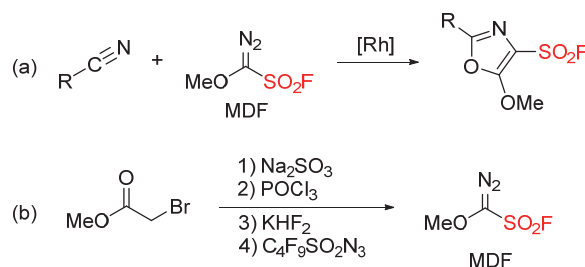
图式 38 MDSF 的合成与应用

Scheme 38 Synthesis and application of MDSF

3.3.5 甲基-2-重氮-2-(氟磺酰基)乙酸酯(MDF)的合成与应用

2020 年, 秦华利课题组^[90]开发了一种简单、高效且温和的噁唑基磺酰氟合成方法, 该方法通过 $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ 催化甲基-2-重氮-2-(氟磺酰基)乙酸酯(MDF)或其乙酯衍生物与脒的环化反应实现(Scheme 39, a). 这种实用的方法提供了一条通用且直接的途径, 用于合成一类独特

的、高度功能化的噁唑基修饰的磺酰氟“弹头”, 在药物化学、化学生物学和药物发现领域具有巨大的潜力. 该试剂 MDF 以溴乙酸甲酯为原料, 分别通过形成磺酸钠盐、磺酰氯、磺酰氟, 最后再与全氟丁基磺酰叠氮通过重氮转移合成 MDF (Scheme 39, b).

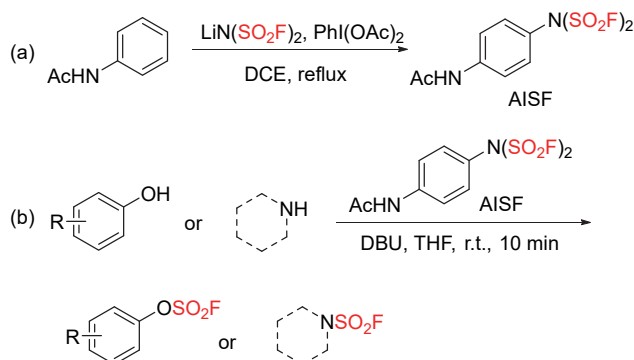


图式 39 MDF 的合成与应用

Figure 39 Synthesis and application of MDF

3.3.6 对乙酰胺基苯双氟磺酰亚胺(AISF)的合成与应用

2018 年, Ende 课题组^[91]报道了对乙酰胺基苯双氟磺酰亚胺(AISF)作为磺酰氟试剂与酚或仲胺的反应 (Scheme 40). 作者使用乙酰苯胺和双氟磺酰亚胺锂盐 (LiFSI) 为原料, 在高价碘试剂的介导下得到 AISF (Scheme 40, a). 在该报道中, AISF 可以与酚或胺高效地生成相应的氟磺酸酯或氟磺酰胺 (Scheme 40, b). 作者还考察了一锅法由酚与 AISF 生成氟磺酸酯后, 分别与苯胺、硼酸和炔烃发生的 Buchwald-Hartwig 反应、Suzuki 偶联反应和 Sonogashira 偶联反应. 在磺酰氟化试剂 AISF 制备过程中, 原料 LiFSI 和等物质的量使用的三价碘盐价格较高, 三价碘盐自身性质不稳定, 从成本和安全性的角度考虑, AISF 在广泛应用上存在一定局限性.



图式 40 AISF 的合成及其反应性质

Scheme 40 Synthesis of AISF and its reactive properties

4 结论与展望

随着“硫氟交换”化学的蓬勃发展, 磺酰氟化合物在多个前沿研究领域已经表现出重要的应用价值. 硫氟交换点击化学主要基于硫-氟键的相对稳定性、易

与亲核试剂高效构建含硫砌块以及磺酰氟基团本身的药物活性, 目前已成为新药研发、材料合成以及有机转化的一个重要手段. 本文旨在综述近年来小分子磺酰氟化试剂及其参与的化学反应. 基于磺酰氟化合物的重要性质, 作者相信继续开发高效的合成方法具有重要意义.

References

- [1] Dong, J.; Krasnova, L.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9430.
- [2] Barrow, A. S.; Smedley, C. J.; Zheng, Q.; Li, S.; Dong, J.; Moses, J. E. *Chem. Soc. Rev.* **2019**, *48*, 4731.
- [3] Fattah, T. A.; Saeed, A.; Albericio, F.; *J. Fluorine Chem.* **2018**, *87*, 213.
- [4] Zeng, D.; Deng, W.-P.; Jiang, X. *Natl. Sci. Rev.* **2023**, *10*, nwad123.
- [5] Smedley, C. J.; Homer, J. A.; Gialelis, T. L.; Barrow, A. S.; Koellin, R. A.; Moses, J. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202112375.
- [6] Lee, C.; Cook, A. J.; Elisabeth, J. E.; Friede, N. C.; Sammis, G. M.; Ball, N. D. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 6578.
- [7] Narayanan, A.; Jones, L. H. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 2650.
- [8] Jones, L. H.; Kelly, J. W. *RSC Med. Chem.* **2020**, *11*, 10.
- [9] Wang, H.; Zhou, F.; Ren, G. Zheng, Q.; Chen, H.; Gao, B.; Klivan-sky, L.; Liu, Y.; Wu, B.; Xu, Q.; Lu, J.; Sharpless, K. B.; Wu, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 11203.
- [10] Dong, J.; Sharpless, K. B.; Kwisnek, L.; Oakdale, J. S.; Fokin, V. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9466.
- [11] Coenen, H. H.; Elsinga, P. H. Iwata, R. Kilbourn, M. R.; Pillai, M. R. A.; Rajan, M. G. R.; Wagner Jr., H. N.; Zaknun, J. J. *Nucl. Med. Biol.* **2010**, *37*, 727.
- [12] Saigal, N.; Bajwa, A. K.; Faheem, S. S.; Coleman, R. A.; Pandey, S. K.; Constantinescu, C. C.; Fong, V.; Mukherjee, J. *Synapse* **2013**, *67*, 596.
- [13] Kitson, S. L.; Cuccurullo, V.; Ciarmiello, A.; Salvo, D.; Mansi, L. *Curr. Radiopharm.* **2009**, *2*, 224.
- [14] Deng, X.; Zhu, X. *ACS Omega* **2023**, *8*, 37720.
- [15] Lin, L.; Pei, G.; Cao, Z.-Y.; Liao, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2024**, *27*, e202400279.
- [16] Chinthakindi, P. K.; Arvidsson, P. I. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 3648.
- [17] Lou, T. S.-B.; Willis, M. C. *Nat. Rev. Chem.* **2022**, *6*, 146.
- [18] Zheng, Y.; Lu, W.; Ma, T.; Huang, S. *Org. Chem. Front.* **2024**, *11*, 217.
- [19] Bianchi, T. A.; Cate, L. A.; *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2031.
- [20] Talko, A.; Barbasiewicz, M. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2018**, *6*, 6693.
- [21] Wright, S. W.; Hallstrom, K. N. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1080.
- [22] Xu, R.; Xu, T.; Yang, M.; Cao, T.; Liao, S. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 3752.
- [23] Laudadio, G.; Bartolomeu, A. A.; Verwijlen, L. M. H. M.; Cao, Y.; de Oliveira, K. T.; Noël, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 11832.
- [24] Davies, A. T.; Curto, J. M.; Bagley, S. W.; Willis, M. C. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 1233.
- [25] Tribby, A. L.; Rodríguez, I.; Shariffudin, S.; Ball, N. D. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2294.
- [26] Lou, T. S. B.; Bagley, S. W.; Willis, M. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 18859.
- [27] Lo, P. K. T.; Chen, Y.; Willis, M. C. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 10668.
- [28] Hedrick, R. M. *US 2653973*, **1953**.
- [29] Krutak, J. J.; Burpitt, R. D.; Moore, W. H.; Hyatt, J. A. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3847.
- [30] Zheng, Q.; Dong, J.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 11360.
- [31] Chen, Q.; Mayer, P.; Mayr, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 12664.
- [32] White, D. A.; Baizer, M. M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 3597.
- [33] Daeniker, H. U. Druey, J. *Helv. Chim. Acta.* **1962**, *45*, 1972.
- [34] Skalenko, Y. A.; Druzenko, T. V.; Denisenko, A. V.; Samoilenko, M. V.; Dacenko, O. P.; Trofymchuk, S. A.; Grygorenko, O. O.; Tolmachev, A. A.; Mykhailiuk, P. K. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 6275.
- [35] Qin, H. L.; Zheng, Q.; Bare, G. A. L.; Wu, P.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 14155.
- [36] Chinthakindi, P. K.; Govender, K. B.; Kumar, A. S.; Kruger, H. G.; Govender, T.; Naicker, T.; Arvidsson, P. I. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 480.
- [37] Zha, G. F.; Zheng, Q.; Leng, J.; Wu, P.; Qin, H.-L.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 4849.
- [38] Zha, G. F.; Bare, G. A. L.; Leng, J.; Shang, Z.-P.; Luo, Z.; Qin, H.-L. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 3237.
- [39] Wang, S. M.; Li, C.; Leng, J.; Bukhari, S. N. A.; Qin, H.-L. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 1411.
- [40] Wang, S. M.; Moku, B.; Leng, J.; Qin, H.-L. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 4407.
- [41] Li, C.; Wang, S. M.; Qin, H.-L. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4699.
- [42] Ncube, G.; Huestis, M. P. *Organometallics*, **2018**, *38*, 76.
- [43] Lee, P. S.; Yoshikai, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1240.
- [44] Tredwell, M. J.; Gulias, M.; Bremeyer, N. G.; Johansson, C. C. C.; Collins, B. S. L.; Gaunt, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1076.
- [45] Liu, M.; Li, C. *J. Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 10806.
- [46] Murphy, S. K.; Park, J. W.; Cruz, F. A.; Dong, V. M. *Science* **2015**, *347*, 56.
- [47] von Delius, M.; Le, C. M.; Dong, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15022.
- [48] Chaplin, A. B.; Hooper, J. F.; Weller, A. S.; Willis, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4885.
- [49] Zhang, T.; Wu, L.; Li, X. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6294.
- [50] Liu, X.; Wang, Z.; Chen, Q.; He, M.-Y.; Wang, L. *Appl. Organomet. Chem.* **2018**, *32*, e4039.
- [51] Chen, X. Y.; Wu, Y.; Zhou, J.; Wang, P.; Yu, J.-Q. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1426.
- [52] Wang, P.; Verma, P.; Xia, G.; Shi, J.; Qiao, J. X.; Tao, S.; Cheng, P. T. W.; Poss, M. A.; Farmer, M. E.; Yeung, K.-S.; Yu, J.-Q. *Nature* **2017**, *551*, 489.
- [53] Leng, J.; Qin, H.-L. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 4477.
- [54] Leng, J.; Alharbi, N. S.; Qin, H.-L. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 6101.
- [55] Smedley, C. J.; Giel, M. C.; Molino, A.; Barrow, A. S.; Wilson, D. J. D.; Moses, J. E. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 6020.
- [56] Thomas, J.; Fokin, V. V. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3749.
- [57] Wu, W.-Q.; Qin, H.-L. *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 3266.
- [58] Xiong, H.; Wu, J.; Qin, H.-L. *Org. Chem. Front.* **2023**, *10*, 342.
- [59] Zhang, X.; Moku, B.; Leng, J.; Rakesh, K. P.; Qin, H.-L. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 1763.
- [60] Leng, J.; Tang, W.; Fang, W.-Y.; Zhao, C.; Qin, H.-L. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 4316.
- [61] Leng, J.; Xu, J.; Li, Y.; Wang, S.-M.; Qin, H.-L. *RSC Adv.* **2024**, *14*, 7601.
- [62] Smedley, C. J.; Li, G.; Barrow, A. S.; Gialelis, T. L.; Giel, M.-C.; Ottonello, A.; Cheng, Y.; Kitamura, S.; Wolan, D. W.; Sharpless, K. B.; Moses, J. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 12460.
- [63] Frye, N. L.; Daniliuc, C. G.; Studer, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202115593.
- [64] Li, C.; Zheng, Y.; Rakesh, K. P.; Qin, H.-L. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 8075.
- [65] Derrick, M. R.; Burgess, H. D.; Baker, M. T.; Binnie, N. E. *J. Am. Inst. Conserv.* **1990**, *29*, 77.
- [66] Andersen, M. P. S.; Blakem, D. R.; Rowland, F. S.; Hurley, M. D.; Wallington, T. J. *Environ. Sci. Technol.* **2009**, *43*, 1067.
- [67] Cady, G. E.; Misra, S. *Inorg. Chem.* **1974**, *13*, 837.
- [68] Zhang, E.; Tang, J.; Li, S.; Wu, P.; Moses, J. E.; Sharpless, K. B. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 5692.
- [69] Leng, J.; Qin, H.-L. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 5001.
- [70] Fang, W.-Y.; Zha, G.; Zhao, C.; Qin, H.-L. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 6273.
- [71] Edwards, D. R.; Wolfenden, R. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4450.

- [72] Kwon, J.; Kim, B. M. *Org. Lett.* **2018**, *21*, 428.
- [73] Lee, C.; Ball, N. D.; Sammis, G. M. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 14753.
- [74] Guo, T.; Meng, G.; Zhan, X.; Yang, Q.; Ma, T.; Xu, L.; Sharpless, K. B.; Dong, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 2605.
- [75] Wang, P.; Lin, L.; Huang, Y.; Zhang, H.; Liao, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2024**, e202405944.
- [76] Smedley, C. J.; Giel, M.-C.; Fallon, T.; Moses, J. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202303916.
- [77] Liu, M.; Tang, W.; Qin, H.-L. *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 1909.
- [78] Nie, X.; Xu, T.; Hong, Y.; Zhang, H.; Mao, C.; Liao, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 22035.
- [79] Zhang, X.; Qin, H.-L. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 9311.
- [80] Chen, L.-Y.; Rakesh, K. P.; Qin, H.-L. *Org. Chem. Front.* **2023**, *10*, 95.
- [81] Yin, C.-L.; Qin, R. Z.; Qin, H.-L. *J. Org. Chem.* **2024**, *89*, 3618.
- [82] Nie, X.; Xu, T.; Song, J.; Devaraj, A.; Zhang, B.; Chen, Y.; Liao, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 3956.
- [83] Chen, D.; Nie, X.; Feng, Q.; Zhang, Y.; Wang, Y.; Wang, Q.; Huang, L.; Huang, S.; Liao, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 27271.
- [84] Sun, S.; Gao, B.; Chen, J.; Sharpless, K. B.; Dong, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 21195.
- [85] Appel, R.; Montenarh, M.; *Chem. Ber.* **1977**, *110*, 2368.
- [86] Wang, S.-C.; Zhou, X.; Li, Y.-X.; Zhang, C.-Y.; Zhang, Z.-Y.; Xiong, Y.-S.; Lu, G.; Dong, J.; Weng, J.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2024**, e202410699.
- [87] Wang, P.; Zhang, H.; Zhao, M.; Ji, S.; Lin, L.; Yang, N.; Nie, X.; Song, J.; Liao, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202207684.
- [88] Yang, N.; Mao, C.; Zhang, H.; Wang, P.; Li, S.; Xie, L.; Liao, S. *Org. Lett.* **2023**, *25*, 4478.
- [89] Tryniszewski, M.; Basiak, D.; Barbasiewicz, M. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 4270.
- [90] Fang, W.-Y.; Wang, S.-M.; Zhang, Z.-W.; Qin, H.-L. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 8904.
- [91] Zhou, H.; Mukherjee, P.; Liu, R.; Evrard, E.; Wang, D.; Humphrey, J. M.; Butler, T. W.; Hoth, Sperry, J. B.; Sakata, S. K.; Helal, C. J.; am Ende, C. W. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 812.

(Li, L.)