

烯丙基磺盐环化反应的研究进展

王晨晓

浙江师范大学化学与材料科学学院, 浙江 金华

收稿日期: 2025年3月21日; 录用日期: 2025年4月8日; 发布日期: 2025年4月15日

摘要

烯丙基磺盐作为一类具有独特反应特性的有机硫试剂, 近年来在有机合成领域引起了广泛关注。其优异的亲电性和可调控的反应活性, 使其在含硫杂环化合物及复杂碳环骨架的构建中展现出显著优势, 在天然产物全合成、药物化学以及功能材料等领域具有重要应用价值。本文系统综述了近年来烯丙基磺盐环化反应的研究进展, 重点阐述了其反应机理、催化体系、不对称控制策略及其在有机合成中的应用。研究表明, 烯丙基磺盐在[3+3]和[4+3]环加成反应中表现出优异的反应性能, 作为一碳、二碳和三碳合成子在杂环化合物的构筑中也发挥着重要作用。然而, 其应用面临着预合成磺盐步骤限制和手性控制策略开发的挑战, 未来仍需进一步探索。

关键词

烯丙基磺盐, 环化反应, 杂环化合物

Research Advances in the Cyclization Reactions of Allylic Sulfonium Salts

Chenxiao Wang

College of Chemistry and Materials Science, Zhejiang Normal University, Jinhua Zhejiang

Received: Mar. 21st, 2025; accepted: Apr. 8th, 2025; published: Apr. 15th, 2025

Abstract

Allylic sulfonium salts, as a class of organosulfur reagents with unique reactivity, have garnered significant attention in the field of organic synthesis in recent years. Their excellent electrophilicity and tunable reactivity make them highly effective in the construction of sulfur-containing heterocycles and complex carbon frameworks, demonstrating significant advantages in the total synthesis of natural products, medicinal chemistry, and functional materials. This article systematically reviews recent advances in the cyclization reactions of allylic sulfonium salts, with a focus on reaction mecha-

nisms, catalytic systems, asymmetric control strategies, and their applications in organic synthesis. Studies have shown that allylic sulfonium salts exhibit outstanding performance in [3+3] and [4+3] cycloaddition reactions and play a crucial role as one-carbon, two-carbon, and three-carbon synthons in the construction of complex macrocyclic compounds. However, their application faces challenges such as limitations in the pre-synthesis of sulfonium salts and the development of chiral control strategies, which require further exploration in the future.

Keywords

Allylic Sulfonium Salts, Cyclization Reactions, Heterocyclic Compounds

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

早在 20 世纪初, 首个叶立德[1]就已经被发现并成功制备。然而, 在其最初被发现时, 人们并未充分认识到其潜在的应用价值。直到 1953 年 Wittig 反应[2]的发现, 硫叶立德在有机合成中的巨大潜力才得以显现(图 1)。20 世纪 60 年代, Corey 和 Franzen 将 Wittig 反应延展到了硫叶立德[3]-[5], 进一步推动了硫叶立德在有机合成领域的广泛应用。

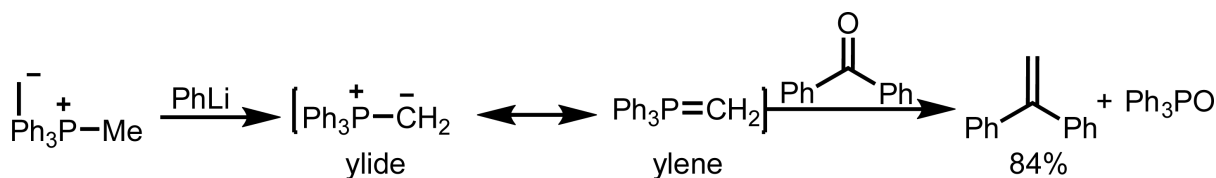


Figure 1. Discovery of the Wittig reaction

图 1. Wittig 反应的发现

烯丙基硫盐因其独特的亲电性和可调控的反应活性, 近年来在有机合成领域备受关注[6]-[8] (图 2)。作为一类重要的有机硫试剂, 其环化反应能够高效构建含硫杂环及复杂碳环骨架, 在天然产物合成、药物化学及材料科学中展现出广阔的应用前景。本文聚焦近年来烯丙基硫盐环化反应的研究进展, 从反应机理、催化体系、不对称控制及实际应用等方面进行了系统性总结。

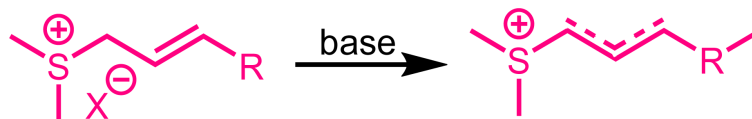


Figure 2. Allylic sulfur ylides and allylic sulfonium salts

图 2. 烯丙基硫叶立德和烯丙基硫盐

2. 烯丙基硫盐参与构建杂环化合物的研究进展

杂环化合物的构建不仅是有机化学研究的核心内容, 也是药物发现、材料科学和绿色化学等多个领域的关键基础。烯丙基硫盐作为一类重要的有机试剂, 在合成杂环化合物中扮演着至关重要的角色, 尤其在通过[3+3]、[4+3]等环加成反应生成各种杂环体系方面表现出显著的优势。此外, 烯丙基硫盐在构建杂

环化合物骨架的过程中发挥了重要作用，可以作为一碳、二碳和三碳合成子参与多种环化反应，从而高效地构建杂环结构。本文将详细探讨烯丙基磺盐在不同类型的环化反应中用于构建杂环化合物的应用。

2.1. 烯丙基磺盐参与构建六元杂环的反应

2014 年，黄课题组[9]开发了一种烯酮与磺盐的[3+3]环化/芳构化反应。这一策略具有广泛的底物适用性。芳香环上存在吸电子或给电子取代基时，各种烯酮均能很好地参与反应。此外，通过克级反应和多种合成衍生化实验，进一步证明了该方法的实用性(图 3)。

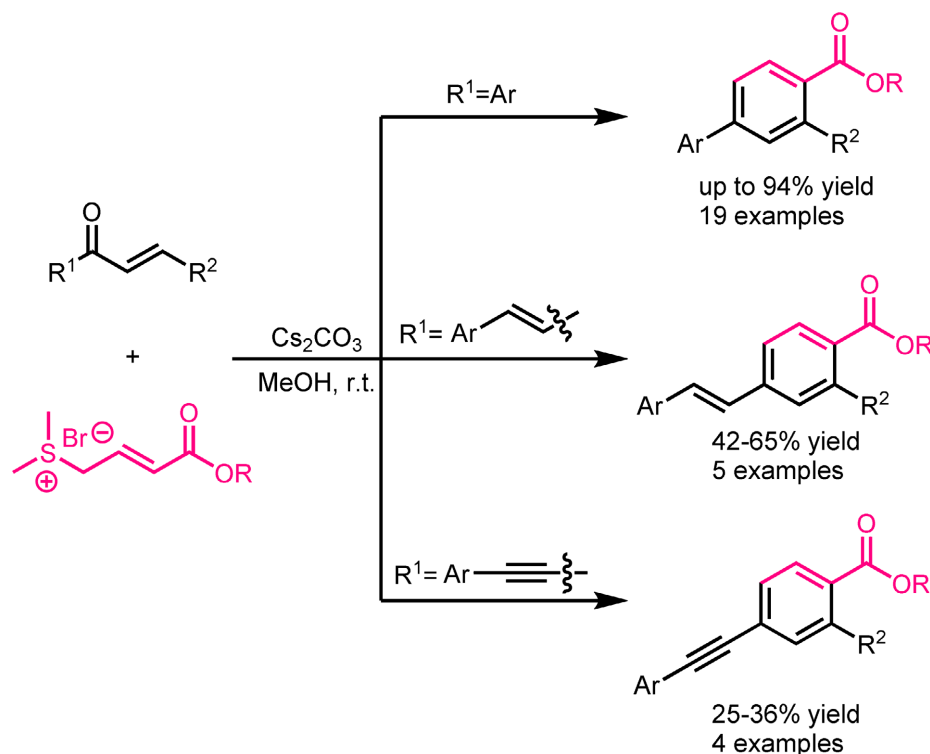


Figure 3. [3+3] cyclization/aromatization reaction of enones with sulfonium salts
图 3. 烯酮与磺盐的[3+3]环化/芳构化反应

2018 年，黄等人利用先前用于[4+3]环化反应的相同底物体系[10]，实现了一种新颖的[4+2]环化反应。通过使用有机碱 DABCO，该反应以中等到优异的产率选择性地生成了[4+2]环化产物(图 4)。

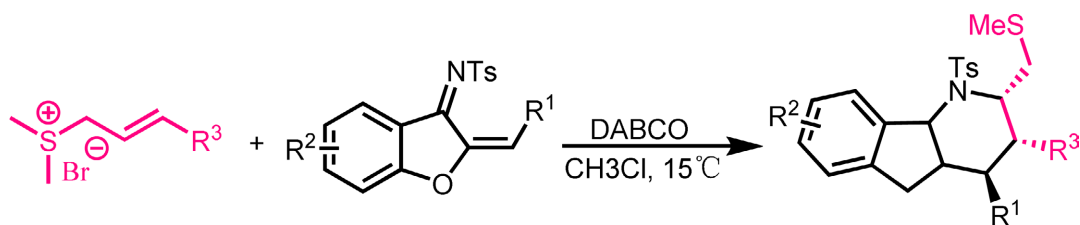


Figure 4. [4+2] cyclization reaction mediated by allylic sulfonium salts
图 4. 通过烯丙基磺盐介导的[4+2]环化反应

2018 年，孟课题组[11]报道了一种烯丙基磺盐介导的[4+2]环化策略。该反应首先通过[4+2]环化生成亚胺叶立德中间体。作者提出，这种形式的[4+2]环加成反应可能通过环丙烷化/乙烯基环丙烷重排过程进

行(图 5)。

2020 年, Reddy 课题组[12]报道了一种在炔酮存在下, 通过烯丙基磺盐介导的[3+3]环化/芳构化级联反应。多种芳基取代的炔酮在该反应中均表现出良好的耐受性。然而, 含有氰基或苯磺酰基的烯丙基磺盐在这种环化反应中表现出惰性, 这表明该方法存在一定的局限性(图 6)。

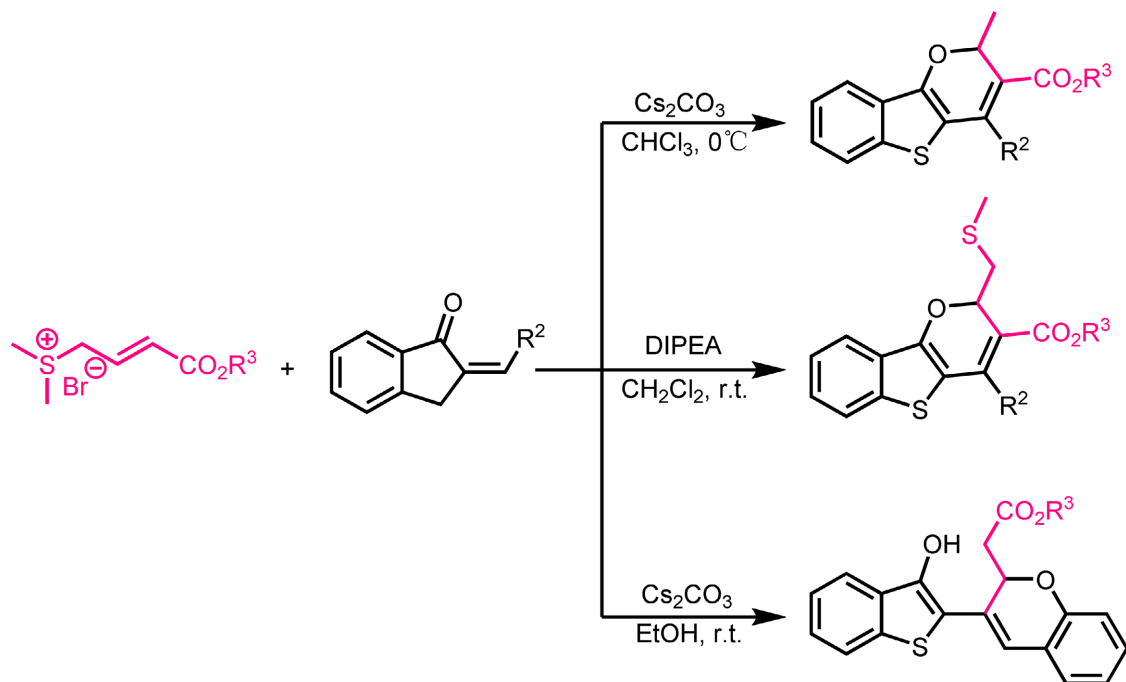


Figure 5. [4+2] cyclization reaction mediated by allylic sulfonium salts

图 5. 通过烯丙基磺盐介导的[4+2]环化反应

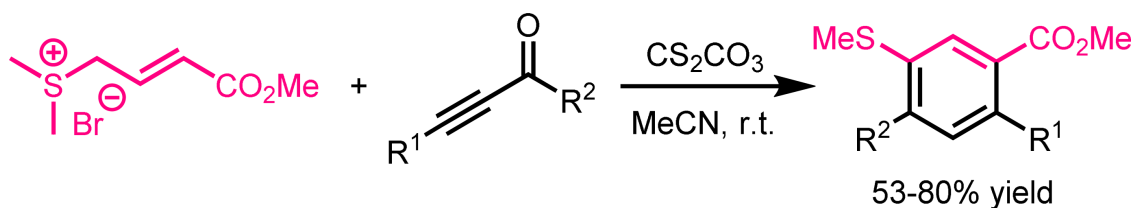


Figure 6. [3+3] cyclization/aromatization cascade reaction mediated by allylic sulfonium salts

图 6. 通过烯丙基磺盐介导的[3+3]环化/芳构化级联反应

2023 年, 周课题组[13]报道了一种新颖的金催化串联环异构化/[2+1]/重排反应。通过使用烯炔酰胺和硫叶立德作为起始原料, 能够高效且快速地合成一系列具有不同取代基的 α -吡喃酮衍生物, 反应过程中经历了环丙烷中间体([2+1]环加成)。该反应不仅拓展了烯炔酰胺的化学转化途径, 还为构建具有潜在合成应用价值及独特结构特征的 α -吡喃酮类化合物提供了一个罕见而重要的实例(图 7)。

2.2. 烯丙基磺盐参与构建七元杂环的反应

2017 年, 孟课题组[14]开发了一种在 NaH 促进下环状烯酮与烯丙基磺盐的环化反应。这项工作首次揭示了烯丙基磺盐可以作为[4+3]型环化反应中的 C_3 合成子。此外, 通过对所得产物进行多种官能团衍生化实验, 证明了这些产物在合成上的实用性(图 8)。

2018 年, 李课题组[15]报道了一种烯丙基磺盐与 N-对甲苯磺酰亚胺吡啶的氮杂-[4+3]环化反应。

在此反应中, N-对甲苯磺酰亚胺吡啶作为新型的亲电型氮杂二烯底物, 在 Cs_2CO_3 的存在下, 与基于巴豆酸酯的铊盐高效反应, 生成了一系列四氢氮杂卓并[2,3-*b*]吡啶产物, 产率普遍优异(图 9)。

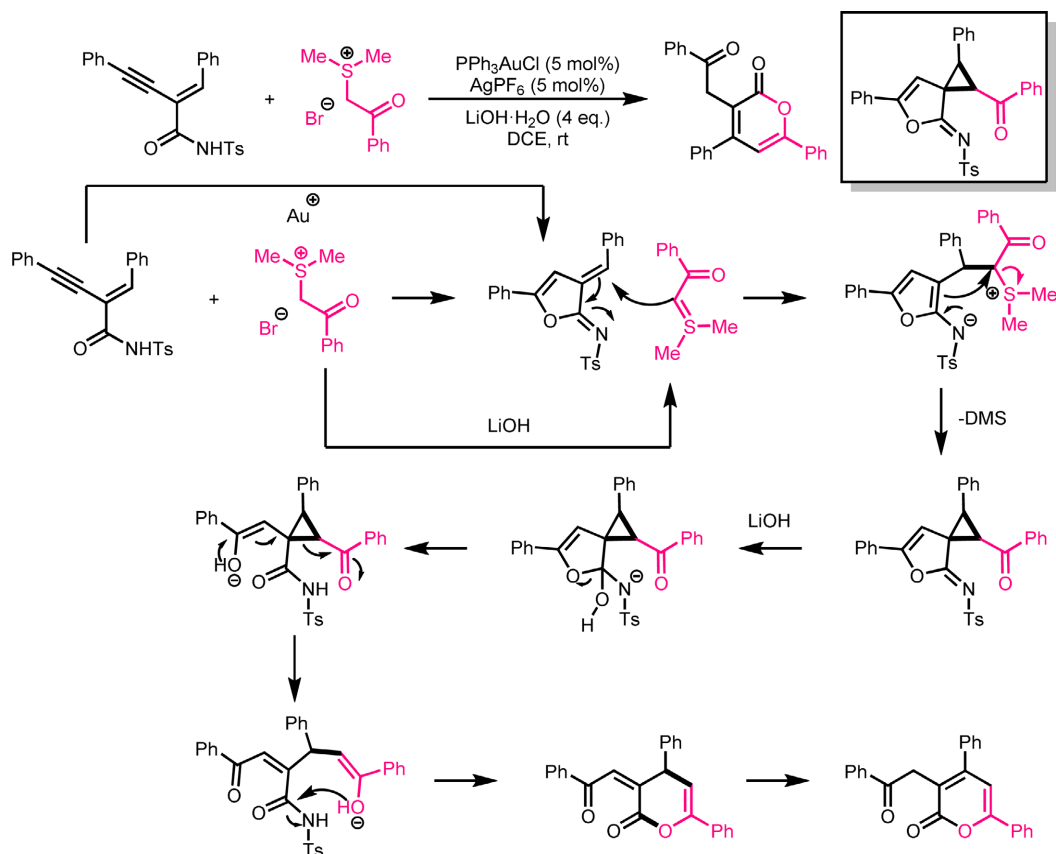


Figure 7. One-pot [2+1] cycloaddition reaction of enynamides for the construction of α -pyrone derivatives

图 7. 烯炔酰胺通过一锅法[2+1]环加成反应构建 α -吡喃酮衍生物

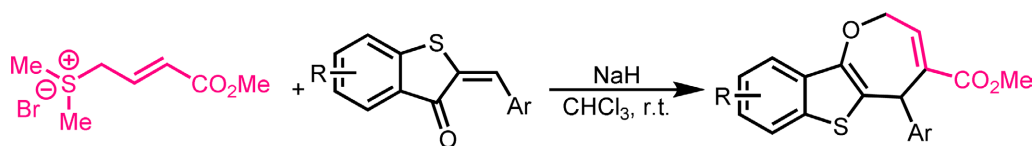


Figure 8. Cyclization reaction of cyclic enones with allylic sulfonium salts promoted by NaH

图 8. NaH 促进下环状烯酮与烯丙基铊盐的环化反应

同年, 黄课题组[10]等人报道了另一种烯丙基铊盐与环状偶氮二烯的[4+3]环化反应。在以碳酸钾作为碱的条件下, 烯丙基铊盐与环状偶氮二烯的[4+3]环化反应顺利进行, 生成了苯并呋喃稠合的七元环化合物(图 10)。

2022 年, 周课题组[16]报道了一种高效催化剂调控的环异构化/[4+3]环加成序列反应体系, 可将多种烯炔酰胺及巴豆酸酯衍生硫叶立德转化为呋喃并[2,3]二氢氮杂草与吡咯并[2,3]二氢氧杂草类化合物。该反应的可能机理为: 在金催化条件下, 烯炔酰胺首先生成氮杂二烯中间体, 随后该中间体与巴豆酯衍生的铊盐发生迈克尔加成反应。接着, 通过双键异构化和分子内 $\text{S}_{\text{N}}2$ 亲核取代反应, 最终得到目标产物。该策略的显著优势包括: 反应条件温和、原料易得、底物普适性良好, 从而为一系列新型双环取代杂环的高效合成提供了简洁途径(图 11)。

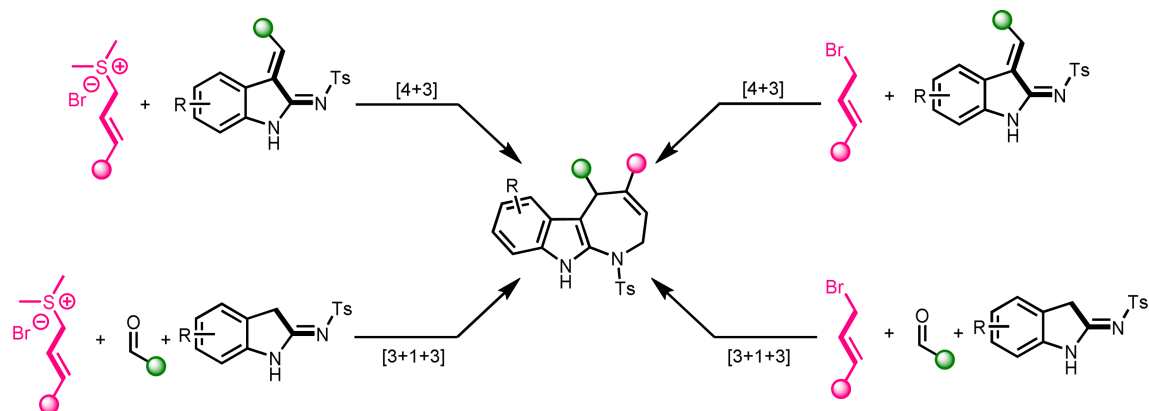


Figure 9. Aza-[4+3] cyclization reaction of allylic sulfonium salts with N-tosyliminoindolines

图 9. 烯丙基盐与 N-对甲苯磺酰亚胺吲哚啉的氮杂-[4+3]环化反应

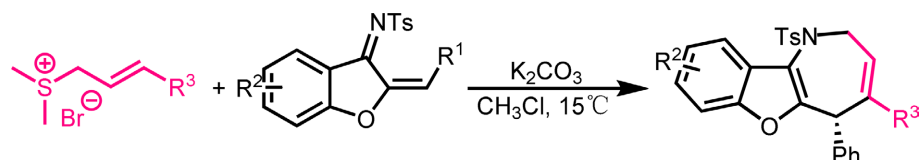


Figure 10. [4+3] cyclization reaction of allylic sulfonium salts with cyclic azadienes

图 10. 烯丙基盐与环状偶氮二烯的[4+3]环化反应

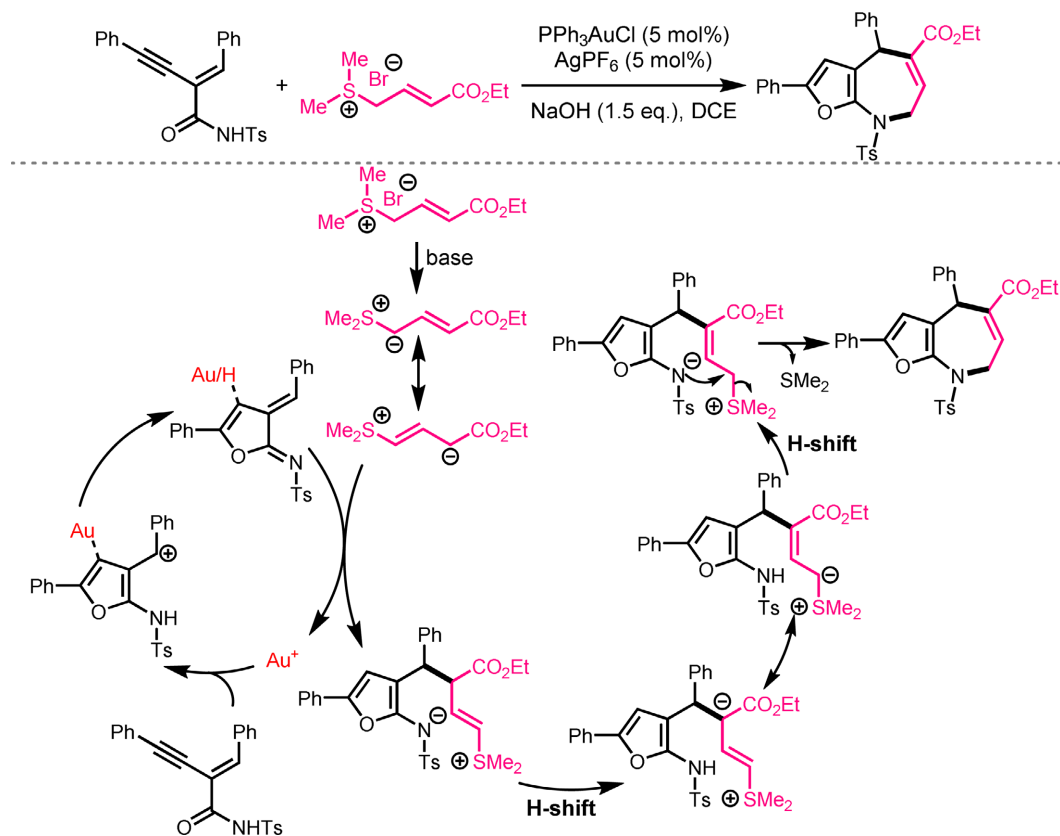


Figure 11. One-pot [4+3] reaction of enynamides for the synthesis of furan-fused seven-membered nitrogen-containing heterocycles

图 11. 烯炔酰胺参与一锅[4+3]反应合成呋喃并七元含氮杂环化合物

2.3. 烯丙基磺盐参与构建多元并环杂环的反应

2008 年, 唐课题组[17]报道了一种以巴豆酸衍生的磺盐与 α,β -不饱和酮的反应。多种烯酮, 包括查尔酮和 α,β -不饱和酮酯, 在该反应中均表现出良好的兼容性, 普遍以高产率得到双环产物。这一报道首次展示了烯丙基磺盐的远程亲核反应活性(图 12, 式 A)。2010 年, 黄课题组开发了一种用于骨架多样性合成的不对称环化方法[18]。通过简单地改变反应条件, 包括溶剂、温度和碱, 实现了烯酮与光学纯磺盐的可调控[2+1]和[3+3]/[2+1]环化反应(图 12, 式 B)。

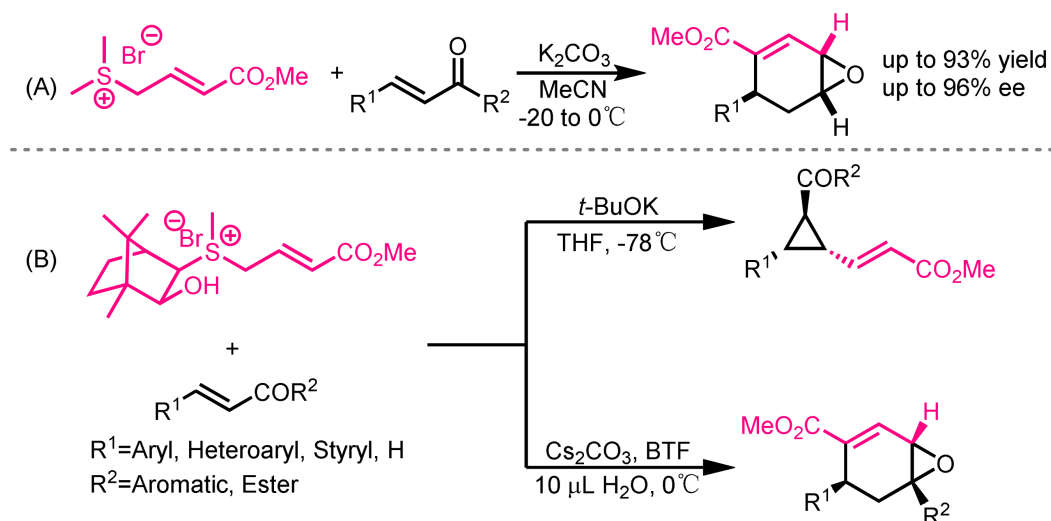


Figure 12. Work on [3+3]/[2+1] cyclization reactions by the Tang Yong research group

图 12. 唐勇课题组[3+3]/[2+1]环化反应的工作

2009 年, 张课题组[19]报道了一种独特的[3+3]和跨环[2+1]环化反应, 该反应涉及烯丙基磺盐与缺电子炔烃。在以三乙胺(Et_3N)作为碱的情况下, 该反应对多种带有烷基或芳基取代基的炔烃耐受性良好。此外, 带有各种吸电子基团(如羰基、氰基和磺酰基)的炔烃也适用于该反应(图 13)。

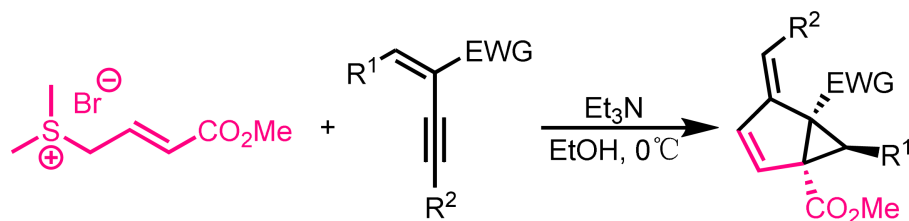


Figure 13. [3+3]/[2+1] cyclization reaction of allylic sulfonium salts with electron-deficient alkynes

图 13. 烯丙基磺盐与缺电子炔烃的[3+3]/[2+1]环化反应

2016 年, 黄课题组[20]成功地将 α,β -不饱和亚胺应用于[3+3]/[2+1]环化反应。在 Cs_2CO_3 的存在下, 糖精衍生的不饱和亚胺与烯丙基磺盐顺利发生环化反应, 以良好的产率和高非对映选择性生成三环 2-烯基氮杂环丙烷。该反应的底物适用范围广泛, 亚胺芳香环上的取代基对反应结果影响较小(图 14)。

2019 年, 王课题组[21]报道了烯丙基磺盐与溴代脞的串联[4+2]环加成/环丙烷化反应。这一方法为合成环丙烷并四氢吡啶嗪提供了一种高效途径, 其特点在于温和的反应条件和广泛的底物适用性。此外, 该方法的实用性还通过克级规模的反应得到了验证(图 15)。

2020 年, 惠课题组[22]报道了一种邻氨基- α,β -不饱和酮与烯丙基磺盐的串联[3+3]/[4+1]环化反应。该

反应对不同取代基的邻氨基- α,β -不饱和酮耐受性良好, 普遍以高产率和优异的非对映选择性得到一系列功能化产物(图 16)。

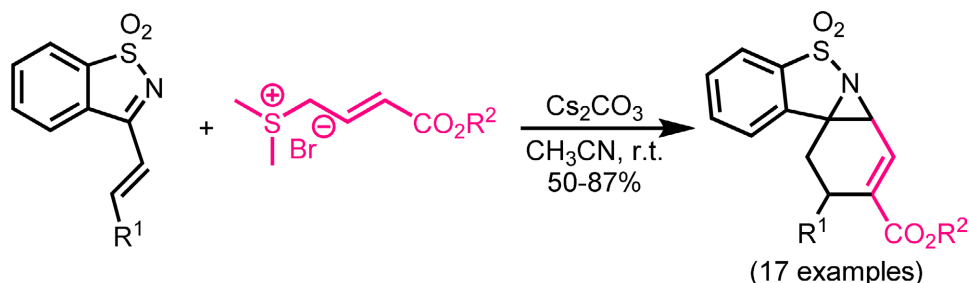


Figure 14. [3+3]/[2+1] cyclization reaction of α,β -unsaturated imines with sulfur ylides

图 14. α,β -不饱和亚胺与硫叶立德的[3+3]/[2+1]环化反应

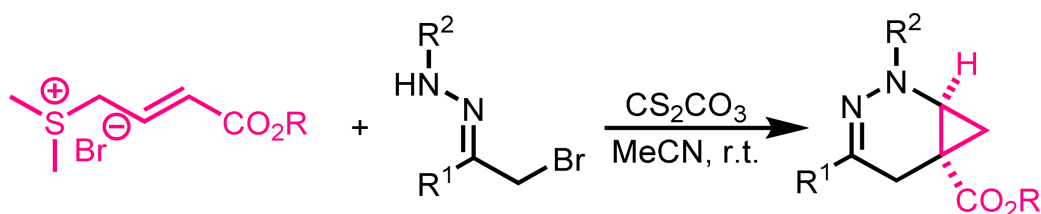


Figure 15. Tandem [4+2] cycloaddition/cyclopropanation reaction of allylic sulfonium salts with bromohydrazone

图 15. 烯丙基磺盐与溴代肼的串联[4+2]环加成/环丙烷化反应

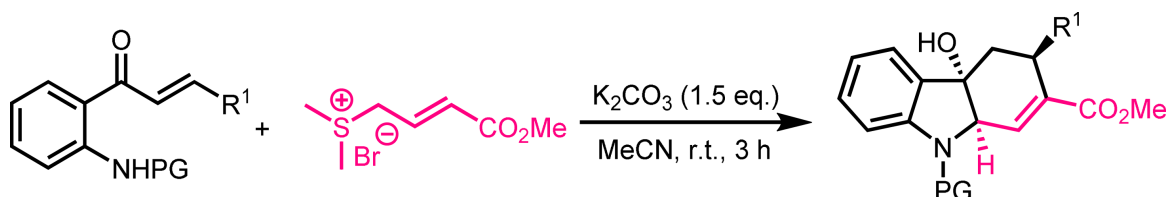


Figure 16. Tandem [3+3]/[4+1] cyclization reaction of ortho-amino- α,β -unsaturated ketones with allylic sulfonium salts

图 16. 邻氨基- α,β -不饱和酮与烯丙基磺盐的串联[3+3]/[4+1]环化反应

3. 结语

烯丙基磺盐在环化反应中展现了独特的优势, 已成为构建杂环化合物的重要工具。本文详细总结了近年来烯丙基磺盐在环化反应中的研究进展, 包括其在构建六元、七元及多并元杂环化合物中的应用。尽管在该领域已取得显著进展, 但仍面临诸多挑战。首先, 大多数反应体系需要预先合成磺盐, 限制了反应的灵活性和效率。因此, 开发能够在原位生成磺盐的硫醇催化体系尤为关键。其次, 手性硫醇催化的应用尚未得到充分探索, 而其在实现不对称合成方面具有巨大潜力, 将是未来研究的重要方向之一。此外, 进一步拓展烯丙基磺盐在其他类型的环化反应中的应用, 以及提高反应的底物普适性和官能团耐受性, 也是未来研究需要关注的重点。总之, 烯丙基磺盐在环化反应中的应用前景广阔, 未来的研究应聚焦于解决现有挑战, 开发更加高效、灵活且具有高选择性的催化体系, 以推动该领域的发展, 为有机合成化学提供更强大的工具。

参考文献

- [1] Ingold, C.K. and Jessop, J.A. (1930) XCV.—Influence of Poles and Polar Linkings on the Course Pursued by Elimination Reactions. Part IX. Isolation of a Substance Believed to Contain a Semipolar Double Linking with Participating Carbon.

- Journal of the Chemical Society*, **1930**, 713-718. <https://doi.org/10.1039/jr9300000713>
- [2] Wittig, G. and Geissler, G. (1953) Zur Reaktionsweise des Pentaphenyl-phosphors und einiger Derivate. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, **580**, 44-57. <https://doi.org/10.1002/jlac.19535800107>
 - [3] Franzen, V., Schmidt, H. and Mertz, C. (1961) Untersuchungen über Carbene, IX. Carbene aus Sulfoniumsalzen. *Chemische Berichte*, **94**, 2942-2950. <https://doi.org/10.1002/cber.19610941117>
 - [4] Franzen, V. and Driesen, H. (1963) Umsetzung von Sulfonium-Yliden mit polaren Doppelbindungen. *Chemische Berichte*, **96**, 1881-1890. <https://doi.org/10.1002/cber.19630960722>
 - [5] Corey, E.J. and Chaykovsky, M. (1965) Dimethyloxosulfonium Methylide ((CH₃)₂SOCH₂) and Dimethylsulfonium Methylide ((CH₃)₂SCH₂). Formation and Application to Organic Synthesis. *Journal of the American Chemical Society*, **87**, 1353-1364. <https://doi.org/10.1021/ja01084a034>
 - [6] Han, B., He, X., Liu, Y., He, G., Peng, C. and Li, J. (2021) Asymmetric Organocatalysis: An Enabling Technology for Medicinal Chemistry. *Chemical Society Reviews*, **50**, 1522-1586. <https://doi.org/10.1039/d0cs00196a>
 - [7] Li, Q., Zhou, L., Shen, X., Yang, K., Zhang, X., Dai, Q., *et al.* (2018) Stereoselective Construction of Halogenated Quaternary Carbon Centers by Brønsted Base Catalyzed [4+2] Cycloaddition of α -Haloaldehydes. *Angewandte Chemie International Edition*, **57**, 1913-1917. <https://doi.org/10.1002/anie.201711813>
 - [8] Zeng, R., Li, J., Zhang, X., Liu, Y., Jia, Z., Leng, H., *et al.* (2019) Diastereoselective Construction of 6,8-Dioxabicyclo[3.2.1]octane Frameworks from Vinylethylene Carbonates via Palladium-Organic Relay Catalysis. *ACS Catalysis*, **9**, 8256-8262. <https://doi.org/10.1021/acscatal.9b02598>
 - [9] Gao, F. and Huang, Y. (2014) A Sulfur Ylides-Mediated Domino Benzannulation Strategy to Construct Biaryls, Alkenylated and Alkynylated Benzene Derivatives. *Advanced Synthesis & Catalysis*, **356**, 2422-2428. <https://doi.org/10.1002/adsc.201400176>
 - [10] Chen, J., Jia, P. and Huang, Y. (2018) Divergent Domino Reactions of Sulfur Ylides: Access to Functionalized Six- and Seven-Membered Nitrogen-Heterocycles. *Organic Letters*, **20**, 6715-6718. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b02810>
 - [11] Ding, W., Zhang, Y., Yu, A., Zhang, L. and Meng, X. (2018) Substrate-Controlled Domino Reactions of Crotonate-Derived Sulfur Ylides: Synthesis of Benzothiophene Derivatives. *The Journal of Organic Chemistry*, **83**, 13821-13833. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b02152>
 - [12] Parameshwar, M., Singam, M.K.R., Nagireddy, A., Nanubolu, J.B. and Reddy, M.S. (2020) Regioselective Benzannulation of Allylic Sulfur Ylides with Ynones: A Rapid Access to Substituted Thioanisoles. *Chemical Communications*, **56**, 13457-13460. <https://doi.org/10.1039/d0cc05436d>
 - [13] Yu, J., Wang, X., Xu, M., Zhang, B., Xiong, Z., Mao, H., *et al.* (2023) Synthesis of α -Pyrones via Gold-Catalyzed Cycloisomerization/[2+1] Cycloaddition/Rearrangement of Enyne-Amides and Sulfur Ylides. *Organic Chemistry Frontiers*, **10**, 916-922. <https://doi.org/10.1039/d2qo01388f>
 - [14] Zhang, Y., Yu, A., Jia, J., Ma, S., Li, K., Wei, Y., *et al.* (2017) Nah Promoted [4+3] Annulation of Crotonate-Derived Sulfur Ylides with Thioaurones: Synthesis of 2,5-Dihydrobenzo[4,5]Thieno[3,2-b]Oxepines. *Chemical Communications*, **53**, 10672-10675. <https://doi.org/10.1039/c7cc04466f>
 - [15] Li, J., Dai, Q., Yang, K., Liu, Y., Zhang, X., Leng, H., *et al.* (2018) Construction of Azepino[2,3-b]Indole Core via Sulfur Ylide Mediated Annulations. *Organic Letters*, **20**, 7628-7632. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b03363>
 - [16] Yu, J., Xu, M., Wang, X., Zhang, B., Mao, H., Lv, X., *et al.* (2022) Catalyst-Controlled Cycloisomerization/[4+3] Cycloaddition Sequence to Construct 2,3-Furan-Fused Dihydroazepines and 2,3-Pyrrole-Fused Dihydrooxepines. *Organic Chemistry Frontiers*, **9**, 1850-1854. <https://doi.org/10.1039/d1qo01733k>
 - [17] Wang, Q., Deng, X., Zhu, B., Ye, L., Sun, X., Li, C., *et al.* (2008) Tandem Michael Addition/Ylide Epoxidation for the Synthesis of Highly Functionalized Cyclohexadiene Epoxide Derivatives. *Journal of the American Chemical Society*, **130**, 5408-5409. <https://doi.org/10.1021/ja800747m>
 - [18] Zhu, B., Zhou, R., Zheng, J., Deng, X., Sun, X., Shen, Q., *et al.* (2010) Highly Selective Ylide-Initiated Michael Addition/Cyclization Reaction for Synthesis of Cyclohexadiene Epoxide and Vinylcyclopropane Derivatives. *The Journal of Organic Chemistry*, **75**, 3454-3457. <https://doi.org/10.1021/jo100306z>
 - [19] Chen, Z. and Zhang, J. (2009) Highly Functionalized 4-Alkylidenebicyclo[3.1.0]Hex-2-Enes by Tandem Michael Addition and Annulation of Electron-Deficient Enynes. *Chemistry—An Asian Journal*, **4**, 1527-1529. <https://doi.org/10.1002/asia.200900290>
 - [20] Jia, P. and Huang, Y. (2016) Sequential Annulation Domino Reaction of Sulfur Ylides and α,β -Unsaturated Cyclic Ketimines: Synthesis of Cyclic 2-Alkenyl Aziridines. *Organic Letters*, **18**, 2475-2478. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b01045>
 - [21] Yin, W., Fang, L., Wang, Z., Gao, F., Li, Z. and Wang, Z. (2019) Synthesis of Bicyclo[4.1.0]Tetrahydropyridazines by a Sequential [4+2] and [1+2] Annulation Reaction of Azoalkenes and Crotonate-Derived Sulfur Ylides. *Organic Letters*,

- 21, 7361-7364. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b02661>
- [22] Wang, C., Zhang, J., Wang, Z. and Hui, X. (2020) Efficiently Diastereoselective Synthesis of Functionalized Hydro-Carbazoles by Base-Mediated Tandem Annulation of 1-(2-Amino-Aryl)Prop-2-En-1-Ones and Sulfur Ylide. *Organic Chemistry Frontiers*, 7, 1469-1473. <https://doi.org/10.1039/d0qo00423e>