Cu(OTf)₂ 和脯氨亚磺酰胺共同催化吲哚与 *N*-磺酰醛亚胺的 Friedel-Crafts 反应

刘海华 张东华 王夏辉 孟卫东 黄焰根*

(东华大学化学化工与生物工程学院 上海 201620)

摘要 3-取代吲哚甲胺衍生物因其多种生物活性而备受关注. 吲哚与 *N*-磺酰醛亚胺的 Friedel-Crafts 反应是制备 3-取代吲哚甲胺衍生物的主要方法, 但反应中通常会伴随大量的双吲哚甲烷化合物的生成. 应用 Cu(OTf)₂ 和脯氨亚磺酰胺共同催化吲哚与 *N*-磺酰醛亚胺的 Friedel-Crafts 反应, 可以选择性地合成 3-取代吲哚甲胺衍生物, 产率为 65%~93%. 该方法具有底物适用性好、反应条件温和、操作简单等优点.

关键词 亲电取代; 杂环化合物; 脯氨亚磺酰胺; 3-取代吲哚甲胺衍生物; Friedel-Crafts 反应

Cu(OTf)₂ and *N*-Sulfinylprolinamide Catalyzed Friedel-Crafts Reaction of Indoles with *N*-Sulfonylaldimines

Liu, Haihua Zhang, Donghua Wang, Xiahui Meng, Weidong Huang, Yangen*

(College of Chemistry, Chemical Engineering and Biotechnology, Donghua University, Shanghai 201620)

Abstract 3-Indolyl methanamine derivatives have attracted much attention due to their multiple potent bioactivities. The Friedel-Crafts reaction between indole and *N*-sulfonylaldimine is a major method for preparation of 3-indolyl methanamine derivatives, however, abundant bisindolyl methane will be formed during the reaction. 3-Indolylmethanamine derivatives were selectively synthesized in 65%~93% yields by the Friedel-Crafts amidoalkylation reaction of indoles and *N*-sulfonylaldimines utilizing Cu(OTf)₂ and *N*-sulfinylprolinamide as catalysts. This method exhibited several features such as broad substrate applicability, mild reaction condition and simple operation.

Keywords electrophilic substitution; heterocycles; *N*-sulfinylprolinamide; 3-indolyl methanamine derivatives; the Friedel-Crafts amidoalkylation

吲哚类生物碱大量存在于自然界中, 由于吲哚类生物碱骨架和官能团的多样性, 以及它们所展现的各种良好生理活性^[1], 吲哚类生物碱吸引了化学家的广泛关注. 其中 3-取代吲哚衍生物是许多生物活性化合物和天然产物的重要结构单元, 它们的选择性合成成为研究热点之一^[2]. 路易斯酸催化条件下吲哚与亚胺的 Friedel-Crafts 反应是合成 3-取代吲哚衍生物的一种最具原子经济性的方法. 目前已报道的可以催化吲哚与亚胺的 Friedel-Crafts 反应的路易斯酸主要有 Dy(OTf)₃^[3], InCl₃^[4], FeCl₃^[5], Cu(OTf)₂^[6], FeCl₃·6H₂O^[7], Bi(OTf)₃^[8], Zn(ClO₄)₂·6H₂O^[9]等, 然而反应产物 3-取代吲哚甲胺衍生物在路易斯酸存在下并不稳定, 非常容易再与一分子

吲哚反应而生成双吲哚甲烷产物(Scheme 1), 这为 3-取代吲哚甲胺衍生物的选择性合成带来挑战. Carretero 小组^[6a,6b]分别于 2006 年和 2008 年报道了利用 Cu(OTf)₂ 和消旋的 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦(BINAP)共同作用下催化 *N*-甲基吲哚与亚胺的反应, 当亚胺为 *N*-磺酰醛亚胺时, 无论如何改变其他反应件, 单吲哚产物都较少产生, 主要生成双吲哚产物. 但当亚胺换成 2-吡啶磺酰醛亚胺时, 几乎可以抑制双吲哚甲烷产物的产生, 以良好产率得到了 3-取代吲哚甲胺的衍生物(Scheme 2). 受此启发, 本文通过 Cu(OTf)₂ 和消旋的脯氨亚磺酰胺 **L** 的共同催化作用, 实现了吲哚与 *N*-磺酰醛亚胺的 Friedel-Crafts 反应, 高产率地得到了 3-取代吲哚甲胺的衍生物.

* E-mail: hyg@dhu.edu.cn

Received January 20, 2016; revised February 15, 2016; published online February 24, 2016.

Project supported by the Innovation Program of Shanghai Municipal Education Commission (No. 13ZZ047) and the Fundamental Research Funds for the Central Universities (No. 2232015D3-13).

上海市教委科研创新(No. 13ZZ047)和中央高校基本科研业务费专项资金(No. 2232015D3-13)资助项目.

图式 1 路易斯酸催化吲哚和亚胺的 Friedel-Crafts 反应

Scheme 1 Lewis acid catalyzed Friedel-Crafts reaction between indoles and imines

图式 2 吲哚和 *N*-磺酰亚胺的 Friedel-Crafts 反应以及脯氨亚磺酰胺催化的反应

Scheme 2 Friedel-Crafts reaction between indoles and imines, and reactions catalyzed by *N*-sulfinylprolinamide

双手性有机小分子催化剂脯氨亚磺酰胺 **L** 是由 Ellman 小组^[10]首次报道, 他们认为 *N*-亚磺酰胺代替脯氨酸的羟基, 可以维持一定水平的酸性并成为一个氢键给予体, 并用其实现了不对称 Aldol 反应(Scheme 2). 2014 年 Hao 小组^[11]在无溶剂条件下应用脯氨亚磺酰胺 **L** 和三氟乙酸形成的盐酸盐作为双手性有机小分子催化剂, 以高产率和优良立体选择性得到 Aldol 反应产物(Scheme 2). 同时, 应用手性有机小分子催化 3-取代吲哚甲胺衍生物的不对称合成也有较多报道. 如 Deng 小组^[12]在 2006 年用金鸡纳碱衍生的硫脲催化剂成功地实现了亚胺与吲哚的不对称 Friedel-Crafts 反应, 其中硫脲官能团作为一对氢键给予体. 2007 年 You 小组^[13]应用手性联萘磷酸酯衍生物(氢键给予体)实现了 3-吲哚甲胺衍生物的立体选择性合成. 而且 Ellman 等^[14]在 2007 年用 *N*-亚磺酰胺与其他基团产生的一个具有氢键给予体的催化剂, 成功催化硝基烷烃类化合物与亚胺的不对称 aza-Henry 反应. 因此, 我们也尝试了应用光学活性的脯氨亚磺酰胺 **L** 单独催化吲哚与亚胺的 Friedel-Crafts 反应, 但反应没有发生. 随后通过加入 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 共同催化, 在最优条件时高产率地得到了 3-吲哚甲胺衍生物, 但应用脯氨亚磺酰胺 **L** 的四种立体异构体(*R*-*S*, *S*-*S*, *R*-*R*, *S*-*R*)都未能给出具有立体选择性的产物.

1 结果与讨论

1.1 反应条件优化

首先, 以吲哚 **1a** 和亚胺 **2a** 为模板底物, 以金属铜盐和消旋脯氨亚磺酰胺 **L** 为催化剂对反应条件进行了优化(表 1). 结果表明, 只有 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 具有催化效果, 能以 93% 的产率得到产物单吲哚产物 **3a**, 而 CuI 、 CuCl 、 CuBr_2 和 $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ 均无催化效果(表 1, Entries 1, 5~8). 当不加入 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, 只有脯氨亚磺酰胺 **L** 存在时, 反应不发生(表 1, Entry 4). 因此, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 对吲哚与亚胺发生 Friedel-Crafts 反应是至关重要的. 但当仅加入 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, 而不加入脯氨亚磺酰胺 **L** 时, 反应在 3 h 时就大量地生成双吲哚甲烷产物 **4a**, 只得到了少量的 **3a**(表 1, Entry 2~3). 由此可以看出, 脯氨亚磺酰胺 **L** 的存在是高产率地合成单吲哚产物 **3a** 的关键因素. 此外, 吲哚 **1a** 和亚胺 **2a** 的物质的量比对产物的影响也是较大的, 当 **1a** : **2a** 为 5 : 1 时, 能够以 93% 的产率得到 **3a**, 而 **1a** : **2a** 为 2 : 1 或 1 : 1 时, **3a** 的产率大大降低, 并生成了较多的双吲哚甲烷产物 **4a**(表 1, Entries 1, 9~10). 此反应物投料比例对反应产物影响的结果与 2006 年 Jia 课题组^[6c]和 2007 年 You 课题组^[13]报道的结果一致, 即吲哚反应物的增加反而可以抑制双吲哚产物的生成. 其次, 溶剂筛选表明 CH_2Cl_2 是该反应的最佳溶剂

(表 1, Entries 1, 13~18). 在甲苯、CH₃CN 或 DMF 中, 反应均未能发生; 在 Et₂O 中, 虽能以较高产率得到 **3a**, 但也同时生成较多的双吲哚甲烷产物 **4a**; 而在 THF 和 CHCl₃ 中, **3a** 的产率都较低. 最后, 反应温度筛选表明, 0 °C 是最佳反应温度(表 1, Entries 1, 11~12); 温度为 -5 °C 时, 反应速率降低, 化合物 **3a** 的产率降低至 80%; 而当温度升至 10 °C 时, 反应速率大大提高, 单吲哚产物 **3a** 产生时, 伴随生成大量的双吲哚甲烷产物 **4a**. 基于以上实验结果, 确定最佳反应条件为: 15 mol% 的 **L** 和 10 mol% Cu(OTf)₂, CH₂Cl₂ 为反应溶剂, 反应温度为 0 °C.

1.2 底物的拓展

基于上述优化的反应条件, 我们对反应底物的适用范围进行了考察(表 2). 首先考察了不同磺酰基对反应的影响, 发现不管是对甲基苯磺酰亚胺或苯磺酰亚胺, 都能以优良的产率得到目标产物 **3a** (93%) 或 **3b** (92%). 接下来考察了不同 *N*-磺酰醛亚胺对反应的影响, 当 R³ 为苯基时, 该反应能得到 93% 的产率(产物 **3a**). 总体而言, 当醛亚胺的苯环上有供电子基如 4-CH₃O 或 4-Me 取代时, 产率相对较低, 产物 **3c** 和 **3d** 的产率分别为

65% 和 67%, 而且能观察到大量的双吲哚副产物; 当醛亚胺的苯环上有吸电子基如 4-Cl、4-Br、4-CF₃ 或 3-NO₂ 取代时, 产率相对较高(79%~89%, **3f**、**3g**、**3i** 和 **3j**); 当 R³ 为 1-萘基时, 产率也能达到 76% (**3k**); 而当醛亚胺的苯环上为 4-F 或 4-CN 取代时, 单吲哚产物 **3e** 或 **3h** 的产率与供电子基取代时相当, 分别为 73% 和 65%.

对吲哚底物上取代基的影响考察发现, *N*-甲基吲哚也能顺利参与反应, 以 90 % 的产率得到产物 **3l**. 当吲哚苯环上为 5-NO₂ 取代时, 反应未能发生, 原因为硝基的强吸电子性大大降低了吲哚环上的电子云密度, 使得属于亲电取代的 Friedel-Crafts 反应难以进行. 当吲哚上为 5-Cl、5-Br 或 5-CH₃O 取代时, 都能得到较好的收率(产物 **3m**~**3o**, 产率 70%~91%). 当吲哚有供电子基如 2-Me 取代时, 反应时间大大缩短, 只需 3 h, 产率优良(**3q**, 92%). 当吲哚 2 位为苯基取代时, 产率也能达到 89% (**3r**), 总体而言吲哚上的取代基为供电子取代基时更有利于该反应的进行.

1.3 机理探究

实验过程中发现, Cu(OTf)₂ 和脯氨亚磺酰胺 **L** 需先在 CH₂Cl₂ 中室温搅拌 2 h, 然后加入亚胺和吲哚底物才

表 1 反应条件优化^a

Table 1 Screening and optimization of reaction conditions

Entry	Copper salt	Indole/Imine	Solvent	<i>t</i> /°C	Time/h	Yield ^b /%	
						3a	4a
1	Cu(OTf) ₂	5 : 1	CH ₂ Cl ₂	0	12	93	5
2 ^c	Cu(OTf) ₂	5 : 1	CH ₂ Cl ₂	0	12	3	95
3 ^c	Cu(OTf) ₂	5 : 1	CH ₂ Cl ₂	0	3	5	92
4	—	5 : 1	CH ₂ Cl ₂	0	24	0	0
5	CuI	5 : 1	CH ₂ Cl ₂	0	12	0	0
6	CuCl	5 : 1	CH ₂ Cl ₂	0	12	0	0
7	CuBr ₂	5 : 1	CH ₂ Cl ₂	0	12	0	0
8	Cu(CH ₃ COO) ₂	5 : 1	CH ₂ Cl ₂	0	12	0	0
9	Cu(OTf) ₂	2 : 1	CH ₂ Cl ₂	0	12	6	35
10	Cu(OTf) ₂	1 : 1	CH ₂ Cl ₂	0	12	50	40
11	Cu(OTf) ₂	5 : 1	CH ₂ Cl ₂	-5	12	80	Trace
12	Cu(OTf) ₂	5 : 1	CH ₂ Cl ₂	10	12	56	42
13	Cu(OTf) ₂	5 : 1	Toluene	0	12	0	0
14	Cu(OTf) ₂	5 : 1	CHCl ₃	0	12	37	0
15	Cu(OTf) ₂	5 : 1	CH ₃ CN	0	12	0	0
16	Cu(OTf) ₂	5 : 1	THF	0	12	8	0
17	Cu(OTf) ₂	5 : 1	DMF	0	12	0	0
18	Cu(OTf) ₂	5 : 1	Et ₂ O	0	12	85	10

^a Reaction conditions: copper salt (10 mol%), **L** (15 mol%) in solvent (5 mL). ^b Isolated yield. ^c No catalyst **L**.

表 2 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 和脯氨亚磺酰胺共同催化吲哚与 *N*-磺酰醛亚胺的 Friedel-Crafts 反应^{a,b}
 Table 2 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ and *N*-sulfinylprolinamide catalyzed Friedel-Crafts reaction of indoles with *N*-sulfonylaldimines

^a Reaction conditions: **1** (2.5 mmol), **2** (0.5 mmol), $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (10 mol%), **L** (15 mol%) in CH_2Cl_2 (5 mL) at 0 °C. ^b Isolated yields.

能得到单吲哚甲胺产物。若将 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 和 **L** 与反应底物同时投料则只能得到双吲哚甲烷产物。结合这一现象和类似文献的报道^[6b], 我们认为该反应可能机理如 Scheme 3 所示。当仅用 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 催化反应时, 中间体 **I** 迅速地形成中间体 **III**, 进而再与一分子吲哚化合物发生 Friedel-Crafts 反应生成双吲哚甲烷化合物 **4**。当有 **L** 存在时, 其先与 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 形成络合物, 降低了中间体 **II** 向 **III** 转化的速率, 从而限制双吲哚产物的生成。需要特别指出的是, 当使用 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 和光学活性的脯氨亚磺酰胺 **L** 时, 单吲哚产物的产率虽不受影响, 但产物并不具有立体选择性。

2 结论

应用 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 和消旋的脯氨亚磺酰胺 **L** 共同催化吲哚与 *N*-磺酰醛亚胺的 Friedel-Crafts 反应, 能抑制双吲

哚产物的生成, 并高产率地得到 3-取代吲哚甲胺衍生物。与 Carretero 小组应用 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 和消旋的 BINAP 共同催化, 并使用 2-吡啶磺酰基控制双吲哚产物生成的方法比较, 本文的反应体系具有底物普适性优良、催化剂易得、反应条件温和、操作简单等优点, 为 3-取代吲哚甲胺衍生物的合成提供了一种高效、经济的方法。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

¹H NMR 和 ¹³C NMR 谱用 Bruker AM-400 (400 MHz) 型核磁共振仪测定, TMS 为内标; IR 谱用 Avatar 380 FT-IR 傅立叶变换红外光谱仪测定; HRMS 用 Finnigan MAT 8430 型质谱仪测定; 熔点由天津市国民医药设备有限公司熔点测试仪(型号 RY-1)测得, 所用温度计未经校正。所用试剂均为分析纯, 溶剂都经过严格

图式3 催化反应的可能机理
Scheme 3 Proposed reaction mechanism

除水干燥处理。

3.2 实验方法

3.2.1 部分底物和催化剂的合成

N-磺酰醛亚胺^[15,16]、*N*-甲基吡啶^[17]、*N*-叔丁基亚磺酰基脯氨酸^[10](所用到的脯氨酸和叔丁基亚磺酰胺都为消旋化合物)均按文献方法合成。

3.2.2 3,3'-双吡啶基苯基甲烷的合成

N_2 保护下,向25 mL反应管中加入 $Cu(OTf)_2$ (0.018 g, 0.5 mmol)、吡啶(0.293 g, 2.5 mmol)、对甲基苯磺酰亚胺(**2a**) (0.130 g, 0.5 mmol)、 CH_2Cl_2 (5 mL),在0 °C搅拌反应3 h,反应结束后,反应液直接用饱和食盐水(10 mL×2)洗涤,有机相用无水 Na_2SO_4 干燥。粗产物由柱层析纯化(硅胶, $V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=10:1$)得红色固体产物3,3'-双吡啶基苯基甲烷(**4a**) (0.148 g, 产率 92%~95%)。m.p. 90~92 °C (lit.^[9] 119~120 °C); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.86 (s, 2H), 7.38 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J=8.0$, 4H), 7.27 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.99 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.63 (s, 2H), 5.88 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 143.98, 136.65, 128.69, 128.19, 127.05, 126.10, 123.58, 121.88, 119.90, 119.66, 119.20, 111.01, 40.17。

3.2.3 产物**3a**~**3r**的合成

N_2 保护下,向25 mL的反应管中加入 $Cu(OTf)_2$ (0.018 g, 0.5 mmol)、**L** (0.016 g, 0.0075 mmol)、 CH_2Cl_2 (3 mL),室温下搅拌反应2 h。随后待温度降至0 °C,将吡啶类化合物**1** (2.5 mmol)和*N*-磺酰醛亚胺**2** (0.5 mmol)的 CH_2Cl_2 (2 mL)溶液用注射器注入反应管中,薄层色谱监测至**2**转化完全,通常需要3~18 h。反应液直接用饱和食盐水(10 mL×2)洗涤,有机相用无水 Na_2SO_4 干燥,粗产物由柱层析纯化(硅胶, $V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=10:1$)得到化合物**3a**~**3r**。

N-[(1*H*-吡啶-3-基)-(苯基)甲基]-4-甲基苯磺酰胺(**3a**): 白色固体, 产率 93%。m.p. 146~148 °C (lit.^[20] 146~147 °C); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 10.87 (s, 1H), 8.49 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.32~7.26 (m, 4H), 7.19~7.11 (m, 5H), 7.04 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.88 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 5.74 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 2.27 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 142.28, 142.21, 139.29, 136.82, 129.39, 128.32, 127.52, 127.07, 126.84, 125.92, 124.14, 121.66, 119.34, 118.99, 116.17, 111.88, 54.93, 21.35。

N-[(1*H*-吡啶-3-基)-(苯基)甲基]-甲基苯磺酰胺(**3b**): 白色固体, 产率 92%。m.p. 132~134 °C (lit.^[20] 130~132 °C); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 10.88 (s, 1H), 8.59 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.44 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.34~7.25 (m, 6H), 7.18~7.11 (m, 3H), 7.04 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.89 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 5.77 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 142.07, 141.95, 136.81, 132.16, 128.97, 128.32, 127.49, 127.15, 126.75, 125.90, 124.14, 121.69, 119.32, 119.01, 116.11, 111.90, 54.96。

N-[(1*H*-吡啶-3-基)-(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基苯磺酰胺(**3c**): 白色固体, 产率 65%。m.p. 135~136 °C (lit.^[20] 147~148 °C); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 10.86 (s, 1H), 8.41 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.13 (t, $J=7.0$ Hz, 4H), 7.03 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.88 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.71 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 5.68 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.28 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 158.46, 142.18, 139.36, 136.87, 134.18, 129.36, 128.72, 129.36, 128.72, 125.92, 124.01, 121.62, 119.43, 118.93, 116.44, 113.69, 111.86, 55.47, 54.50, 21.34。

N-[(1*H*-吡啶-3-基)-(4-甲基苯基)甲基]-4-甲基苯磺

酰胺(**3d**): 白色固体, 产率 67%. m.p. 166~167 °C (lit.^[20] 171~172 °C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.86 (s, 1H), 8.42 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J=7.6$ Hz, 4H), 7.03 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 6.87 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.69 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 142.23, 139.35, 139.22, 136.85, 136.13, 129.36, 128.85, 127.49, 126.84, 125.93, 124.08, 121.61, 119.38, 116.26, 111.86, 54.75, 21.34, 21.08.

N-[(1*H*-吡啶-3-基)-(4-氟苯基)甲基]-4-甲基苯磺酰胺(**3e**): 白色固体, 产率 73%. mp. 147~149 °C (lit.^[20] 148~149 °C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.91 (s, 1H), 8.51 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.34~7.26 (m, 4H), 7.14 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.06 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.97 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.90 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 5.76 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 162.65, 160.24, 142.38, 139.19, 138.27, 136.88, 129.52, 129.44, 129.41, 126.88, 125.86, 124.16, 121.75, 119.36, 119.05, 116.03, 115.09, 114.88, 111.93, 54.30, 21.33.

N-[(1*H*-吡啶-3-基)-(4-氯苯基)甲基]-4-甲基苯磺酰胺(**3f**): 白色固体, 产率 83%. m.p. 189~191 °C (lit.^[20] 191~192 °C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.91 (s, 1H), 8.52 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.33~7.30 (m, 2H), 7.27 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.05 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.91 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.74 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 142.48, 141.05, 139.08, 136.88, 131.73, 129.46, 128.27, 126.92, 125.83, 124.24, 121.80, 119.32, 119.10, 115.65, 111.96, 54.35, 21.36.

N-[(1*H*-吡啶-3-基)-(4-溴苯基)甲基]-4-甲基苯磺酰胺(**3g**): 白色固体, 产率 89%. m.p. 189~190 °C (lit.^[20] 196~197 °C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.92 (s, 1H), 8.51 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.32 (dd, $J=5.9, 13.6$ Hz, 4H), 7.20 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.05 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.90 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.72 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 142.49, 141.43, 139.04, 136.86, 131.18, 129.81, 129.45, 126.90, 125.81, 124.23, 121.79, 120.24, 119.30, 119.09, 115.54, 111.95, 54.40, 21.38.

N-[(1*H*-吡啶-3-基)-(4-氰基苯基)甲基]-4-甲基苯磺酰胺(**3h**)^[24]: 白色固体, 产率 65%. m.p. 208~210 °C;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.97 (s, 1H), 8.62 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.48 (t, $J=8.7$ Hz, 4H), 7.33 (t, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.06 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.92 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.83 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 147.59, 142.64, 138.84, 136.82, 132.37, 129.52, 128.54, 126.94, 125.75, 124.3, 121.91, 119.29, 119.22, 115.00, 112.02, 109.82, 54.57, 21.33.

N-[(1*H*-吡啶-3-基)-(4-三氟甲基苯基)甲基]-4-甲基苯磺酰胺(**3i**): 白色固体, 产率 87%. m.p. 176~177 °C (lit.^[20] 178~180 °C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.96 (s, 1H), 8.60 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.50~7.45 (m, 6H), 7.37 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J=8.0, 15.4$ Hz, 3H), 6.94 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.82 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 2.26 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 146.47, 142.44, 138.85, 136.84, 129.40, 128.35, 126.92, 125.81, 125.22, 125.18, 124.33, 121.88, 119.25, 119.19, 115.20, 112.01, 54.60, 21.21.

N-[(1*H*-吡啶-3-基)-(3-硝基苯基)甲基]-4-甲基苯磺酰胺(**3j**): 白色固体, 产率 79%. m.p. 203~205 °C (lit.^[20] 189~190 °C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.99 (s, 1H), 8.68 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.99 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.74 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.49~7.45 (m, 3H), 7.41 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.10~7.06 (m, 3H), 6.95 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.93 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 147.99, 143.99, 142.55, 138.85, 136.91, 134.45, 129.88, 129.45, 126.90, 125.79, 124.54, 122.22, 122.07, 121.97, 119.29, 119.27, 115.16, 112.04, 54.27, 21.24.

N-[(1*H*-吡啶-3-基)-(1-萘基)甲基]-4-甲基苯磺酰胺(**3k**): 白色固体. 产率 76%. m.p. 190~192 °C (lit.^[20] 190~191 °C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.83 (s, 1H), 8.58 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.47~7.35 (m, 5H), 7.29 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J=8.0, 17.4$ Hz, 3H), 6.87 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.52 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 142.34, 139.15, 137.48, 136.77, 133.66, 130.61, 129.33, 128.95, 127.78, 126.76, 126.49, 126.04, 125.83, 125.54, 125.22, 125.03, 123.54, 121.70, 119.12, 118.96, 115.35, 111.96, 51.08, 21.33.

N-[(1-甲基-吡啶-3-基)-(苯基)甲基]-4-甲基苯磺酰

胺(**3l**): 白色固体, 产率 90%. m.p. 166~168 °C (lit.^[6b] 169~171 °C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.47 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.46 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.32 (d, *J*=10.1 Hz, 2H), 7.27 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.19~7.08 (m, 6H), 6.92 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.73 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 142.34, 141.94, 139.17, 137.24, 129.32, 128.55, 128.40, 127.55, 126.89, 126.26, 121.83, 119.55, 119.16, 115.30, 110.09, 54.78, 32.74, 21.37.

N-(5-氯-1*H*-吡咯-3-基)-(苯基)甲基]-4-甲基苯磺酰胺(**3m**): 白色固体, 产率 70%. m.p. 190~192 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11.08 (s, 1H), 8.51 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.51 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.30 (t, *J*=7.7 Hz, 3H), 7.23~7.13 (m, 6H), 7.03 (d, *J*=10.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.71 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 142.47, 142.00, 139.06, 135.29, 129.46, 128.42, 127.48, 127.22, 126.96, 126.84, 126.22, 123.75, 121.63, 118.57, 115.95, 113.46, 54.46, 21.42; IR (KBr) ν : 3408.65, 2923.00, 1456.35, 1417.13, 1322.70, 1148.42, 1092.95, 1039.54, 941.81, 805.81, 696.35 cm⁻¹; HRMS (ESI⁺) calcd for C₂₂H₂₃O₂N₃ClS ([M+NH₄]⁺): 428.1194, found 428.1194.

N-(5-溴-1*H*-吡咯-3-基)-(苯基)甲基]-4-甲基苯磺酰胺(**3n**): 白色固体, 产率 83%. m.p. 196~197 °C (lit.^[2p] 184~185 °C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11.08 (s, 1H), 8.50 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.27 (t, *J*=8.2 Hz, 3H), 7.23~7.12 (m, 5H), 6.80 (s, 1H), 5.70 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 142.42, 141.98, 139.03, 135.50, 129.74, 129.44, 128.39, 127.64, 127.46, 127.19, 126.80, 126.05, 124.13, 121.58, 115.83, 113.90, 111.76, 54.42, 21.43.

N-(5-甲氧基-1*H*-吡咯-3-基)-(苯基)甲基]-4-甲基苯磺酰胺(**3o**): 白色固体, 产率 91%. m.p. 142~143 °C^[2p]; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.72 (s, 1H), 8.47 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.28 (d, *J*=6.9 Hz, 2H), 7.21~7.11 (m, 6H), 6.82 (s, 1H), 6.67~6.71 (m, 2H), 5.70 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 153.39, 142.30, 142.25, 139.32, 131.93, 129.37, 128.29, 127.49, 127.02, 126.78, 126.27, 124.84, 115.77, 112.48, 111.63, 101.44, 55.72, 54.86, 21.33.

N-(2-甲基-1*H*-吡咯-3-基)-(苯基)甲基]-4-甲基苯磺酰胺(**3p**): 白色固体, 产率 92%. m.p. 145~146 °C (lit.^[2r] 147~148 °C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ:

10.74 (s, 1H), 8.36 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.49 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.29 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.21 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.16~7.09 (m, 5H), 6.89 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.73 (t, *J*=7.82 Hz, 1H), 5.68 (d, *J*=7.1 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 142.37, 142.27, 138.96, 135.55, 133.25, 129.25, 128.26, 127.19, 126.84, 126.75, 126.66, 120.45, 119.14, 118.57, 110.76, 110.68, 53.55, 21.38, 11.73.

N-(2-苯基-1*H*-吡咯-3-基)-(苯基)甲基]-4-甲基苯磺酰胺(**3q**): 白色固体, 产率 89%. m.p. 184~186 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11.19 (s, 1H), 8.49 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.50~7.41 (m, 4H), 7.32~7.17 (m, 10H), 7.01 (dd, *J*=8.0, 11.6 Hz, 3H), 6.83 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 5.84 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 142.19, 142.17, 138.39, 136.68, 136.16, 132.19, 129.04, 128.77, 128.53, 128.40, 127.38, 127.21, 126.52, 126.45, 121.84, 121.05, 119.13, 111.51, 111.02, 54.03, 21.42; IR (KBr) ν : 3413.81, 3053.56, 1491.51, 1451.67, 1406.13, 1320.07, 1155.18, 1089.36, 1038.42, 933.30, 814.39, 741.94, 674.63 cm⁻¹; HRMS (ESI⁺) calcd for C₂₈H₂₈O₂N₃S ([M+NH₄]⁺): 470.1897, found 470.1890.

辅助材料(Supporting Information) 文章中所涉及化合物的 ¹H NMR 和 ¹³C NMR 谱图数据以及部分化合物的 HRMS 数据. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] (a) Zhang, H. C.; Ye, H.; Moretto, A. F.; Brumfield, K. K.; Maryanoff, B. E. *Org. Lett.* **2000**, 2, 89.
(b) Faul, M. M.; Winneroski, L. L.; Krumrich, C. A. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6053.
(c) Bennisar, M. L.; Vidal, B.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3597.
(d) Paulvannan, K.; Hale, R.; Mesis, R.; Chen, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 203.
- [2] (a) Kurosato, F.; Ishikawa, T.; Yamada, Y.; Hanamoto, T. *Synlett* **2015**, 1827.
(b) Reddy, T.; VijayaAnand, R. *Org. Lett.* **2015**, 17, 3390.
(c) Loach, R. P.; Fenton, O. S.; Amaike, K.; Siegel, D. S.; Ozkal, E.; Movassaghi, M. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 11254.
(d) Armstrong, E. L.; Grover, H. K.; Kerr, M. A. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 10534.
(e) You, S. L. *Synlett* **2010**, 1289.
(f) Ramesh, C.; Kavala, V.; Kuo, C. W.; Rama, R. B.; Yao, C. F. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3796.
(g) Bandini, M.; Eichholzer, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 9608.
(h) Shirakawa, S.; Kobayashi, S. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4939.
(i) Furstner, A.; Radkowski, K.; Peters, H. *Angew. Chem., Int. Ed.*

- 2005, 44, 2777.
- (j) Baran, P. S.; Richter, J. M.; Lin, D. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 609.
- (k) Zhan, Z. P.; Yang, R. F.; Lang, K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3859.
- (l) Auria, M. *Tetrahedron.* **1991**, 47, 9225.
- (m) Chen, Y. C.; Xie, Z. F. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, 32, 462 (in Chinese).
- (陈永诚, 解正峰, 有机化学, **2012**, 32, 462.)
- (o) Wu, K.; Jiang, Y. J.; Fan, Y. S.; Sha, D.; Zhang, S. Q. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 474.
- (p) Chen, L. Y.; He, H.; Chan, W. H.; Lee, A. W. M. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 7141.
- (q) Kumari, P.; Bera, P. K. *Catal. Sci. Technol.* **2014**, 4, 563.
- (r) Xu, F. X.; Huang, D.; Han, C.; Shen, W.; Lin, X. F.; Wang, Y. G. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 8677.
- (s) Zhan, Z.; Zhang, G.; Cheng, X.; Lu, G.; Zheng, Y.; Hai, L.; Wu, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, 35, 2559 (in Chinese).
- (展震, 张国尧, 程旭, 吕光辉, 郑阳, 海俐, 吴勇, 有机化学, **2015**, 35, 2559.)
- [3] (a) Xie, W. H. *Synlett.* **1999**, 498.
- (b) Mi, X. L.; Luo, S. Z.; He, J. Q.; Cheng, J. P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4567.
- [4] Babu, G.; Sridhar, N.; Perumal, P. T. *Synth. Commun.* **2000**, 30, 1609.
- [5] Xia, M.; Wang, S. H.; Yuan, W. B. *Synth. Commun.* **2004**, 34, 3175.
- [6] (a) Esquivias, J.; Arrayás, R. G.; Carretero, J. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 629.
- (b) Arrayás, R. G.; Carretero, J. C. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6401.
- (c) Jia, Y. X.; Xie, J. H.; Duan, H. F.; Wang, L. X.; Zhou, Q. L. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1621.
- [7] Thirupathi, P.; Kim, S. S. *J. Org. Chem.* **2010**, 73, 5240.
- [8] Jaratjaroonphong, J.; Tuengpanya, S.; Ruengsangtongkul, S. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 559.
- [9] Hui, Y. H.; Chen, Y. C.; Gong, H. W.; Xie, Z. F. *Chin. Chem. Lett.* **2014**, 25, 163.
- [10] Robak, M. T.; Herbage, M. A.; Ellman, J. A. *Tetrahedron* **2011**, 67, 4412.
- [11] Wan, W.; Gao, W.; Hao, J. *RSC Adv.* **2014**, 4, 26563.
- [12] Wang, Y. Q.; Song, J.; Hong, R.; Li, H. M.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8156.
- [13] Kang, Q.; Zhao, Z. A.; You, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1484.
- [14] (a) Robak, M. T.; Trincado, M.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 15110.
- (b) Kimmel, K. L.; Robak, M. T.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 8754.
- [15] Morales, S.; Guijarro, F. G.; Cid, M. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 1082.
- [16] Love, B. E.; Raje, P. S.; Williams, T. C. *Synlett* **1994**, 493.
- [17] Xu, X. H.; Liu, G. K.; Azuma, A.; Tokunaga, E.; Shibata, N. *Org. Lett.* **2011**, 13, 4854.

(Li, L.; Fan, Y.)