铜促进 8-氨基喹啉导向的芳基酰胺的二甲硫基化反应

郭圆圆^a 刘振伟^a 朱明祥^a 李琳琳^a 李敬亚^b
 邹大鹏^{*,a} 吴豫生^{*,b} 吴养洁^{*,a}
 (^a 郑州大学化学与分子工程学院 郑州 450052)
 (^b 郑州泰基鸿诺医药股份有限公司 郑州 450052)

摘要 报道了利用廉价易得的二甲基亚砷作为甲硫基源, 实现 8-氨基喹啉导向的芳基酰胺的二甲硫基化反应. 利用 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 作为促进剂, 以中等到较好的收率高效地合成了一系列含有二甲硫基的芳酰胺衍生物. 此外, 该反应体系具有反应条件温和、不需要外加其它氧化剂的特点.

关键词 二甲硫基化; 二甲基亚砷; 8-氨基喹啉; Cu 促进

Copper-Promoted Dimethylthiolation of Benzamides under Assistance of 8-Aminoquinoline Group

Guo, Yuanyuan^a Liu, Zhenwei^a Zhu, Mingxiang^a Li, Linlin^a Li, Jingya^b
 Zou, Dapeng^{*,a} Wu, Yusheng^{*,b} Wu, Yangjie^{*,a}
 (^a College of Chemistry and Molecular Engineering, Zhengzhou University, Zhengzhou 450052)
 (^b Tetranov Biopharm, LLC, Zhengzhou 450052)

Abstract Cu(II)-promoted dimethylthiolation of $\text{C}(\text{sp}^2)\text{—H}$ bonds using DMSO as the methylthiolation source with the assistance of an 8-aminoquinoline directing group have been developed. A number of dimethylthiolated benzamides were efficiently synthesized using $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ as a promoter in moderate to good yields. In addition, this reaction system features facile conditions and no other oxidant additive was required.

Keywords Dimethylthiolation; DMSO; 8-Aminoquinoline; Copper-promoted

芳基甲硫醚作为常见的结构单元广泛存在于生物和药物分子中^[1], 是合成相应的亚砷、砷、硫醇和芳烃的重要中间体^[2,3]. 此外, 芳基甲硫醚还可以应用于 C—C 和 C—N 的偶联反应^[4,5]. 二甲硫基的芳酰胺衍生物在农药中应用广泛^[6]. 因此, 合成与药物化学家们一直致力于开发高效、温和的方法来合成芳基甲硫醚类化合物^[7]. 传统的合成芳基甲硫醚类化合物的方法主要分为: (1) 芳基硫醇和碘甲烷或二甲基碳酸盐的反应^[8], (2) 活泼金属试剂(芳基锂、镁)和二甲基二硫醚的反应^[9], (3) 过渡金属催化的芳基卤代物或芳基硼酸和磺酰化试剂(硫醇、磺酰氯或二硫化物)的偶联反应^[10]. 虽然传统的方法为芳基甲硫醚提供了有效的合成方法, 但仍然存在一些不足, 例如使用危险或高毒试剂, 苛刻的反应条件

等^[7]. 因此进一步开发简便和原子经济的芳香化合物的甲硫基化反应方法显得十分迫切.

近年来, 在过渡金属催化下, 对芳烃或烷烃引入导向基进行 C—H 键官能团化使得 C—S 键的形成更加高效和原子经济^[11]. 例如, 2006 年, Yu 课题组报道了他们开创性的工作: 利用铜盐作为催化剂, 吡啶作为导向基, 实现 2-苯基吡啶与苯硫酚或二甲基二硫醚 C—H 键的硫醚化^[7a]. 该方法可以替代传统的芳基卤代物和硫醇的偶联反应(Ullmann coupling). 因而也引起了化学家们寻找新的构建 C—S 键方法的兴趣. 2010 年, Qing 课题组^[7c]报道了铜促进的芳基 C—H 键的甲硫基化. 该反应在氧化条件下, 利用易得的 DMSO 作为甲硫基源, 实现了 2-苯基吡啶类化合物的甲硫基化. 2012 年, Daugulis 课题

* Corresponding authors. E-mail: yusheng.wu@tetranovglobal.com; wyj@zzu.edu.cn; zdp@zzu.edu.cn

Received August 27, 2019; revised November 5, 2019; published online November 21, 2019.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21172200, 21702191).

国家自然科学基金(Nos. 21172200, 21702191)资助项目.

组^[7e]报道了铜促进的苯甲酸类和苄胺类衍生物与二硫化试剂的反应, 该反应也为合成芳基三氟甲硫醚提供了新的简便、高效的方法。

8-氨基喹啉作为导向基在过渡金属催化的 C—H 键官能团化中引起了人们的极大关注^[12]。最近报道表明: 以 8-氨基喹啉作为导向基, 通过过渡金属催化的 C—H 键活化可以成功地实现芳基甲硫醚的合成 (Scheme 1)^[7e]。2017 年, Huang 课题组^[7k]报道了 Cu(II)催化下, 8-氨基喹啉导向的芳酰胺与 DMSO 在空气条件下的 C—H 甲硫基化 (Scheme 1a)。然而, 当苯基上不含取代基或者对位有取代基时, 该反应得到单甲硫醚和双甲硫醚的混合物。2018 年, Gui 课题组^[7l]报道了钴催化的类似的反应, 不同的是, 该反应可以成功地实现单甲硫醚的合成 (Scheme 1b)。基于上述研究背景和我们课题组对过渡金属催化下 8-氨基喹啉作为导向基的 C—H 键官能团化研究^[13,14], 本文报道了 Cu(II)促进的 8-氨基喹啉导向的芳酰胺与廉价易得的二甲基亚砜 (DMSO) 的 C(sp²)—H 键的二甲硫基化反应。

Previous work:

This work:

图式 1 8-氨基喹啉导向的芳酰胺与 DMSO C(sp²)—H 键的甲硫基化反应

Scheme 1 C(sp²)—H methylthiolation of aromatic amides with DMSO under assistance of 8-aminoquinoline group

1 结果与讨论

1.1 反应条件优化

选取 8-氨基喹啉酰胺 (**1a**) 和二甲基亚砜 DMSO (**2**) 作为模板反应的底物进行反应条件的筛选, 实验结果见表 1。首先, 在氩气氛围中, 以 2.0 equiv. 的 CuSO₄ 为促进剂, 二甲基亚砜 (DMSO) 为甲硫基源和溶剂, 氟化铯 (CsF) 作为碱, 在 150 °C 下对反应进行了初步尝试, 发现反应在 12 h 后以 72% 的高效液相收率得到目标产物 **3a** (表 1, Entry 1)。随后考察了不同种类的 Cu 盐对反应

的影响 (表 1, Entries 2~5), 发现氟化铜 (CuF₂)、氧化铜对该反应没有促进作用, 三氟甲磺酸铜 (Cu(OTf)₂) 参与反应时, 未检测到双甲硫基化产物, 但检测到少量单甲硫基化产物 (16%)。当五水硫酸铜 (CuSO₄•5H₂O) 参与反应时, 以 83% 的收率高选择性地得到了双甲硫基化产物。因此, 选用五水硫酸铜 (CuSO₄•5H₂O) 为促进剂以获得双甲硫基化产物 **3a**。接下来对不同种类的碱进行了筛选, 发现当使用 K₃PO₄, Et₃N, Pyridine, LiCl, LiOAc 作为碱时, 反应效果都不理想 (表 1, Entries 6~10), CsF 的效果最好。通过对溶剂的考察发现, 使用 DMSO 为溶剂时, 反应收率较好 (表 1, Entries 11~13)。升高或降低反应温度时, 反应收率均有所下降 (表 1, Entries 14~15)。缩短反应时间至 8 h 和降低 DMSO 的用量至 1.5 mL 时

表 1 反应条件的筛选和优化^a

Table 1 Optimization of the reaction conditions^a

Entry	Cu salt	Base	Solvent	Yield ^b /%
1	CuSO ₄	CsF	DMSO	72
2	CuF ₂	CsF	DMSO	Trace
3	Cu(OTf) ₂	CsF	DMSO	Trace
4	CuO	CsF	DMSO	Trace
5	CuSO ₄ •5H ₂ O	CsF	DMSO	83
6	CuSO ₄ •5H ₂ O	K ₃ PO ₄	DMSO	78
7	CuSO ₄ •5H ₂ O	LiOAc	DMSO	65
8	CuSO ₄ •5H ₂ O	LiCl	DMSO	54
9	CuSO ₄ •5H ₂ O	Et ₃ N	DMSO	79
10	CuSO ₄ •5H ₂ O	Pyridine	DMSO	75
11	CuSO ₄ •5H ₂ O	CsF	DMSO : H ₂ O (V : V = 3 : 1)	5
12	CuSO ₄ •5H ₂ O	CsF	DMSO : DMF (V : V = 3 : 1)	15
13	CuSO ₄ •5H ₂ O	CsF	DMSO : NMP (V : V = 3 : 1)	69
14 ^c	CuSO ₄ •5H ₂ O	CsF	DMSO	80
15 ^d	CuSO ₄ •5H ₂ O	CsF	DMSO	30
16 ^e	CuSO ₄ •5H ₂ O	CsF	DMSO	83
17 ^f	CuSO ₄ •5H ₂ O	CsF	DMSO	87
18 ^g	CuSO ₄ •5H ₂ O	CsF	DMSO	78
19 ^{f,h}	CuSO ₄ •5H ₂ O	CsF	DMSO	87 (83)

^a Reaction conditions: **1a** (0.2 mmol), solvent (2.0 mL), Cu salt (0.4 mmol), base (0.2 mmol), under Ar for 12 h. ^b Yields were determined by HPLC, isolated yield shown in parentheses. ^c The reaction was performed at 140 °C.

^d The reaction was performed at 160 °C. ^e The reaction was performed for 6 h.

^f The reaction was performed for 8 h. ^g Solvent (1.0 mL). ^h Solvent (1.5 mL).

收率最高, 能够达到 87% 的高效液相收率和 83% 的分离收率(表 1, Entries 16~19). 根据上述实验结果, 确定了该反应的最佳反应条件: 0.2 mmol **1a**, 1.5 mL **2**, 2.0 equiv. $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, 1.0 equiv. CsF 在 150 °C 下于氩气氛围中反应 8 h(表 1, Entry 19).

1.2 底物普适性的考察

在上述优化的反应条件下, 研究了一系列取代的 8-氨基喹啉酰胺与 DMSO 的双甲硫基化反应, 具体见表 2. 从实验结果可以看出, 无论芳环上含有供电子基还是吸电子基, 均可以适用于该体系. 当苯环上引入给电子基(甲基、甲氧基)时, 能以良好到优秀的产率得到目标产物(**3b**~**3e**). 可能受位阻的影响, 当苯环的邻位和间位有甲氧基时, 相应产物的收率稍低(**3f**). 苯环上含有卤素取代基的底物, 在优化的条件下, 反应也能顺利进行, 以中等到较好的收率得到相应的产物(43%~87%, **3g**~**3k**). 由于电子效应的影响, 当苯环的取代基团为吸电子基, 如三氟甲基、硝基、甲酰基和腈基时, 得到目标产物的产率较低(**3l**~**3o**). 对于含有萘环的底物反应效果一般, 以 57% 的收率得到目标产物, 其原因可能是因为位阻太大(**3p**).

1.3 可能的反应机理

根据文献报道和实验结果^[7k], 我们推测反应的可能机理如 Scheme 2 所示. 首先底物 **1a** 和 Cu(II) 结合形成中间体 **A**, 随后经过脱质子和环金属化过程形成复合物 **B**. 同时, DMSO 在高温下分解成 MeSH 或 MeSSMe. 复合物 **B** 可能被 Cu(II) 氧化, 随后与 MeSH 或 MeSSMe 络合形成中间体 **C**. 之后进行还原消除得到单甲硫基化产物 **D**. 单甲硫基化产物 **D** 再次进行同样过程得到双甲硫基化产物 **3a**.

2 结论

本文报道了一种 Cu(II) 促进的、8-氨基喹啉导向的芳基酰胺与廉价易得的 DMSO C(sp²)-H 键的二甲硫基化, 高效地构建了一系列含有二甲硫基的芳酰胺衍生物. 该反应具有反应条件温和、不需要外加其它氧化剂等优点, 为芳酰胺化合物的结构修饰提供了一种简单有效的方法.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

核磁共振氢谱和核磁共振碳谱在 Bruker Avance III-400 MHz 核磁共振仪上测定, CDCl_3 为溶剂, TMS 为内标; 液相色谱用 LC-MSD-Trap-XCT; 高分辨质谱(HR-MS)用 Agilent Technologies 6540 UHD Accurate-mass Q-

表 2 底物拓展^{a,b}
Table 2 Scope of substrate^{a,b}

^a Reaction conditions: **1a** (0.2 mmol), **2** (1.5 mL), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0.4 mmol), CsF (0.2 mmol), under Ar for 8 h. ^b Isolated yield. ^c A complicated reaction mixture was observed where the substrate was completely transformed and no major by-product was detected by LCMS.

Tof LC/MS, ESI 源. 熔点用北京科仪电光 XT4A 显微熔点测定仪测定. 所用试剂均为分析纯或化学纯, 使用前未经纯化.

3.2 实验方法

3.2.1 化合物 **3** 的合成

在干燥的反应管中加入苯酰胺(**1**, 0.2 mmol)、二甲

图式 2 可能的反应机理
Scheme 2 Proposed mechanism

基亚砷(**2**) (1.5 mL)、五水硫酸铜(0.4 mmol)、氟化铯(0.2 mmol)反应混合物在 150 °C 下搅拌反应 8 h, 用薄层色谱(TLC)检测反应进程. 反应结束后, 将反应冷却至室温, 加水, 用乙酸乙酯(15 mL×3)萃取, 有机层用饱和氯化钠溶液萃取(15 mL), 无水硫酸钠干燥后, 滤去干燥剂, 减压蒸馏除去溶剂后, 用石油醚/乙酸乙酯(*V*:*V*=8/1~6/1)作为洗脱剂通过柱层析色谱分离得纯化化合物 **3**.

2,6-二甲硫基-*N*-8-氨基喹啉苯酰胺(**3a**): 54.4 mg, 白色固体, 产率 80%. m.p. 134~136 °C (Lit.^[7k] m.p. 128~131 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 10.05 (s, 1H), 9.04 (dd, *J*=7.4, 1.4 Hz, 1H), 8.76 (dd, *J*=4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J*=8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.63~7.55 (m, 2H), 7.45~7.42 (m, 1H), 7.39~7.35 (m, 1H), 7.22 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 2.47 (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 165.7, 148.3, 138.6, 137.7, 136.9, 136.3, 134.4, 130.0, 128.0, 127.5, 125.0, 122.1, 121.6, 117.1, 17.3; LC-MS (ESI) *m/z*: 341.1 [M+H]⁺.

4-甲基-2,6-二甲硫基-*N*-8-氨基喹啉苯酰胺(**3b**): 45.3 mg, 白色固体, 产率 64%. m.p. 175~177 °C (Lit.^[7k] m.p. 176~179 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 10.04 (s, 1H), 9.03 (dd, *J*=7.4, 1.3 Hz, 1H), 8.75 (dd, *J*=4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J*=8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.62~7.54 (m, 2H), 7.43 (q, *J*=4.2 Hz, 1H), 7.03 (s, 2H), 2.47 (s, 6H), 2.40 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 165.9, 148.2, 140.0, 138.6, 136.6, 136.3, 135.4, 134.5, 128.0, 127.5, 125.9, 121.9, 121.6, 117.0, 21.5, 17.4; LC-MS (ESI) *m/z*: 355.1 [M+H]⁺.

2,3-二甲基-6-甲硫基-*N*-8-氨基喹啉苯酰胺(**3c**): 36.1 mg, 白色固体, 产率 56%. m.p. 135~136 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.96 (s, 1H), 9.03 (dd, *J*=7.5, 1.4

Hz, 1H), 8.73 (dd, *J*=4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.16 (dd, *J*=8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.61 (like t, 1H), 7.56 (dd, *J*=8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.42 (q, *J*=4.2 Hz, 1H), 7.21 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 167.9, 148.3, 139.3, 138.5, 136.3, 135.6, 134.5, 134.0, 132.1, 131.0, 128.0, 127.5, 126.8, 122.0, 121.7, 116.9, 19.9, 18.4, 16.7; HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₁₉N₂OS [M+H]⁺ 323.1213, found 323.1212.

4-甲氧基-2,6-二甲硫基-*N*-8-氨基喹啉苯酰胺(**3d**): 57.0 mg, 白色固体, 产率 77%. m.p. 151~153 °C (Lit.^[7k] m.p. 153~156 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 10.06 (s, 1H), 9.02 (dd, *J*=7.4, 1.3 Hz, 1H), 8.75 (dd, *J*=4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.15 (dd, *J*=8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.61~7.53 (m, 2H), 7.42 (q, *J*=4.2 Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.46 (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 165.7, 160.4, 148.2, 138.6, 138.5, 136.3, 134.5, 130.4, 128.0, 127.5, 121.9, 121.6, 116.9, 110.3, 55.5, 17.2; LC-MS (ESI) *m/z*: 371.2 [M+H]⁺.

3-甲氧基-2,6-二甲硫基-*N*-8-氨基喹啉苯酰胺(**3e**): 59.2 mg, 白色固体, 产率 80%. m.p. 151~153 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.90 (s, 1H), 9.00 (dd, *J*=7.5, 1.3 Hz, 1H), 8.71 (dd, *J*=4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.16 (dd, *J*=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.60 (like t, 1H), 7.54 (dd, *J*=8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.42 (q, *J*=4.2 Hz, 1H), 6.96 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.39 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 165.8, 159.4, 148.2, 146.1, 138.5, 136.3, 134.5, 133.2, 128.0, 127.5, 126.2, 122.2, 121.9, 121.6, 117.0, 112.3, 56.3, 19.7, 18.8. HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₁₉N₂O₂S₂ [M+H]⁺ 371.0882, found 371.0881.

2,3-二甲氧基-6-二甲硫基-*N*-8-氨基喹啉苯酰胺(**3f**): 20.5 mg, 白色固体, 产率 29%. m.p. 127~128 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.26 (s, 1H), 9.00 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.75 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.62~7.54 (m, 2H), 7.43 (q, $J=4.1$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 3.91 (s, 6H), 2.45 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 164.6, 151.5, 148.2, 146.6, 138.6, 136.2, 134.7, 133.7, 128.0, 127.8, 127.5, 126.0, 121.8, 121.6, 117.0, 114.0, 62.0, 56.1, 18.9. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 355.1111, found 355.1113.

4-氟-2,6-二甲硫基-*N*-8-氨基喹啉苯酰胺(**3g**): 62.3 mg, 白色固体, 产率 87%. m.p. 171~173 °C (Lit.^[7k] m.p. 170~173 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.07 (s, 1H), 9.01 (dd, $J=7.3$, 1.6 Hz, 1H), 8.78 (dd, $J=4.2$, 1.6 Hz, 1H), 8.18 (dd, $J=8.3$, 1.6 Hz, 1H), 7.63~7.56 (m, 2H), 7.45 (q, $J=4.2$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 2.46 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 164.8, 163.2 (d, $J=250.0$ Hz), 148.3, 140.0 (d, $J=8.7$ Hz), 138.6, 136.3, 134.2, 132.2 (d, $J=2.8$ Hz), 128.0, 127.5, 122.2, 121.7, 117.1, 110.4 (d, $J=24.2$ Hz), 16.6; ^{19}F NMR (376.5 MHz, CDCl_3) δ : -109.9; LC-MS (ESI) m/z : 359.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3-氟-2,6-二甲硫基-*N*-8-氨基喹啉苯酰胺(**3h**): 52.3 mg, 白色固体, 产率 73%. m.p. 159~161 °C (Lit.^[7k] m.p. 155~158 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.95 (s, 1H), 8.99 (dd, $J=7.3$, 1.5 Hz, 1H), 8.75 (dd, $J=4.2$, 1.6 Hz, 1H), 8.18 (dd, $J=8.3$, 1.6 Hz, 1H), 7.64~7.56 (m, 2H), 7.46~7.37 (m, 2H), 7.17 (t, $J=8.7$ Hz, 1H), 2.47 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 163.7 (d, $J=2.8$ Hz), 160.7 (d, $J=246.3$ Hz), 147.2, 143.2, 137.4, 135.3, 133.2, 130.4 (d, $J=3.8$ Hz), 130.1 (d, $J=8.1$ Hz), 127.0, 126.4, 121.3, 121.2, 120.7, 116.2 (d, $J=24.2$ Hz), 116.0, 18.1, 17.4; ^{19}F NMR (376.5 MHz, CDCl_3) δ : -108.9; LC-MS (ESI) m/z : 359.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2-氟-6-甲硫基-*N*-8-氨基喹啉苯酰胺(**3i**): 34.3 mg, 白色固体, 产率 55%. m.p. 164~166 °C (Lit.^[7k] m.p. 163~166 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.29 (s, 1H), 9.00 (dd, $J=7.2$, 1.7 Hz, 1H), 8.79 (dd, $J=4.2$, 1.6 Hz, 1H), 8.18 (dd, $J=8.3$, 1.6 Hz, 1H), 7.62~7.55 (m, 2H), 7.47~7.44 (m, 1H), 7.43~7.37 (m, 1H), 7.15 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.00 (t, $J=8.7$ Hz, 1H), 2.50 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 162.1, 159.7 (d, $J=247.9$ Hz), 148.3, 140.9 (d, $J=3.0$ Hz), 138.5, 136.3, 134.3, 131.2 (d, $J=9.3$ Hz), 128.0, 127.5, 124.1 (d, $J=18.5$ Hz), 122.2, 121.7, 117.1, 112.2 (d, $J=22.6$ Hz), 16.7; ^{19}F NMR (376.5

MHz, CDCl_3) δ : -114.0; LC-MS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 313.2.

4-氯-2,6-二甲硫基-*N*-8-氨基喹啉苯酰胺(**3j**): 47.1 mg, 白色固体, 产率 63%. m.p. 135~137 °C (Lit.^[7k] m.p. 130~133 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.06 (s, 1H), 9.00 (dd, $J=7.2$, 1.6 Hz, 1H), 8.77 (dd, $J=4.2$, 1.6 Hz, 1H), 8.17 (dd, $J=8.3$, 1.5 Hz, 1H), 7.63~7.55 (m, 2H), 7.44 (q, $J=4.2$ Hz, 1H), 7.12 (s, 2H), 2.47 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 164.7, 148.4, 139.2, 138.5, 136.4, 136.0, 134.7, 134.2, 128.0, 127.5, 123.4, 122.3; 121.7, 117.1, 16.8. LC-MS (ESI) m/z : 375.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3-氯-2,6-二甲硫基-*N*-8-氨基喹啉苯酰胺(**3k**): 32.2 mg, 白色固体, 产率 43%. m.p. 126~127 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.93 (s, 1H), 8.99 (dd, $J=7.4$, 1.5 Hz, 1H), 8.74 (dd, $J=4.2$, 1.6 Hz, 1H), 8.18 (dd, $J=8.3$, 1.7 Hz, 1H), 7.62 (like t, 1H), 7.57 (dd, $J=8.2$, 1.7 Hz, 1H), 7.51 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.44 (q, $J=4.2$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.45 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 165.1, 148.3, 144.6, 138.5, 137.6, 136.4, 135.6, 134.3, 132.5, 130.9, 129.2, 128.0, 127.5, 122.2, 121.7, 117.1, 19.6, 17.4. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{OS}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 375.0387, found 375.0385.

4-三氟甲基-2,6-二甲硫基-*N*-8-氨基喹啉苯酰胺(**3l**): 35.9 mg, 白色固体, 产率 44%. m.p. 146~148 °C (Lit.^[7k] m.p. 147~150 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.09 (s, 1H), 9.00 (dd, $J=7.1$, 1.7 Hz, 1H), 8.76 (dd, $J=4.2$, 1.5 Hz, 1H), 8.18 (dd, $J=8.2$, 1.6 Hz, 1H), 7.63~7.57 (m, 2H), 7.45 (q, $J=4.2$ Hz, 1H), 7.37 (s, 2H), 2.51 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 164.4, 148.4, 139.2, 138.8, 138.5, 136.4, 134.0, 132.2 (q, $J=32.2$ Hz), 128.0, 127.5, 123.5 (d, $J=271.5$ Hz), 122.4, 121.8, 120.4 (d, $J=3.7$ Hz), 117.2, 16.7; ^{19}F NMR (376.5 MHz, CDCl_3) δ : -63.0; LC-MS (ESI) m/z : 409.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

4-硝基-2,6-二甲硫基-*N*-8-氨基喹啉苯酰胺(**3m**): 20.0 mg, 白色固体, 产率 26%. m.p. 184~186 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.12 (s, 1H), 8.99 (dd, $J=6.4$, 2.5 Hz, 1H), 8.77 (dd, $J=4.2$, 1.6 Hz, 1H), 8.20 (dd, $J=8.3$, 1.5 Hz, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.63~7.60 (m, 2H), 7.47 (q, $J=4.2$ Hz, 1H), 2.56 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 163.6, 148.8, 148.5, 140.3, 140.0, 138.5, 136.4, 133.8, 128.0, 127.5, 122.7, 121.8, 117.4, 117.3, 16.4. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 386.0628, found 386.0629.

4-乙酰基-2,6-二甲硫基-*N*-8-氨基喹啉苯酰胺(**3n**): 19.9 mg, 白色固体, 产率 26%. m.p. 235~237 °C; ^1H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 10.07 (s, 1H), 9.01 (dd, J =7.2, 1.7 Hz, 1H), 8.76 (dd, J =4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.19 (dd, J =8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.64~7.57 (m, 2H), 7.45 (q, J =4.2 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.53 (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 196.9, 164.8, 148.4, 140.8, 138.5, 138.1, 138.0, 136.4, 134.1, 128.0, 127.5, 124.4, 122.4, 121.7, 117.2, 29.7, 26.8, 17.1. HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₁₉N₂O₂S₂ [M+H]⁺ 383.0882, found 383.0881.

4-腈基-2,6-二甲硫基-N-8-氨基喹啉苯酰胺(**3o**): 14.6 mg, 白色固体, 产率 20%. m.p. 231~241 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 10.09 (s, 1H), 8.98 (dd, J =6.4, 2.4 Hz, 1H), 8.77 (dd, J =4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.19 (dd, J =8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.64~7.58 (m, 2H), 7.46 (q, J =4.2 Hz, 1H), 7.37 (s, 2H), 2.50 (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 163.7, 148.5, 139.5, 139.2, 138.5, 136.4, 133.8, 128.0, 127.5, 126.1, 122.6, 121.8, 117.9, 117.3, 114.3, 16.5. HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₁₆N₃OS₂ [M+H]⁺ 366.0729, found 366.0727.

2-甲硫基-N-8-氨基喹啉苯酰胺(**3p**): 39.2 mg, 黄色固体, 产率 57%. m.p. 139~141 °C (Lit.^[7k] m.p. 140~143 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 10.19 (s, 1H), 9.16 (dd, J =7.6, 1.2 Hz, 1H), 8.68 (dd, J =4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.17 (dd, J =8.3, 1.6 Hz, 1H), 8.01~7.98 (m, 1H), 7.91 (d, J =8.7 Hz, 1H), 7.87~7.85 (m, 1H), 7.66 (like t, 1H), 7.60~7.57 (m, 2H), 7.52~7.46 (m, 2H), 7.41 (q, J =4.2 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 166.9, 148.3, 138.5, 136.3, 135.4, 134.5, 133.0, 131.7, 130.5, 129.9, 128.1, 128.0, 127.7, 127.5, 126.2, 126.1, 124.8, 121.2, 121.7, 117.0, 17.8; LC-MS (ESI) m/z : 345.2 [M+H]⁺.

辅助材料(Supporting Information) 所有目标化合物的核磁共振氢谱、碳谱和氟谱。这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载。

References

- [1] (a) Vernon, M. W.; Heel, R. C.; Brogden, R. N. *Drugs* **1991**, *42*, 997.
(b) Martino, G. D.; Regina, G. L.; Coluccia, A.; Edler, M. C.; Barbera, M. C.; Brancale, A.; Wilcox, E.; Hamel, E.; Artico, M.; Silvestri, R. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6120.
(c) Martino, G. D.; Edler, M. C.; Regina, G. L.; Coluccia, A.; Barbera, M. C.; Barrow, D.; Nicholson, R. I.; Chiosis, G.; Brancale, A.; Hamel, E.; Artico, M.; Silvestri, R. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 947.
- [2] (a) Superchi, S.; Rosini, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 349.
(b) Marom, H.; Antonov, S.; Popowski, Y.; Gozin, M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5240.
(c) Kowalski, P.; Mitka, K.; Ossowska, K.; Kolarska, Z. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1933.
(d) Kaczorowska, K.; Kolarska, Z.; Mitka, K.; Kowalski, P. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8315.
- [3] (a) Truce, W. E.; Breiter, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1621.
(b) Lavanish, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 3847.
(c) Hooper, J. F.; Young, R. D.; Weller, A. S.; Willis, M. C. *Chem.-Eur. J.* **2013**, *19*, 3125.
(d) Graham, T. H.; Liu, W.; Shen, D. M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6232.
(e) Barbero, N.; Martin, R. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 796.
- [4] (a) Eberhart, A. J.; Imbriglio, J. E.; Procter, D. J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5882.
(b) Ookubo, Y.; Wakamiya, A.; Yorimitsu, H.; Osuka, A. *Chem.-Eur. J.* **2012**, *18*, 12690.
(c) Wang, L.; He, W.; Yu, Z. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 599.
(d) Modha, S. G.; Mehta, V. P.; Eycken, E. V. V. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5042.
(e) Hooper, J. F.; Young, R. D.; Pernik, I.; Weller, A. S.; Willis, M. C. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 1568.
(f) Pan, F.; Wang, H.; Shen, P. X.; Zhao, J.; Shi, Z. *J. Chem. Sci.* **2013**, *4*, 1573.
(g) Quan, Z.-J.; Lv, Y.; Jing, F. Q.; Jia, X. D.; Huo, C. D.; Wang, X. C. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 325.
(h) Otsuka, S.; Fujino, D.; Murakami, K.; Yorimitsu, H.; Osuka, A. *Chem.-Eur. J.* **2014**, *20*, 13146.
- [5] (a) Ram, V. J.; Agarwal, N. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7127.
(b) Sugahara, T.; Murakami, K.; Yorimitsu, H.; Osuka, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 9329.
(c) Wang, X.; Tang, Y.; Long, C.; Dong, W.; Li, C.; Xu, X.; Zhao, W.; Wang, X. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4749.
- [6] Ralf, B.; Armin, K.; Andreas, V. A.; Hartmut, A.; Simon, D.-R.; Lothar, W.; Isolde, H.-H.; Ines, H.; Elmar, G.; Christopher Hugh, R. *WO 028579*, **2012**.
- [7] For selected examples:
(a) Chen, X.; Hao, X.-S.; Goodhue, C. E.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6790.
(b) Jiang, Y.; Qin, Y.; Xie, S.; Zhang, X.; Dong, J.; Ma, D. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5250.
(c) Chu, L. L.; Yue, X.; Qing, F. L. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1644.
(d) Luo, F.; Pan, C. D.; Li, L. P.; Chen, F.; Cheng, J. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5304.
(e) Tran, L. D.; Popov, I.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18237.
(f) Jones-Mensah, E.; Magolan, J. *Tetrahedron* **2014**, *55*, 5323.
(g) Gao, X. F.; Pan, X. J.; Gao, J.; Jiang, H. F.; Yuan, G. Q.; Li, Y. W. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1038.
(h) Shen, T.; Huang, X. Q.; Liang, Y. F.; Jiao, N. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6186.
(i) Li, H. Y.; Xing, L. J.; Lou, M. M.; Wang, H.; Liu, R. H.; Wang, B. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1098.
(j) Sharma, P.; Rohilla, S.; Jain, N. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4116.
(k) Cui, X.; Liu, X.; Wang, X.; Tian, W.; Wei, D.; Huang, G. *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 8607.
(l) Hu, L.; Chen, X.; Yu, L.; Yu, Y.; Tan, Z.; Zhu, G.; Gui, Q. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 216.
- [8] (a) Pasto, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3777.
(b) Yamauchi, K.; Tanabe, T.; Kinoshita, M. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 638.
(c) Fry, S. E.; Pienta, N. J. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4877.
(d) Tundo, P.; Rossi, L.; Loris, A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2219.
(e) Basu, B.; Paul, S.; Nanda, A. K. *Green Chem.* **2010**, *12*, 767.
- [9] (a) Ranken, P. F.; McKinnie, B. G. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2985.
(b) Stanetty, P.; Koller, H.; Mihovilovic, M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6833.
(c) Pratt, S. A.; Goble, M. P.; Mulvaney, M. J.; Wuts, P. G. M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3559.
(d) Fort, Y.; Rodriguez, A. L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4918.
- [10] (a) Martinek, M.; Korf, M.; Srogl, J. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4387.
(b) Saidi, O.; Marafie, J.; Ledger, A. E. W.; Liu, P. M.; Mahon, M. F.; Kociok-Köhn, G.; Whittlesey, M. K.; Frost, C. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 12345.

- Soc.* **2011**, *133*, 19298.
- (c) Sahoo, S. K.; Banerjee, A.; Chakraborty, S.; Patel, B. K. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 544.
- (d) Umierski, N.; Manolikakes, G. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4972.
- (e) Wu, Z.; Song, H.; Cui, X.; Pi, C.; Du, W.; Wu, Y. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1270.
- (f) Niu, B.; Xu, L.; Xie, P.; Wang, M.; Zhao, W.; Pittman, C. U.; Zhou, A. *ACS Comb. Sci.* **2014**, *16*, 454.
- (g) Corbet M.; Campo, F. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 9896.
- [11] For select reviews on transition-metal-catalyzed C—S bond formations, see:
- (a) Sibi, M.; Manyem, S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8033.
- (b) Kondo, T.; Mitsudo, T.-A. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3205.
- (c) Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147.
- (d) Eichman, C. C.; Stambuli, J. P. *Molecules* **2011**, *16*, 590.
- (e) Postigo, A. *RSC Adv.* **2011**, *1*, 14.
- (f) Liu, W.; Zhao, X. *Synthesis* **2013**, 2051.
- [12] Peng, J.-J.; Deng, Y. Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2002**, *22*, 71 (in Chinese).
- (彭家建, 邓友全, 有机化学, **2002**, *22*, 71.)
- [13] (a) Zhang, J. H.; Hao, X. Q.; Wang, Z. L.; Ren, C. J.; Niu, J. L.; Song, M. P. *Chin. J. Org. Chem.* **2002**, *22*, 71 (in Chinese). (张家恒, 郝新奇, 王正龙, 任常久, 牛俊龙, 宋毛平, 有机化学, **2002**, *22*, 71.)
- (b) Zhu, L. Z.; Cao, X.; Li, Y.; Liu, T.; Wang, X.; Qiu, R. H.; Yin, S. F. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 1613 (in Chinese). (朱龙志, 曹鑫, 李优, 刘婷, 王颢, 邱仁华, 尹双凤, 有机化学, **2017**, *37*, 1613.)
- (c) Hao, W. Y.; Wang, Y. Y.; Yang, G. M.; Liu, Y. Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 2678 (in Chinese). (郝文燕, 王昱贇, 杨国敏, 刘云云, 有机化学, **2017**, *37*, 2678.)
- (d) Hao, W. Y.; Wang, Y. Y.; Liu, Y. Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 3198 (in Chinese). (郝文燕, 王昱贇, 刘云云, 有机化学, **2017**, *37*, 3198.)
- [14] (a) Han, S.; Liang, A.; Ren, X.; Gao, X.; Li, J.; Zou, D.; Wu, Y.; Wu, Y. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 4859.

(Li, L.; Fan, Y.)