N-磺基脒类化合物合成研究进展

郑茜茜 刘云云* 万结平*

(江西师范大学化学化工学院 南昌 330022)

摘要 脒类化合物因其独特的偕二氮结构,在合成含氮化合物方面具有重要作用.作为脒类化合物中独特的一类,N-磺基脒类化合物更是多种重要有机合成反应的关键中间体,在现代有机合成中占有举足轻重的位置.基于这一背景,对 N-磺基脒类化合物的合成进展进行了综述.依据反应特点,分别基于胺氧化酰化反应、炔-叠氮-胺三组分反应、烯胺碳-碳键官能化、酰胺活化以及其它相关的反应等方面的研究进展进行介绍,以期为相关领域的研究工作提供指导作用.

关键词 N-磺基脒;合成;胺氧化;酰胺活化;三组分;烯胺反应

Advances in the Synthesis of N-Sulfonyl Amidines

Zheng, Xixi Liu, Yunyun* Wan, Jie-Ping*

(College of Chemistry and Chemical Engineering, Jiangxi Normal University, Nanchang 330022)

Abstract Due to the special *gem*-nitrogen structure, amidines are important compounds in the synthesis of nitrogen containing products. As a class of featured amidines, the N-sulfonyl amidines are key intermediates in a number of pivotal organic syntheses, and thus occupy significant position in modern organic synthesis. In this context, the research advances on the synthesis of N-sulfonyl amidines are herein reviewed. Based on the key reaction features, the introduction covers the synthetic methods of enamination by tertiary enamine oxidation, amide activation, alkyne-azide-amine three-component reaction, enamine carbon-carbon bond functionalization and other related reactions. It is expected that this review will provide guidelines for the research work in related areas.

Keywords N-sulfonyl amidine; synthesis; amine oxidation; amide activation; three-component; enamine reaction

脒类化合物含有独特的 N=C=N 结构,该结构存在于许多天然产物和生物活性小分子中,也是重要的生物药物功能基团^[1].其中,N-磺基脒是脒类化合物中较为特别的一类,其结构大多稳定,在生物药物分子设计和有机合成化学上都有广泛的应用.例如,N-磺基脒不仅是合成杂环化合物,尤其是嘧啶类杂环化合物的关键砌块,同时还可作为螯合剂作用于过渡金属,对某些蛋白酶具有抑制活性等丰富的生物功能^[2].其中,脒结构对炭疽中一种致命的锌离子金属蛋白酶的抑制功能正是基于这一原理^[3].此外,磺基脒类化合物还被发现具有重要的吸收抑制^[4]、抗癌^[5]及抗增殖^[6]等药物活性^[7],可用于药物先导化合物的合成研究.基于 N-磺基脒类化合物在多个领域的重要应用前景,对于这类化合物的合成研究也成为有机合成研究领域的重要课题^[8].值得

注意的是,脒类化合物极性较大,在合成时应特别注意分析.

在过去的十多年时间,对于 N-磺基脒的化合物的合成研究取得了令人瞩目的进展.目前已经有许多高效合成 N-磺基脒类化合物的方法.然而,到目前为止,尚没有对该研究领域研究进展的综述性工作.因此,有必要对这一领域的研究进展进行系统总结,为脒类化合物的合成以及相关应用提供一些参考.基于已有相关文献报道方法的特征,本文从三级胺氧化酰胺化促进的合成、酰胺活化、炔-叠氮-胺三组分反应合成、基于烯胺碳-碳键的官能化合成以及其它相关合成方法几方面,对 N-磺基脒类化合物的合成研究进行系统的梳理和总结,展示该研究领域的进展和现状,同时梳理出存在的挑战以及可能努力的方向.

* Corresponding authors. E-mail: chemliuyunyun@jxnu.edu.cn; wanjiaping@jxnu.edu.cn

Received March 8, 2020; revised April 1, 2020; published online April 11, 2020.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21861019).

国家自然科学基金(No. 21861019)资助项目.

1 胺氧化烯胺化反应合成 *N*-磺基脒

通过三级胺原位活化形成烯胺中间体, 再和磺酰叠氮通过[3+2]环加成形成 1,2,3-三唑啉中间体, 该中间体在适合条件下, 通过杂环的分解, 脱除重氮后, 可以得到 *N*-磺基脒类产物. 这类反应可以在不同条件进行, 在磺基脒合成方面具有重要应用. 如 Scheme 1 所示, 这类合成方法对底物有一定要求, 即需要用到含有乙基结构的三级胺作为前体. 同时, 胺结构中如有超过一个不等同的乙基, 在反应过程中则会生成不同位点氧化导致的副产物.

图式 1 基于三级胺氧化烯胺化合成 *N*-磺基脒

Scheme 1 *N*-Sulfonyl amidine synthesis by oxidative tertiary amine enamination

2008 年, 李小年等^[9]报道了通过偶氮二甲酸二乙酯 (DEAD) 促进叔胺和磺酰叠氮反应合成 *N*-磺基脒类化合物的方法. 该工作中, DEAD 作为氢受体氧化叔胺得到烯胺中间体, 随后该中间体和磺酰叠氮发生 1,3-偶极环加成, 生成三唑啉中间体. 该中间体在反应条件下发生分解, 释放出一分子重氮甲烷, 从而得到 *N*-磺基脒产物 (Scheme 2).

图式 2 DEAD 促进三级胺氧化烯胺化合成 *N*-磺基脒

Scheme 2 DEAD promoted *N*-sulfonyl amidine synthesis via tertiary amine oxidation

之后, 该课题组^[10]又报道了 CuCl/CCl_4 体系催化三级胺脱氢烯胺化和磺酰叠氮合成磺基脒的反应. 而且反应在无催化剂, 室温条件下也可以进行, 但反应时间太长. 添加 CuCl 可使产率提高并大大缩短反应时间. 研究还揭示 CCl_4 不仅作为溶剂, 还参与到了该反应中, 帮助形成烯胺中间体. 更换叔胺底物得到的 *N*-磺基脒产物结构主要取决于叔胺上的取代基. 部分叔胺由于存在

不同可参与反应的氧化位点, 得到两种 *N*-磺基脒产物 (Scheme 3).

图式 3 CuCl 催化三级胺氧化烯胺化合成 *N*-磺基脒

Scheme 3 CuCl -catalyzed synthesis of *N*-sulfonyl amidines via oxidative tertiary amine enamination

何玲等^[11]也报道过用 CuCl 作为催化剂催化三级胺与磺酰叠氮得到 *N*-磺基脒产物的反应, 较上述文献方法不同的是该研究小组使用了乙腈作为溶剂并回流, 并以双磺基脒烯作为氢受体来促进三级胺的氧化. 磺酰叠氮方面, 只有芳基磺酰叠氮可参与反应, 烷基磺酰叠氮不适用 (Eq. 1).

毕文柱等^[12]报道了磺酰氯、叠氮化钠和胺在空气中通过溴化铜催化合成 *N*-磺基脒的方法. 该方法的优势在于磺酰叠氮底物不需要预先合成, 通过磺酰氯和叠氮化钠原位反应得到. 反应体系中采用空气中的氧作为氧化剂, 在原子经济性方面也具有优势 (Eq. 2).

同样采用空气氧化, 汪志勇等^[13]使用廉价的 FeCl_3 为促进剂, 在二氯甲烷介质中, 室温下实现了叔胺与磺酰叠氮的反应, 合成了 *N*-磺基脒类化合物. 值得一提的是采用 $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 作为催化剂则无法取得 FeCl_3 一样的效果. 此外, 该条件下以环叔胺为底物得到的产物主要以环碳上的脒产物为主, 证实 FeCl_3 对环上的 $\alpha\text{-C-H}$ 键有更好的区域选择性 (Scheme 4).

乌斯曼等^[14a]在 1,2-二氯乙烷 (DCE) 中 80 °C 加热, 采用 T-HYDRO (TBHP 摩尔分数为 70% 的水溶液) 促使磺酰叠氮和叔胺或仲胺反应生成 *N*-磺基脒产物. T-HYDRO 在该反应中作为氧化剂, 通过单电子转移实现叔胺氧化得到烯胺中间体, 再经过通用的转化途径生成 *N*-磺基脒 (Eq. 3). 夏吾炯等^[14b]采用硝基苎作为光催

图式 4 三氯化铁催化胺和磺酰叠氮反应合成 *N*-磺基脒

Scheme 4 FeCl₃-catalyzed synthesis of *N*-sulfonyl amidines via the reactions of amines and sulfonyl azides

化剂, 实现了三乙胺和磺酰叠氮在光催化下合成 *N*-磺基脒的类似反应。

Shahrissa 等^[15]使用磁性纤维素负载的 *N*-杂环卡宾-铜配合物(NHC-Cu@MCs)多相纳米催化剂催化二级胺、磺酰叠氮和三乙胺三组分反应, 实现了 *N*-磺基脒的合成。该方法中使用的催化剂可回收和重复使用, 且通过直接采用二级胺在三乙胺基础上反应, 提高了产物氨基结构的多样性(Eq. 4)。

除了常规的热氧化方法, 光催化氧化反应也被证实是实现该类 *N*-磺基脒类化合物的合成的有效方法。曾伟等^[16]用 Eosin Y 为光催化剂, 在室温 30 W 的蓝色光的照射条件下, 建立了芳基磺酰叠氮与三级胺交叉反应合成 *N*-磺基脒的方法。反应首先是光催化剂在蓝光照射下被诱导成激发态, 经历单电子转移、氧气氧化模式下的胺氧化过程, 所得烯胺中间体和磺酰叠氮反应顺利得到目标产物(Scheme 5)。

潘英明等^[17]以 Mes-Acr-Ph⁺BF₄⁻为光催化剂, 在二氯甲烷中用 12 W 的蓝色 LED 光照射, 室温条件下也可实现这类基于磺酰叠氮和叔胺反应合成 *N*-磺基脒(Eq. 5)。有趣的是, 除了光催化氧化, 电催化方法也可促进这一合成反应。汪志勇课题组^[18]组用基于碳电极阳极氧化策略, 室温下以乙腈为介质, *n*-Bu₄NPF₆ 为电解质, 可高效实现磺酰叠氮与叔胺经历胺氧化烯胺化以及后续的串联环加成-分解反应, 合成 *N*-磺基脒类化合物。该方法除可用于叔胺的反应, 还可顺利实现仲胺、伯胺参与的反应, 大大提高了脒产物结构的多样性。

图式 5 Eosin Y 光催化反应合成 *N*-磺基脒

Scheme 5 Eosin Y-based photocatalytic synthesis of *N*-sulfonyl amidines

(Scheme 6).

图式 6 电催化反应合成 *N*-磺基脒

Scheme 6 Synthesis of *N*-sulfamidine by electrocatalytic reaction

除了新催化氧化条件方面的研究, 底物结构的调整也可提供新的合成方法。周岭等^[19]报道了 *N*-甲基胺和 *N,N*-二溴磺酰胺或磺酰胺直接反应合成 *N*-磺基脒的方法。在 *N*-溴代丁二酰亚胺(NBS)和 1,5-二氮杂二环[5.4.0]十一烯-5 (DBU)共同作用下, 室温反应可得到 *N*-磺基脒。该反应中, TsNBr₂ 既提供 TsN-这部分的基团构建产物, 同时作为氧化剂氧化三乙胺产生烯胺中间体(Scheme 7)。

2 基于烯胺碳-碳键的官能化合成 *N*-磺基脒

在胺氧化合成 *N*-磺基脒的方法中, 烯胺的生成是整个反应过程的关键步骤。因此, 通过稳定的烯胺直接

图式 7 N,N -二溴磺酰胺参与的反应合成 N -磺基脒

Scheme 7 Reactions of N,N -dibromosulfonamides for the synthesis of N -sulfonyl amidines

和磺酰叠氮反应无疑可以成为替代的合成方法. 因为烯胺结构在底物中已经存在, 在相应的合成反应中就无需再使用氧化剂. 此外, 双键反应位点的预先置入还可避免在后续反应中在其它位点上反应生成副产物, 故这类合成方法具有独特优势. Fusco 等^[20]较早报道了烯胺与磺酰叠氮反应生成 N -磺基脒的结果, 以不同的烯胺和对甲苯磺酰叠氮反应生成 3 个对应 N -磺基脒(Scheme 8).

图式 8 烯胺和磺酰叠氮反应合成 N -磺基脒

Scheme 8 Reactions of enamines and tosyl azide for the synthesis of N -sulfonyl amidines

陈保华小组^[21]对类似合成方法进行了系统研究, 报道了在三乙胺促进条件下 N,N -二取代-2-苯基烯胺和磺酰叠氮经过 1,3-偶极环加成及分解生成目标产物 N -磺基脒的方法. 该方法反应时间短, 在室温下搅拌 20 min 即可得到中等到优秀的产率, 并展示了末端烯胺更广泛的底物范围(Eq. 6).

Bakulev 等^[22]通过进一步研究, 发展了采用环酮和二级胺作为起始原料直接和磺酰叠氮反应的合成方法. 通过环酮和胺缩合原位生成烯胺中间体, 该中间体和磺酰叠氮经历环加成以及分解反应即得到目标产物. 反应以甲醇为介质在 50 °C 加热即可实现. 除了磺酰叠氮, 该方法也适用于缺电子芳基官能化的叠氮底物的反应(Scheme 9).

图式 9 环酮、胺和叠氮三组分反应合成 N -磺基脒

Scheme 9 Three-component reactions of cyclic ketone, amine and azide for the synthesis of N -sulfonyl amidines

最近, 万结平小组^[23]报道了烯胺酯和磺酰叠氮反应合成 N -磺基脒的绿色方法. 通过在烯胺结构上引入酯基, 即采用乙基烯胺酯和磺酰叠氮反应, 在无需任何催化剂、氧化剂或者添加物条件下, 纯水作反应介质可实现二者之间的反应生成 N -磺基脒. 反应底物适用范围广, 大部分的乙基烯胺酯具有良好的反应效果. 平行实验结果证实烯胺酯的存在, 尤其是乙基酯的存在对反应效果具有至关重要的作用(Scheme 10).

图式 10 烯胺酯和磺酰叠氮水相反应合成 N -磺基脒

Scheme 10 Aqueous reactions of enaminoesters and sulfonyl azides for N -sulfonyl amidines synthesis

有趣的是, 在基于烯胺合成 N -磺基脒类化合物的研究中, 绝大部分方法的适用性集中于 N,N -双取代结构烯胺或烯胺中间体的反应, 因而这类方法通常只适用于相应的 N,N -双取代的磺基脒合成. 通过烯胺反应合成其它类型氨基如 NH_2 官能化的磺基脒一直是该领域的一个挑战. 最近, 万结平等^[24]通过采用 NH_2 结构的烯胺酮为底物和磺酰叠氮在 N,N -二甲基甲酰胺(DMF)介质中反应, 在 DBU 促进下通过烯胺酮碳-碳键的断裂合成了 NH_2 -结构的 N -磺基脒. 为这一挑战问题提供了新的解决方案. 该工作还通过氮同位素标记的方法确证了产物

中的NH₂来自烯胺酮底物,反应可选择性成脒而不是三氮唑的原因初步推测为碱添加物的存在抑制了通过释放氨气生成三氮唑这一反应途径(Scheme 11)。

图式 11 烯胺酮和磺酰叠氮反应合成 NH₂ 官能化的 *N*-磺基脒
Scheme 11 Reactions of enaminones and sulfonyl azides for the NH₂-functionalized *N*-sulfonyl amidines synthesis

3 炔-叠氮-胺三组分反应合成 *N*-磺基脒

炔、磺酰叠氮和胺的三组分反应也是合成 *N*-磺基脒的一个重要方法。Chang 等^[25]最早报道了端炔、磺酰叠氮和胺在亚铜催化下,一锅法合成 *N*-磺基脒的方法。该方法中一系列不同的胺类,包括含脂肪和芳基结构的伯胺、仲胺均能参加反应。通过同位素标记等控制实验,作者提出了两种可能的反应历程:一种是通过生成烯酮亚胺中间体,再和胺进行加成反应得到目标产物;另一种则是通过酰生成 1,2,3-三唑酮中间体,该中间体通过脱氮还原生成 *N*-磺基脒(Scheme 12)。随后,该课题组^[26]再次采用炔基官能化的胺作为底物和包括磺酰叠氮在内的不同缺电子结构的叠氮在钌催化条件下,实现了分子内环化脒化反应,建立了合成环胺结构脒类化合物的方法(Scheme 12)。

利用该合成方法,以氯化铵作为胺源和端炔、2-溴苯磺酰叠氮反应,得到的含 NH₂ 结构的磺基脒产物可在铜催化条件下进一步发生分子内碳-氮交叉偶联反应^[27],通过构建碳-氮键环化得到 1,1-二氧化-1,2,4-苯并噻二嗪,反应通过一锅法操作完成(Scheme 13),且这类杂环结构是重要的药效团^[28]。

Punniyamurthy 等^[29]将水杨醛作为额外底物引入这类反应,在 CuI 催化下合成了香豆素结构官能化的 *N*-磺基脒类化合物。该研究的思路是利用反应产生的脒结构中的活泼亚甲基和水杨醛上的甲酰基脱水缩合引入水杨醛结构,然后再次利用水杨醛结构中的酚羟基和由炔酯底物中引入的酯基发生交叉酯化反应,通过环化

图式 12 端炔、胺和叠氮三组分反应合成脒

Scheme 12 Three-component reactions of terminal alkynes, amines and azides for amidines synthesis

图式 13 基于 *N*-磺基脒中间体串联反应合成 1,1-二氧化-1,2,4-苯并噻二嗪

Scheme 13 Synthesis of benzo[e][1,2,4]thiadiazine 1,1-dioxides via *N*-sulfonyl amidine intermediates

得到香豆素官能化的 *N*-磺基脒(Scheme 14)。

图式 14 四组分反应合成香豆素官能化的 *N*-磺基脒

Scheme 14 Four-component synthesis of coumarin functionalized *N*-sulfonyl amidines

在新催化条件的发展方面, Rashinkar 小组^[30]制备了铜改性的钙沸石并将其作为催化剂,实现了这类三组分反应合成 *N*-磺基脒的方法。反应在室温条件下进行,可

用于伯胺和仲胺类底物的合成,且催化剂可实现回收(Scheme 15A). Kim 等^[31]使用通过金属有机物的非均相铜试剂 $\text{Cu}_3(\text{BTC})_2$ 裂解所得 $\text{Cu}@\text{C}$ 为催化剂催化端炔、磺酰叠氮和仲胺三组分反应也可高效合成 *N*-磺基脒,反应需在氮气保护条件下进行(Scheme 15B).

图式 15 不同类型铜催化剂催化炔、胺和磺酰叠氮三组分反应合成 *N*-磺基脒

Scheme 15 Different copper catalysts for the three-component synthesis of *N*-sulfonyl amidines with alkyne, amine and azide

除了伯胺和仲胺,三级胺也被证实可用作原料和炔、磺酰叠氮反应合成磺酰叠氮类化合物. Yavari 等^[32]以 CuI 为催化剂,在 $60\text{ }^\circ\text{C}$ 加热条件下以端炔、磺酰叠氮和三烷基胺反应合成了 *N,N*-双取代的磺基脒.反应过程中,三烷基胺中的一个烷基通过和另一分子三级胺结合,以季胺盐的方式断裂碳-氮键得到目标产物(Scheme 16).随后,商永嘉等^[33]采用偶氮异丁腈(AIBN)为引发剂,和 $\text{CuI}/\text{Et}_3\text{N}$ 组建成催化体系,也实现了三级胺、炔和磺酰叠氮构建 *N*-磺基脒的三组分反应.

图式 16 三级胺、炔和磺酰叠氮三组分反应合成 *N*-磺基脒
Scheme 16 Synthesis of *N*-sulfonyl amidines with tertiary amines, alkynes sulfonyle azides

除了直接采用胺作为反应底物,相关研究工作证实了一些胺的衍生物或前体在适当条件下也可和炔以及磺酰叠氮反应实现 *N*-磺基脒类化合物的合成.张玉红小组^[34]以 CuBr 为催化剂, dppe [1,2-双(二苯基膦)乙烷]为配体,在 $3\text{ \AA}$ 分子筛辅助下实现了端炔、磺酰叠氮以及二烷基缩二甲酰胺类化合物的三组分反应,高效合成了一系列烷氧基官能化的 *N*-磺基脒.反应过程缩二甲酰胺通过醇消除原位得到亚胺正离子,该正离子和烯酮亚胺中间体再原位反应,经历异构化得到 *N*-磺基脒产物(Scheme 17).

图式 17 缩二甲酰胺、炔和磺酰叠氮三组分反应合成 *N*-磺基脒

Scheme 17 Synthesis of *N*-sulfonyl amidines with amide acetals, alkynes sulfonyle azides

4 酰胺活化合成 *N*-磺基脒

理论上说,酰胺同时具有氨基和羰基,可作为合成脒类化合物前体.因此发展通过酰胺活化合脒的方法具有重要意义.然而,由于酰胺本身的高度惰性,这一转化一直难以实现.早期的转化都依赖于采用二甲亚砜或三氯氧磷等烈性试剂将甲酰基转化为缩酰胺或活性亚胺离子,后者再和磺酰胺缩合可得到磺基脒^[35].万小兵等^[36]以磺酰胺和甲酰胺为原料,在 NaI 和过氧化叔丁醇(TBHP)体系中, $90\text{ }^\circ\text{C}$ 加热实现了甲酰基和磺酰胺的形式上缩合反应,得到了多种 *N*-磺基脒产物.反应机理可能是 NaI 使磺酰胺中的氨基去氢活化,形成活化的亲核氨基再进攻甲酰胺,形成活性中间体后消除卤离子和氧后就得到 *N*-磺基脒(Scheme 18).

图式 18 NaI/TBHP 促进磺酰胺和酰胺反应合成 *N*-磺基脒
Scheme 18 NaI/TBHP -promoted synthesis of *N*-sulfonyl amidines with amides and sulfonamides

在此基础上,该小组^[37]还发展了通过金属卡宾中间体活化甲酰胺的合成方法.同样以酰胺和磺酰胺作为原料,加入二价锌作为催化剂,重氮乙酸乙酯为添加物可实现高通用性的 *N*-磺基脒合成.反应的主要转化是锌离子和重氮化合物形成金属卡宾,之后该卡宾对酰胺进行活化,促进磺酰胺对酰胺羰基碳的加成.脱去金属后,得到的 *N,O*-缩酰胺分解,再次脱去 α -羟基酯就可得到目标产物(Scheme 19).后续研究证实,采用二价锰催

化剂 $\text{Mn}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 在重氮乙酸乙酯辅助下, 也可以通过卡宾活化的方式实现这类合成反应^[38].

图式 19 金属卡宾促进磺酰胺和酰胺反应合成 *N*-磺基脒
Scheme 19 Metal carbene-promoted synthesis of *N*-sulfonyl amidines with amides and sulfonamides

张景萍小组^[39]运用 NBS 在 DMF 中介导芳基磺酰胺与酰胺反应也实现了 *N*-磺基脒的合成. NBS 可能通过卤素活化和氢键诱导的质子转移促进离子对中间体的生成^[40], 再经历半缩酰胺中间体的 *N*-Br 键质子化以及脱水就得到 *N*-磺基脒产物(Scheme 20).

图式 20 NBS-水体系促进磺酰胺和酰胺反应合成 *N*-磺基脒
Scheme 20 NBS-water system-promoted synthesis of *N*-sulfonyl amidines with amides and sulfonamides

Odell 等^[41]以磺酰叠氮与酰胺为原料, 在低 CO 压力下, 钼催化二者串联反应也生成 *N*-磺基脒. 反应须在文献报道过的双室反应器^[42]中进行. 室一中加入底物与钼催化剂, 室二中则加入六羰基钼 $\text{Mo}(\text{CO})_6$ 和 DBU 反应以提供 CO. 反应的关键转化是磺酰叠氮在钼催化

下和羰基形成磺酰基异氰酸酯中间体. 该中间体与酰胺 [2+2] 环加成, 并脱羧形成目标产物(Scheme 21).

图式 21 钯催化磺酰叠氮和酰胺反应合成 *N*-磺基脒
Scheme 21 Palladium-catalyzed synthesis of *N*-sulfonyl amidines with amides and sulfonyl azides

Adolfsson 小组^[43]以 $\text{Mo}(\text{CO})_6$ 为羰基源, 在 1,1,3,3-四甲基二硅氧烷(TMDS)辅助下, 以乙酸酯作溶剂, 在 60 °C 也实现了类似通过磺酰叠氮和酰胺直接反应合成 *N*-磺基脒的方法(Eq. 7)

胡跃飞等^[44]以磺酰叠氮和酰胺作为反应物, 以炔酮为辅助剂在 CuI 催化下实现了 *N*-磺基脒的合成. 该方法采用铜催化的叠氮-炔环加成反应(CuAAC)以及串联放氮开环的经典转化得到烯酮亚胺中间体, 并原位和酰胺 [2+2] 环加成得到四元环中间体后, 经过开环重组, 脱去炔片段就得到磺基脒产物, 为酰胺参与的脒合成提供了一种新方法(Scheme 22).

图式 22 端炔促进的磺酰叠氮和酰胺反应合成 *N*-磺基脒
Scheme 22 Terminal alkyne-promoted synthesis of *N*-sulfonyl amidines with amides and sulfonyl azides

5 其它合成方法

除了以上较为系统的合成方法, 文献还报道了不少其它类型的用于 *N*-磺基脒合成的反应模式. 例如 Hatanaka 小组^[45]报道了不需要任何催化剂或添加剂条

件下硫代酰胺和磺酰叠氮反应合成 *N*-磺基脒的方法. 反应以乙醇或水为介质, 同时适用于环状和非环状的硫代酰胺. 反应可能的机理是硫代酰胺和叠氮经过偶极环化反应生成硫代三唑啉中间体, 该环系不稳定, 通过开环脱硫氮生成目标产物磺基脒(Scheme 23).

图式 23 磺酰叠氮和硫代酰胺反应合成 *N*-磺基脒

Scheme 23 Synthesis of *N*-sulfonyl amidines via the reactions of thioamides and sulfonyl azides

Hassan 等^[46]则报道了 *N*-磺基吡啶类结构和硫代酰胺反应合成 *N*-磺基脒的方法. 在氯化锌催化下, 吡啶环被亲核硫位点进攻开环, 经历分子内氮亲核环化得到 *S,N*-五元环中间体, 该中间体经过开环脱去环硫乙烷得到 *N*-磺基脒产物(Scheme 24).

图式 24 *N*-磺基吡啶和硫代酰胺反应合成 *N*-磺基脒

Scheme 24 Synthesis of *N*-sulfonyl amidines via the reactions of thioamides and sulfonyl aziridines

Stahl 和 Kim 报道^[47]铜催化三组分氧化偶合合成 *N*-磺基脒的方法. 以 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 为催化剂, 端炔、仲胺和磺酰胺反应可得到 *N*-磺基脒(Eq. 8). 反应可能经历不同的途径进行: 一是炔和磺胺先氧化偶联并异构化得到烯酮亚胺, 再发生胺加成和异构化得到产物; 另一种可能途径则是炔和胺经过氢胺化反应得到烯胺, 再氧化或异构化得到磺基脒.

徐新芳小组^[48]报道了在 NaI/TBHP 催化体系中, 甲基叔胺和磺酰胺反应合成 *N*-磺基脒的方法. 该方法的主要原理是利用过氧化物单电子转移氧化模式, 甲基

叔胺原位氧化成亚胺阳离子. 磺酰胺对亚胺离子加成再进一步氧化就得到 *N*-磺基脒(Scheme 25).

图式 25 甲基叔胺和磺酰胺反应合成 *N*-磺基脒

Scheme 25 Synthesis of *N*-sulfonyl amidines via the reactions of methyl tertiary amines and sulfonamides

此外, 易维银等^[49]以碘化亚铜为催化剂, 在碱性条件和室温下于二氯甲烷水溶液中搅拌, 磺酰叠氮和氯化肟反应合成了 NH_2 官能化 *N*-磺基脒. 反应采用端炔作为辅助物促进反应. 控制实验表明在没有端炔或水的情况下, 磺酰叠氮和氯化肟在标准条件下无法获得目标产物. 该方法获得了氮原子上没有取代的 *N*-磺基脒(Eq. 9).

最近, 毕锡和等^[50]通过银催化策略, 采用端炔、三甲基硅基叠氮、芳基亚磺酸钠和磺酰叠氮多组分反应合成了 *N*-磺基脒. 反应经历了炔基碳-碳键的断裂, 主要转化包括已知的银催化下炔、三甲基硅基叠氮和亚磺酸钠反应生成烯胺^[51], 烯胺和磺酰叠氮环加成得到三唑啉中间体, 再经历典型的开环脱重氮转化得到 *N*-磺基脒(Scheme 26).

图式 26 银催化多组分反应合成 *N*-磺基脒

Scheme 26 Synthesis of *N*-sulfonyl amidines via Ag-catalyzed multicomponent reactions

陈自立等^[52]以磺酰胺、芳基重氮盐和烷基腈为底物,在二氯乙烷中加热,通过三组分反应的方式也可以得到 *N*-磺基脒,反应对无取代以及 *N*-取代的磺酰胺均兼容,且在放大反应时也取得了较好的结果(Eq. 10).

万小兵等^[53]通过铜催化,发展了两分子重氮乙酸酯、磺酰胺以及腈衍生物的多组分反应合成 *N*-磺基脒的方法.反应在空气氛围下,80 °C 加热条件下进行.该体系对底物有优秀的兼容性,酯基和芳基腈都可以顺利参与该反应,得到相应的 *N*-磺基脒产物.如 Scheme 27 所示,反应过程首先是叠氮和铜形成金属卡宾,之后该中间体和磺酰胺反应通过两种途径得到目标产物.一是该

图式 27 铜催化磺酰胺和叠氮串联反应合成 *N*-磺基脒
Scheme 27 Synthesis of *N*-sulfonyl amidines via copper-catalyzed reactions of sulfonamides and diazo compounds

中间体直接分子内环化生成噁唑中间体之后再和铜卡宾中间体经历系列转化后得到目标产物(path I);另一可能途径则是卡宾先和磺酰胺反应,得到 NH-结构的磺基脒,该中间体再次和叠氮酯发生 N—H 和另一分子叠氮酮的插入反应得到最终产物(path II).

6 结论

作为重要的有机原料以及多个功能有机分子中的重要片段, *N*-磺基脒类化合物一直受到重点关注,而且相关研究也取得了重要进展.大量不同催化方法以及不同类型的反应方法已经被发展并用于结构多样性的 *N*-磺基脒类化合物的合成.此外应当看到的是,基于已有的方法而言, *N*-磺基脒的合成也还有很大的提升空间.例如,许多合成方法都涉及分子片段断裂,在原子经济方面还不完全理想.此外,部分反应还存在使用过渡金属催化、过氧化物氧化等较为剧烈的反应条件等问题.因此,对于 *N*-磺基脒类化合物的合成,还有待更多的研究和探索,简单底物如胺、酰胺、磺酰胺等的直接转化、温和条件下的反应模式以及兼容于 *N*-磺基脒之外其它取代脒类化合物的合成方法等仍然是重要的研究课题.

References

- [1] (a) Schade, D.; Kotthaus, J.; Riebling, L.; Kotthaus, J.; Müller-Fielitz, H.; Raasch, W.; Koch, O.; Seidel, N.; Schmidtke, M.; Clement, B. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 759.
(b) Liu, Y.; Hu, X.; Wu, Y.; Zhang, W.; Chen, X.; You, X.; Hu, L. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *150*, 771.
(c) Shriner, R. L.; Neumann, F. W. *Chem. Rev.* **1944**, *35*, 351.
(d) Kumar, T.; Verma, D.; Menna-Barreto, R. F. S.; Valenca, W. O.; da Silva, E. N.; Namboothiri, I. N. *N. Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 1996.
(e) He, H.; Xia, Q.; He, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 2295 (in Chinese).
(何海峰, 夏芹, 贺红武, 有机化学, **2019**, *39*, 2295.)
(f) Wu, N.; Cheng, L.; Wang, J.; Yu, J.; Xing, J.; Xu, T.; Wei, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 852 (in Chinese).
(吴宁捷, 程龙, 王剑, 郁季平, 邢家华, 许天明, 魏优昌, 有机化学, **2019**, *39*, 852.)
- [2] (a) Barker, J.; Kilner, M. *Coord. Chem. Rev.* **1994**, *133*, 219.
(b) Nguyen, T. L.; Panchal, R. G.; Topol, I. A.; Lane, D.; Kenny, T.; Burnett, J. C.; Hermone, A. R.; McGrath, C.; Burt, S. K.; Gussio, R.; Bavari, S. *J. Mol. Struct.* **2007**, *821*, 139.
(c) Yuan, J.; Li, J.; Wang, B.; Sun, S.; Cheng, J. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 4783.
- [3] (a) Katz, B. A.; Clark, J. M.; Finer-Moore, J. S.; Jenkins, T. E.; Johnson, C. R.; Ross, M. J.; Luong, C.; Moore, W. R.; Stroud, R. M. *Nature* **1998**, *391*, 608.
(b) Kotthaus, J.; Steinmetzer, T.; van de Locht, A.; Clement, B. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2011**, *26*, 115.
(c) Mackman, R. L.; Katz, B. A.; Breitenbucher, J. G.; Hui, H. C.; Verner, E.; Luong, C.; Liu, L.; Sprengeler, P. A. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3856.
- [4] Lee, M. Y.; Kim, M. H.; Kim, S. H.; Kim, B. T.; Jeong, I. H.; Chang, S.; Kim, H.; Chang, S.-Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 541.
- [5] Song, Z. L.; Chen, H.-L.; Wang, Y.-H.; Goto, M.; Gao, W.-J.; Cheng, P.-L.; Morris-Natschke, S. L.; Liu, Y.-Q.; Zhu, G.-X.; Wang,

- M.-J.; Lee, K.-H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 2690.
- [6] Suja, T. D.; Divya, K. V. L.; Naik, L. V.; Ravi Kumar, A.; Kamal, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 2072.
- [7] Luke, R. O.; Shiao, Y. C. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2515.
- [8] (a) Ran, R.-Q.; Xiu, S.-D.; Li, C. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6394.
(b) Nandi, G. C.; Jesin, I. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2465.
(c) van Vliet, K. M.; Polak, L. H.; Siegler, M. A.; van der Vlugt, J. I.; Guerra, C. F.; de Bruin, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 15240.
(d) Aly, A. A.; Brase, S.; Gomaa, M. A.-M. *ARKIVOC* **2018**, vi, 85.
- [9] Xu, X.; Li, X.; Ma, L.; Ye, N.; Weng, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14048.
- [10] Li, X.; Xu, X.; Ge, Z.; Cheng, D.; Ma, L.; Lu, C.; Zhang, Q.; Yao, N.; Li, X. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 897.
- [11] Liu, N.; Tang, B. Y.; Chen, Y.; He, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2059.
- [12] Bi, W.-Z.; Zhang, W.-J.; Li, Z.-J.; Xia, X.-Y.; Chen, X.-L.; Qu, L.-B.; Zhao, Y.-F. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 6071.
- [13] Wang, S.; Wang, Z.; Zheng, X. *Chem. Commun.* **2009**, 7372.
- [14] (a) Rouzi, A.; Hudabaierdi, R.; Wusiman, A. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 2475.
(b) Jian, Y.; Chen, M.; Yang, C.; Xia, W. *Synthesis* **2019**, *51*, 4425.
- [15] Shojaei, S.; Ghasemi Z.; Shahrisa, A. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 3957.
- [16] Gui, J.; Xie, H.; Jiang, H.; Zeng, W. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2804.
- [17] Ding, R.; Chen, H.; Xu, Y. L.; Tang, H. T.; Chen, Y. Y.; Pan, Y. M. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 3656.
- [18] Wang, Z.; Zhang, L. Wang, S.; Wan, C.; Zha, Z.; Du, J.; Wang, Z. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5488.
- [19] Chen, J.; Guo, Y.-P.; Sun, M.-H.; Fan, G.-T.; Zhou, L. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 12367.
- [20] Fusco, R.; Bianchetti, G.; Pocar, D.; Ugo, R. *Chem. Ber.* **1963**, *96*, 802.
- [21] Gao, T.; Zhao, M.; Meng, X.; Li, C.; Chen, B. *Synlett* **2011**, 1281.
- [22] Efimov, I.; Beliaev, N.; Beryozkina, T.; Slepukhin, P.; Bakulev, V. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1949.
- [23] Zheng, X.; Wan, J.-P. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 5690.
- [24] Wang, G.; Guo, Y.; Wan, J.-P. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 645 (in Chinese).
(王国栋, 郭艳辉, 万结平, 有机化学, **2020**, *40*, 645.)
- [25] Bae, I.; Han, H.; Chang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2038.
- [26] Chang, S.; Lee, M.; Jung, D. Y.; Yoo, E. J.; Cho, S. H.; Han, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12366.
- [27] Kim, J.; Lee, S. Y.; Lee, J.; Do, Y.; Chang, S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9454.
- [28] Zhou, Y.; Webber, S. E.; Murphy, D. E.; Li, L.-S.; Dragovich, P. S.; Tran, C. V.; Sun, Z.; Ruebsam, F.; Shah, A. M.; Tsan, M.; Showalter, R. E.; Patel, R.; Li, B.; Zhao, Q.; Han, Q.; Hermann, T.; Kissinger, C. R.; LeBrun, L.; Sergeeva, M. V.; Kirkovsky, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 1413.
- [29] Murugavel, G.; Punniyamurthy, T. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6291.
- [30] Jagdale, M.; Bhange, P.; Salunkhe, R.; Bhange, D.; Rajmane, M.; Rashinkar, G. *Appl. Catal. A: Gen.* **2016**, *511*, 95.
- [31] Kim, M. J.; Kim, B. R.; Lee, C. Y.; Kim, J. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 4070.
- [32] Yavari, I.; Ahmadian, S.; Majid, G.-D.; Solgi, Y. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 668.
- [33] He, X. W.; Shang, Y.; Hu, J.; Ju, K.; Jiang, W.; Wang, S. *Sci. China, Chem.* **2012**, *55*, 214.
- [34] Yao, B.; Shen, C.; Liang, Z.; Zhang, Y. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 936.
- [35] (a) Pettit, G. R.; Kadunce, R. E. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 4566.
(b) Gazvoda, M.; Kočevar, M.; Polance, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5381.
(c) Chandna, N.; Chandak, N.; Kumar, P.; Kapoor, J. K.; Sharma, P. K. *Green Chem.* **2013**, *15*, 2294.
(d) Jeong, Y.; Ban, J.; Lim, M.; Rhee, H. *Synthesis* **2018**, *50*, 1867.
- [36] Wan, X.; Chen, S.; Xu, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6152.
- [37] Chen, J.; Long, W.; Fang, S.; Yang, Y.; Wan, X. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 13256.
- [38] Chen, J.; Long, W.; Yang, Y.; Wan, X. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2663.
- [39] Niu, Z.; Lin, S.; Dong, Z.; Sun, H.; Liang, F.; Zhang, J. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2460.
- [40] Wei, Y.; Lin, S.; Liang, F. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4202.
- [41] Chow, S. Y.; Odell, L. R. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2515.
- [42] Friis, S. D.; Lindhardt, A. T.; Skrydstrup, T. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 594.
- [43] Trillo, P.; Slagbrand, T.; Tinnis, F.; Adolfsson, H. *ChemistryOpen* **2017**, *6*, 484.
- [44] Yang, W.; Huang, D.; Zeng, X.; Luo, D.; Wang, X.; Hu, Y. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 8222.
- [45] Aswad, M.; Chiba, J.; Tomohiro, T.; Hatanaka, Y. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 10242.
- [46] Khadijeh, H.; Hassan, Z.-B. *Synlett* **2014**, *25*, 2044.
- [47] Kim, J.; Stahl, S. S. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2448.
- [48] Zheng, Y.; Mao, J. C.; Chen, J.; Rong, G. W.; Liu, D. F.; Yan, H.; Chi, Y. J.; Xu, X. F. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 50113.
- [49] Yi, F.; Sun, Q.; Sun, J.; Fu, C.; Yi, W. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 6780.
- [50] Liu, B.; Ning, Y.; Virelli, M.; Zanoni, G.; Anderson, E. A.; Bi, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 1593.
- [51] Ning, Y.; Ji, Q.; Liao, P.; Anderson, E. A.; Bi, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 13805.
- [52] Zhang, Y.; Chen, Z. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 4183.
- [53] Chen, J.; Long, W.; Zhao, Y.; Li, H.; Zheng, Y.; Lian, P.; Wan, X. *Chin. J. Chem.* **2018**, *36*, 857.

(Cheng, F.)