自由基参与的[1.1.1]螺桨烷溴烷基化反应:
溴代双环[1.1.1]戊烷衍生物的合成张 红^{†,a} 王明扬^{†,a} 吴新鑫^a 朱 晨^{*,a,b}^(a) 苏州大学材料与化学化工学部 苏州 215123)^(b) 中国科学院上海有机化学研究所 天然产物有机合成重点实验室 上海 200032)

摘要 双环[1.1.1]戊烷(BCP)常被用作苯基、叔丁基和炔基的生物等排体,以提高生物活性分子的类药性。因此,向BCP骨架引入实用性官能团为药物开发中设计新的生物等排体提供了有效策略。报道了自由基参与的[1.1.1]螺桨烷的溴烷基化反应,实现了溴代BCP衍生物的合成。该反应以溴代烷基杂芳基砜为原料,经自由基途径向螺桨烷同时引入烷基杂芳基砜和溴两种官能团。该反应快速高效,在室温下仅需2 h便能完成。产物多样性较好,能够获得一系列新颖的烷基杂芳基砜取代的BCP衍生物。此外,该反应还具备原子经济性高、操作简单和易于克级制备等优点。

关键词 自由基; 双官能团化; 开环; [1.1.1]螺桨烷; 双环[1.1.1]戊烷(BCP)

Radical-Mediated Bromoalkylation of [1.1.1]propellane: Synthesis of
Bromo-substituted Bicyclo[1.1.1]pentane DerivativesZhang, Hong^{†,a} Wang, Mingyang^{†,a} Wu, Xinxin^a Zhu, Chen^{*,a,b}^(a) College of Chemistry, Chemical Engineering and Materials Science, Soochow University, Suzhou 215123)^(b) Key Laboratory of Synthetic Chemistry of Natural Substances, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Shanghai 200032)

Abstract As a bioisostere for phenyl rings, *tert*-butyl groups and internal alkynes, bicyclo[1.1.1]pentane (BCP) can improve the drug-like qualities of bioactive molecules. Therefore, the incorporation of high-value functional groups to BCP scaffold becomes an efficient synthetic strategy to design new bioisosteres in drug development. Herein a radical-mediated bromoalkylation of [1.1.1]propellane was disclosed, leading to brominated BCP derivatives. Bromoalkyl heteroarylsulfones were employed as dual-function reagents in the radical transformation, in which two functionalities, alkylheteroarylsulfone and bromine atom, were concurrently introduced into [1.1.1]propellane. These reactions proceeded rapidly, and were generally completed within 2 h at room temperature. A variety of new alkylheteroarylsulfone-substituted BCP derivatives were furnished with high product diversity. This protocol features excellent atom-economy, simple operation, and gram-scale preparation.

Keywords radicals; difunctionalization; ring opening; [1.1.1]propellane; bicyclo[1.1.1]pentane (BCP)

探索和开发新的生物等排体在药物化学中有着重要的研究意义。双环[1.1.1]戊烷(BCP)可以作为苯环^[1a-1c]、叔丁基^[1d-1e]和内部炔烃^[1f]的生物等排体(图 1),在药物分子中引入BCP结构可以调节药物的生理活性等药学参数。因此,三维环状骨架在现代药物化学研究领域中的重要性正逐渐增强,使得通过在[1.1.1]螺桨烷中合理引入实用性官能团来设计新的基于BCP的生物

等排体在药物开发中具有较好的应用前景^[2]。例如,1996年,在Pellicciari等^[3]开发的mGluR1拮抗剂中,BCP被用作1,4-二取代苯环的生物等排体。2012年,Stepan等^[4]证实BCP作为生物等排体时,可以显著提高化合物的水溶性、渗透性和代谢稳定性等特性。2016年,Nicolaou与Stepan等发现将1,4-二取代的苯基转化为BCP时^[5],可以改善分子的生物药理性^[5a]。因此,研

* Corresponding author. E-mail: chzhu@suda.edu.cn

Received May 1, 2020; revised May 30, 2020; published online June 8, 2020.

Dedicated to Professor Henry N. C. Wong on the occasion of his 70th birthday.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21722205, 21971173).

国家自然科学基金(Nos. 21722205, 21971173)资助项目。

[†] 共同第一作者(These authors contributed equally to this work).

图1 含有BCP结构的生物活性化合物

Figure 1 Bioactive compounds containing the BCP moiety

究BCP衍生物的合成与转化显得尤为重要。

有机化学家们对于[1.1.1]螺桨烷的官能化反应研究,已取得了一些进展^[6]。例如,1994年,Bentrude课题组^[6b]制备了酯基磷酸基双官能化的[1.1.1]螺桨烷;2016年,Baran课题组^[6c]利用环张力释放的策略实现了[1.1.1]螺桨烷氢胺化反应;2017年,Grygorenko课题组^[6d]实现了[1.1.1]螺桨烷的叠氮化和炔基化,并在此基础上,将产物进一步转变为含有[1.1.1]螺桨烷的胺、醛和羧酸等;2019年,Walsh课题组^[6e]报道了一种合成二硫代BCP的通用方法,且具有收率良好和底物范围广等优点。值得一提的是,产物经一步转化即可得到的酮,是二芳基酮的潜在生物等排体。最近,我们课题组^[7]报道了在温和的反应条件下,成功将氟烷基硫醚或氟烷基硒醚与砜同时引入到BCP中,合成了多种BCP的氟烷基硫醚和硒醚衍生物。近年来,有关[1.1.1]螺桨烷的双官能化团化反应策略的报道也是层出不穷。

鉴于杂芳烃和BCP在药物合成中均有重要的应用价值,我们设想将杂芳基烷基砜和溴同时引入[1.1.1]螺桨烷中,为BCP中杂芳基的引入以及后期修饰提供新的思路。可见光参与的自由基反应在有机化学中发挥着重要作用^[8]。以 α -溴代烷基杂芳基砜为原料,在可见光催化的条件下,利用自由基策略实现了向螺桨烷两侧同时引入烷基杂芳基砜和溴两种官能团(图2),反应具有优异原子经济性。

1 结果与讨论

1.1 反应条件优化

首先,进行反应条件的初步探索。在30 W蓝光照

图2 自由基参与的溴烷基化反应合成双官能化BCP衍生物
Figure 2 Incorporation of alkylheteroarylsulfone and bromine atom into BCP

射下,以 α -溴代烷基苯并噻唑砜 **1a** 作为模板底物、2 mol%的 fac-Ir(ppy)_3 为光催化剂、2 equiv.的氟化钾为添加剂、 N,N -二甲基甲酰胺(DMF)为溶剂,反应以43%的产率得到预期的产物**3a**(表1, Entry 1)。在对反应溶剂进行筛选时,乙腈作为最佳溶剂可得到61%的收率(表1, Entries 2~5)。考虑到添加额外的溴源可能影响反应的效率,又分别考察了溴化钾(KBr)、 N -溴代丁二酰亚胺(NBS)和四丁基溴化铵(TBAB)作为添加剂时的反应效果(表1, Entries 6~8)。结果表明,TBAB作为溴源时得到相对较高的收率。随后,考察了其它四种常见的光催化剂 $\text{Ir[dF(CF}_3\text{)ppy]}_2\text{(dtbbpy)(PF}_6\text{)}$ 、 $\text{Ir(dtbbpy)(ppy)}_2\text{(PF}_6\text{)}$ 、Eosin Y和Triphenylpyrylium的催化效果(表1, Entries 9~12)。反应均以中等收率得到目标产物,但是光催化剂 fac-Ir(ppy)_3 催化效率略高。因此,以 fac-Ir(ppy)_3 作为光催化剂进行底物用量的筛选。当对[1.1.1]螺桨烷的用量进行微调(1.2和1.5 equiv.)时,实验结果表明,随着用量的提升反应收率有所降低(表1, Entries 13~14)。其原因可能是,[1.1.1]螺桨烷溶液的增加造成反应液被稀释,导致产率降低。考虑到[1.1.1]螺桨烷沸点较低,在0.1 mmol的底物用量时反应产率可能偏差较大,于是将**1a**与**2**的反应用量增加到0.2 mmol,得到的产率为77%(表1, Entry 15)。最后,对光源的强度进行筛选时发现,14和50 W蓝光灯的照射下,反应收率均有所下降(表1, Entries 16~17)。控制实验的结果也表明,光催化剂和光源是反应进行的必要条件(表1, Entries 18~19)。当不添加四丁基溴化铵时,反应收率降低10%(表1, Entry 20)。最终以Entry 15作为最佳反应条件进行底物适用性考察。值得注意的是,将反应规模放大至1 mmol时,产率仍达到69%。

1.2 底物拓展

在最佳反应条件下,首先对杂芳基的适用性进行考察(表2)。对苯并噻唑的取代基团考察后发现卤素取代时会导致产物收率略有降低(**3b**和**3c**)。对于其它杂芳基,如 N -甲基苯并咪唑、苯并噁唑、苯并呋喃、苯并噻吩等,都可以顺利地转化为目标产物(**3d**~**3g**),其中 N -甲基咪唑以几乎定量的产率得到目标产物(**3h**)。含有5-

表 1 反应条件筛选^a

Table 1 Reaction conditions survey

Entry	2/equiv.	Photocatalyst	Additive	Solvent	Yield ^b /%
1	1.0	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	KF	DMF	43
2	1.0	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	KF	EtOAc	60
3	1.0	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	KF	PhH	57
4	1.0	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	KF	DMAC	59
5	1.0	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	KF	CH ₃ CN	61
6	1.0	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	KBr	CH ₃ CN	63
7	1.0	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	NBS	CH ₃ CN	56
8	1.0	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	TBAB	CH ₃ CN	68
9	1.0	Ir[dF(CF ₃)ppy] ₂ -(dtbbpy)(PF ₆)	TBAB	CH ₃ CN	62
10	1.0	Ir(dtbbpy)(ppy) ₂ -(PF ₆)	TBAB	CH ₃ CN	63
11	1.0	Eosin Y	TBAB	CH ₃ CN	62
12	1.0	Triphenylpyrylium	TBAB	CH ₃ CN	61
13	1.2	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	TBAB	CH ₃ CN	67
14	1.5	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	TBAB	CH ₃ CN	43
15 ^c	1.0	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	TBAB	CH ₃ CN	77
16 ^d	1.0	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	TBAB	CH ₃ CN	67
17 ^e	1.0	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	TBAB	CH ₃ CN	62
18 ^c	1.0	none	TBAB	CH ₃ CN	N.R.
19 ^f	1.0	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	TBAB	CH ₃ CN	N.R.
20 ^c	1.0	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	none	CH ₃ CN	67

^a Reaction conditions: **1a** (0.1 mmol), **2** (as shown in Table), photocatalyst (2 mol%), additive (1.5 equiv.) in solvent (0.1 mol·L⁻¹) under N₂ for 2 h, 30 W blue LEDs. ^b Yields of isolated product. ^c **1a** (0.2 mmol). ^d **1a** (0.2 mmol), 14 W blue LEDs. ^e **1a** (0.2 mmol), 50 W blue LEDs. ^f **1a** (0.2 mmol), in dark.

溴噻唑、吡啶(对位或邻位取代)以及噻吩的底物也可以中等的收率得到对应的目标产物(**3j**~**3l**)。由此可见,五元和六元杂芳环均可在反应体系中引入到 BCP 骨架,该策略对于各类杂芳基具有较好的适用性。

随后对双官能化试剂 **1** 中烷基的适用范围进行考察(表 3)。当将异丙基一侧的甲基换成乙基时,反应仍能以中等的产率得到目标产物(**3m**)。将偕二甲基换成环状结构时,反应可以良好的收率得到串联多环骨架的产物(**3n**~**3p**)。值得注意的是,不仅是全碳环,含氮四元或六元杂环也可以被顺利地引入到 BCP 骨架。由于一级和二级烷基自由基的稳定性不如三级烷基自由基,所以这三类自由基往往呈现出差异较大的反应效果。在该反应体系中,除了三级烷基、二级和一级烷基均可以被引入到 BCP 骨架中,但是产物 **3q**~**3t** 的收率有所降低。同时,利用该策略还可以方便地引入同位素氘(**3s** 和 **3t**)。

根据实验结果及前期的文献报道,以及开关灯实验,提出了可能的反应机理(图 3)。首先,激发态的光敏

表 2 碱 **1** 中的杂芳基范围^aTable 2 Scope of heteroaryl in sulfone **1**

^a Reaction conditions: **1a** (0.2 mmol), **2** (0.2 mmol), *fac*-Ir(ppy)₃ (2 mol%), TBAB (1.5 equiv.) in CH₃CN (0.1 mol·L⁻¹) under N₂, 30 W blue LEDs. ^b Yields of isolated product.

图 3 可能的反应机理

Scheme 3 Plausible reaction mechanism

剂*Ir(III)络合物被双官能化试剂 **1** 氧化淬灭生成 Ir(IV)络合物和烷基自由基中间体 **a**。后者加成至[1.1.1]螺桨烷得到 BCP 碳中心自由基 **b**。随后,该反应可能经历了两种反应途径:(1)自由基 **b** 被 Ir(IV)氧化成碳正离子 **c**,

表 3 磺 1 中的烷基范围^a
Table 3 Scope of alkyl in sulfone 1

^a Reaction conditions: **1a** (0.2 mmol), **2** (0.2 mmol), *fac*-Ir(ppy)₃ (2 mol%), TBAB (1.5 equiv.) in CH₃CN (0.1 mol·L⁻¹) under N₂, 30 W blue LEDs.

^b Yields of isolated product.

并与溴负离子结合得到双官能化产物 **3** (path a); (2) 自由基 **b** 攫取底物 **1** 中的溴原子得到目标产物以及烷基自由基中间体 **a**, 从而实现自由基链式循环 (path b)。开关灯实验结果表明, 关灯后反应的收率没有明显的增加, 因此我们认为该反应可能是可见光氧化还原催化为主的过程 (path a), 但是不排除反应中存在链式反应过程 (path b) 的可能。

2 结论

该工作介绍了在可见光促进下, [1.1.1]螺桨烷经自由基途径实现的溴烷基化反应。反应以 *fac*-Ir(ppy)₃ 作为光催化剂, 四丁基溴化铵作为添加剂, 乙腈作为溶剂, 在 30 W 蓝光照射下, 得到了多种溴代双环[1.1.1]戊烷衍生物。反应条件温和, 操作简单, 并且能够完成产物的克级制备。方法具有优异的原子经济性。该策略利用多种双官能团化试剂, 可以获得一系列不同烷基芳基磺取代的 BCP 衍生物, 为 BCP 的修饰提供了有效途径。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

Bruker 公司 400 MHz AVANCE III HD 核磁共振仪, 溶剂为 CDCl₃, 内标为 TMS; Bruker 公司 VERTEX 70 傅里叶变换红外光谱仪; Waters Micromass 公司 GCT Premier 高分辨质谱仪; INESA WRR 显微熔点仪测定。

实验用的 CH₃CN、DMF、四氢呋喃 (THF)、Et₂O 溶剂为干燥处理后的, 其余所有试剂均为市售试剂, 没有经过进一步纯化。所有已知产物都经核磁氢谱、碳谱和液质联用表征并与文献数据对比确认结构, 所有未知产物都经核磁氢谱、碳谱、红外和高分辨质谱表征确定结构。

3.2 实验方法

3.2.1 双官能化试剂 **1** 的合成

双官能化试剂 **1** 的合成参考文献方法^[9], 其中尚未被报道的底物数据如下。

2-(2-溴丙基磺酰基)-5-氯苯并噻唑 (**1b**): 黄色固体, m.p. 148~149 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.28~8.22 (m, 1H), 7.99~7.94 (m, 1H), 7.62~7.56 (m, 1H), 2.27 (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 163.9, 153.5, 135.9, 134.0, 129.1, 125.4, 123.0, 74.1, 28.2; FT-IR (film) ν: 3092, 3075, 2922, 2851, 1899, 1616, 1539, 1458 cm⁻¹. HRMS [APCI] calcd for C₁₀H₁₀BrClNO₂S₂ [M + H]⁺ 353.9019, found 353.9028.

2-(2-溴丙基磺酰基)-5-溴苯并噻唑 (**1c**): 黄色固体, m.p. 144~145 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.21~8.17 (m, 1H), 8.15~8.10 (m, 1H), 7.78~7.73 (m, 1H), 2.27 (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 162.4, 151.5, 139.2, 131.6, 126.9, 124.7, 122.7, 74.1, 28.2; FT-IR (film) ν: 3063, 2922, 2852, 2361, 2342, 1585, 1460, 1336 cm⁻¹. HRMS [APCI] calcd for C₁₀H₁₀Br₂NO₂S₂ [M + H]⁺ 397.8514, found 397.8524.

2-(2-溴丙基磺酰基)-1-甲基咪唑 (**1h**): 黄色固体, m.p. 102~103 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.26 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.17 (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 137.3, 130.3, 127.1, 76.3, 36.2, 28.0; FT-IR (film) ν: 3135, 3116, 2957, 2923, 2853, 2361, 2341, 1709, 1461, 1281 cm⁻¹. HRMS [APCI] calcd for C₇H₁₂BrN₂O₂S [M + H]⁺ 266.9797, found 266.9807.

3.2.2 [1.1.1]螺桨烷 **2** 的合成

将 1,1-二溴-2,2-二(氯甲基)环丙烷 (4.45 g, 15 mol) 加入 250 mL 瓶中, 加入搅拌子, 于氮气氛围抽换气三次, 加入 10 mL 干燥乙醚, 在 -78 °C 下冷却 10 min 后, 逐滴地加入 MeLi [1.6 mol·L⁻¹ in CH₂(OEt)₂], 加完后, 在此温度下继续剧烈搅拌 15 min, 再将反应移至 0 °C 下, 搅拌 2 h。

减压蒸馏: 将反应瓶上的翻口塞换成减压蒸馏装置, 瓶身置于 0 °C 的冰浴中, 冷凝液用 -78 °C 的乙醇, 馏出液的收集瓶用液氮冷冻, 体系用空气隔膜泵或者油泵抽真空 (无需搅拌, 否则会暴沸导致物料冲出), 第一次馏出液包含了螺桨烷和大量的溴甲烷。在第一次蒸

馏结束后, 为了除去大量溴甲烷, 需要进行第二次蒸馏纯化。将抽真空装置改成水泵, 其他实验条件不变, 蒸馏至溶液中没有气泡冒出(此过程大约 20 min), 馏出液为溴甲烷和螺桨烷的乙醚溶液。

储存液浓度的测定: 取出 50 μL 原液, 添加 50 μL 二氯甲烷(DCM)为内标物, 测核磁浓度。

[1.1.1]螺桨烷 **2** 的保存: 置于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冷冻柜中密封保存。

3.2.3 双环[1.1.1]戊烷(BCPs)双官能化产物 **3** 的合成

将杂芳基硼试剂(0.2 mmol, 1.0 equiv.)、光催化剂 *fac*-Ir(ppy)₃ (0.004 mmol, 0.02 equiv.)和四丁基溴化铵(0.3 mmol, 1.5 equiv.)装入 5 mL 反应瓶中, 氮气抽换气保护。在氮气氛围下, 注入[1.1.1]螺桨烷(0.2 mmol, 1.0 equiv.)和 2.0 mL 乙腈, 反应在 30 W 蓝光照射下进行, 室温搅拌至反应结束(TLC 监测)。反应结束后, 将溶剂旋干, 通过柱层析分离提纯得到目标产物。

克级制备反应过程: 将杂芳基硼试剂 **2a** (1.0 mmol, 335 mg, 1.0 equiv.)、光催化剂 *fac*-Ir(ppy)₃ (0.02 mmol, 13 mg, 0.02 equiv.)和四丁基溴化铵(1.5 mmol, 484 mg, 1.5 equiv.)装入 20 mL 反应瓶中, 氮气抽换气保护。在氮气氛围下, 注入[1.1.1]螺桨烷(1.0 mmol, 2.27 mL, 0.44 mol/L in Et₂O, 1.0 equiv.)和 10.0 mL 乙腈, 反应在 30 W 蓝光照射下进行, 室温搅拌至反应结束(TLC 监测)。反应结束后, 将溶剂旋干, 通过柱层析分离提纯得到目标产物。

1-(2-(苯并噻唑-2-磺酰基)丙基)-3-溴双环[1.1.1]戊烷(**3a**): 59 mg 白色固体, 产率 77%. m.p. 171~172 $^{\circ}\text{C}$; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.28~8.21 (m, 1H), 8.05~7.99 (m, 1H), 7.69~7.57 (m, 2H), 2.35 (s, 6H), 1.51 (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 164.5, 153.0, 137.1, 128.2, 127.7, 125.7, 122.2, 64.4, 57.5, 43.1, 35.7, 20.6; FT-IR (film) ν : 3008, 2992, 2974, 2920, 2881, 2361, 2342, 1312 cm^{-1} . HRMS [ESI] calcd for C₁₅H₁₆BrNNaO₂S₂ [M+Na]⁺ 407.9698, found 407.9699 ([1.1.1]螺桨烷的浓度: 0.43 mol/L in Et₂O).

1-(2-(5-氯苯并噻唑-2-磺酰基)丙基)-3-溴双环[1.1.1]戊烷(**3b**): 38 mg 黄色固体, 产率 45%. m.p. 133~134 $^{\circ}\text{C}$; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.24~8.19 (m, 1H), 7.97~7.92 (m, 1H), 7.60~7.55 (m, 1H), 2.33 (s, 6H), 1.49 (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 166.6, 153.7, 135.3, 134.0, 128.9, 125.3, 123.1, 64.5, 57.4, 43.0, 35.5, 20.6; FT-IR (film) ν : 2974, 2921, 2881, 2855, 2361, 2341, 1539 cm^{-1} . HRMS [ESI] calcd for C₁₅H₁₅BrClNNaO₂S₂ [M+Na]⁺ 441.9308, found 441.9300 ([1.1.1]螺桨烷的浓度: 0.39 mol/L in Et₂O).

1-(2-(5-溴苯并噻唑-2-磺酰基)丙基)-3-溴双环[1.1.1]戊烷(**3c**): 52 mg 黄色固体, 产率 56%. m.p. 133~134 $^{\circ}\text{C}$; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.19~8.16 (m, 1H), 8.11~8.06 (m, 1H), 7.77~7.72 (m, 1H), 2.34 (s, 6H), 1.50 (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 165.1, 151.8, 138.6, 131.5, 126.7, 124.8, 122.4, 64.5, 57.4, 43.0, 35.5, 20.6; FT-IR (film) ν : 3086, 3012, 2986, 2974, 2921, 2851, 1646, 1508 cm^{-1} . HRMS [APCI] calcd for C₁₅H₁₆Br₂NO₂S₂ [M+H]⁺ 463.8984, found 463.8990 ([1.1.1]螺桨烷的浓度: 0.40 mol/L in Et₂O).

1-(2-(1-甲基苯并咪唑-2-磺酰基)丙基)-3-溴双环[1.1.1]戊烷(**3d**): 41 mg 黄色固体, 产率 53%. m.p. 157~158 $^{\circ}\text{C}$; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.92~7.87 (m, 1H), 7.51~7.43 (m, 2H), 7.42~7.36 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 2.37 (s, 6H), 1.43 (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 144.8, 141.2, 136.1, 126.3, 124.3, 122.1, 110.7, 64.6, 57.6, 42.9, 35.7, 32.3, 20.5; FT-IR (film) ν : 2993, 2974, 2921, 2885, 2851, 2361, 2342, 1455 cm^{-1} . HRMS [ESI] calcd for C₁₆H₁₉BrN₂NaO₂S₂ [M+Na]⁺ 405.0243, found 405.0247 ([1.1.1]螺桨烷的浓度: 0.39 mol/L in Et₂O).

1-(2-(苯并噻唑-2-磺酰基)丙基)-3-溴双环[1.1.1]戊烷(**3e**): 22 mg 白色固体, 产率 30%. m.p. 146~147 $^{\circ}\text{C}$; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.96~7.91 (m, 1H), 7.73~7.68 (m, 1H), 7.62~7.56 (m, 1H), 7.55~7.49 (m, 1H), 2.33 (s, 6H), 1.49 (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 157.0, 151.1, 139.9, 128.8, 126.4, 122.5, 112.0, 64.3, 57.3, 42.8, 35.4, 20.1; FT-IR (film) ν : 2999, 2970, 2922, 2853, 2361, 2342, 1518, 1237 cm^{-1} . HRMS [ESI] calcd for C₁₅H₁₆BrNNaO₃S₂ [M+Na]⁺ 391.9926, found 391.9928 ([1.1.1]螺桨烷的浓度: 0.39 mol/L in Et₂O).

1-(2-(苯并呋喃-2-磺酰基)丙基)-3-溴双环[1.1.1]戊烷(**3f**): 22 mg 白色固体, 产率 30%. m.p. 156~157 $^{\circ}\text{C}$; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.76~7.71 (m, 1H), 7.63~7.58 (m, 1H), 7.55~7.49 (m, 2H), 7.41~7.35 (m, 1H), 2.35 (s, 6H), 1.41 (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 156.5, 148.6, 128.4, 125.7, 124.6, 123.2, 116.8, 112.6, 62.8, 57.4, 43.0, 35.7, 20.4; FT-IR (film) ν : 2973, 2921, 2853, 2361, 2341, 1585, 1460, 1336 cm^{-1} . HRMS [APCI] calcd for C₁₆H₁₈BrO₃S₂ [M+H]⁺ 369.0155, found 369.0165 ([1.1.1]螺桨烷的浓度: 0.37 mol/L in Et₂O).

1-(2-(苯并噻吩-2-磺酰基)丙基)-3-溴双环[1.1.1]戊烷(**3g**): 23 mg 白色固体, 产率 30%. m.p. 165~166 $^{\circ}\text{C}$; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.98~7.86 (m, 3H), 7.57~7.45 (m, 2H), 2.38 (s, 6H), 1.40 (s, 6H); ¹³C NMR

(100 MHz, CDCl_3) δ : 143.1, 137.6, 137.5, 133.4, 127.8, 126.0, 125.6, 122.7, 63.1, 57.6, 43.1, 35.7, 21.0; FT-IR (film) ν : 2996, 2972, 2921, 2888, 2853, 2361, 2341, 1702, 1593, 1364 cm^{-1} . HRMS [APCI] calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{BrO}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 384.9926, found 384.9922 ([1.1.1]螺桨烷的浓度: 0.44 mol/L in Et_2O).

1-(2-(1-甲基咪唑-2-磺酰基)丙基)-3-溴双环[1.1.1]戊烷(**3h**): 64 mg 黄色固体, 产率 96%. m.p. 145~146 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.22~7.19 (m, 1H), 7.06~7.02 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.31 (s, 6H), 1.35 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 139.3, 129.9, 126.4, 64.0, 57.5, 43.0, 35.9, 35.8, 20.3; FT-IR (film) ν : 3003, 2969, 2921, 2880, 2361, 2341, 1463 cm^{-1} . HRMS [ESI] calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 333.0267, found 333.0273 ([1.1.1]螺桨烷的浓度: 0.44 mol/L in Et_2O).

1-(2-(5-溴噻唑-2-磺酰基)丙基)-3-溴双环[1.1.1]戊烷(**3i**): 22 mg 黄色固体, 产率 53%. m.p. 106~107 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.95 (s, 1H), 2.33 (s, 6H), 1.43 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 164.9, 146.7, 118.2, 64.2, 57.4, 43.0, 35.5, 20.5; FT-IR (film) ν : 2998, 2974, 2921, 2853, 2361, 2341, 1701, 1468 cm^{-1} . HRMS [ESI] calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{NNaO}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 435.8647, found 435.8638 ([1.1.1]螺桨烷的浓度: 0.44 mol/L in Et_2O).

1-(2-(吡啶-2-磺酰基)丙基)-3-溴双环[1.1.1]戊烷(**3j**): 26 mg 黄色固体, 产率 40%. m.p. 115~116 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.82~8.74 (m, 1H), 8.11~8.05 (m, 1H), 8.00~7.93 (m, 1H), 7.60~7.53 (m, 1H), 2.28 (s, 6H), 1.38 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 156.2, 150.2, 138.0, 127.5, 125.2, 62.8, 57.4, 43.3, 35.9, 20.8; FT-IR (film) ν : 2968, 2922, 2873, 2854, 2361, 2341, 1717, 1424 cm^{-1} . HRMS [ESI] calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BrNNaO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 351.9977, found 351.9990 ([1.1.1]螺桨烷的浓度: 0.39 mol/L in Et_2O).

1-(2-(吡啶-4-磺酰基)丙基)-3-溴双环[1.1.1]戊烷(**3k**): 29 mg 白色固体, 产率 44%. m.p. 193~194 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.95~8.85 (m, 2H), 7.77~7.65 (m, 2H), 2.37 (s, 6H), 1.24 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 150.9, 144.5, 123.4, 62.6, 57.6, 42.7, 35.4, 20.9; FT-IR (film) ν : 3002, 2974, 2923, 2887, 2854, 2361, 2342, 1402 cm^{-1} . HRMS [ESI] calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BrNO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 330.0158, found 330.0151 ([1.1.1]螺桨烷的浓度: 0.44 mol/L in Et_2O).

1-(2-(噻唑-2-磺酰基)丙基)-3-溴双环[1.1.1]戊烷(**3l**): 31 mg 黄色固体, 产率 46%. m.p. 143~144 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR

(400 MHz, CDCl_3) δ : 9.00 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 7.59 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 2.27 (s, 6H), 1.43 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 164.9, 158.6, 123.9, 63.3, 57.3, 43.3, 35.8, 20.7; FT-IR (film) ν : 3420, 2989, 2247, 1746, 1653, 1637, 1624, 1383, 1248 cm^{-1} . HRMS [APCI] calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 331.0110, found 331.0103 ([1.1.1]螺桨烷的浓度: 0.40 mol/L in Et_2O).

1-(2-(苯并噻唑-2-磺酰基)丁基)-3-溴双环[1.1.1]戊烷(**3m**): 40 mg 白色固体, 产率 51%. m.p. 124~125 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.27~8.21 (m, 1H), 8.04~7.99 (m, 1H), 7.68~7.56 (m, 2H), 2.39 (s, 6H), 2.12~2.02 (m, 1H), 2.02~1.91 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.00 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 165.2, 153.0, 137.1, 128.1, 127.6, 125.7, 122.2, 68.0, 58.4, 43.0, 35.6, 26.8, 17.1, 9.0; FT-IR (film) ν : 2987, 2974, 2919, 2884, 2851, 2361, 2341, 1465 cm^{-1} . HRMS [ESI] calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{BrNNaO}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 421.9855, found 421.9863 ([1.1.1]螺桨烷的浓度: 0.39 mol/L in Et_2O).

1-(1-(苯并噻唑-2-磺酰基)环戊基)-3-溴双环[1.1.1]戊烷(**3n**): 57 mg 白色固体, 产率 70%. m.p. 147~148 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.25~8.20 (m, 1H), 8.05~7.99 (m, 1H), 7.68~7.57 (m, 2H), 2.76~2.65 (m, 2H), 2.23 (s, 6H), 1.98~1.89 (m, 2H), 1.74~1.54 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 165.8, 153.0, 136.9, 128.1, 127.7, 125.6, 122.2, 73.9, 57.5, 43.1, 36.5, 32.4, 26.5; FT-IR (film) ν : 2971, 2923, 2877, 2361, 2341, 1686, 1315 cm^{-1} . HRMS [ESI] calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{BrNNaO}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 433.9855, found 433.9865 ([1.1.1]螺桨烷的浓度: 0.39 mol/L in Et_2O).

1-(4-(苯并噻唑-2-磺酰基)-1-叔丁氧羰基哌啶基)-3-溴双环[1.1.1]戊烷(**3o**): 56 mg 白色固体, 产率 51%. m.p. 186~187 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.24~8.19 (m, 1H), 8.04~7.99 (m, 1H), 7.67~7.57 (m, 2H), 3.91~3.77 (m, 2H), 3.31~3.17 (m, 2H), 2.53~2.41 (m, 2H), 2.38 (s, 6H), 2.04~1.96 (m, 2H), 1.36 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 164.8, 154.5, 153.0, 137.0, 128.4, 127.8, 125.8, 122.3, 80.2, 65.6, 58.9, 42.6, 35.2, 28.3, 27.9; FT-IR (film) ν : 3005, 2977, 2930, 2361, 2342, 1686, 1411, 1277 cm^{-1} . HRMS [ESI] calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{BrN}_2\text{NaO}_4\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 549.0488, found 549.0510 ([1.1.1]螺桨烷的浓度: 0.39 mol/L in Et_2O).

1-(3-(苯并噻唑-2-磺酰基)-1-叔丁氧羰基氮杂环丁基)-3-溴双环[1.1.1]戊烷(**3p**): 70 mg 白色固体, 产率 70%. m.p. 141~143 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.23~8.18 (m, 1H), 8.06~8.01 (m, 1H), 7.71~7.59 (m,

2H), 4.73 (d, $J=10.0$ Hz, 2H), 3.97 (d, $J=10.0$ Hz, 2H), 2.25 (s, 6H), 1.39 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 163.9, 155.7, 152.7, 136.5, 128.6, 128.0, 125.7, 122.4, 80.9, 60.3, 57.2, 40.2, 35.4, 28.2; FT-IR (film) ν : 2974, 2920, 2889, 2361, 2341, 1702, 1468, 1373, 1325 cm^{-1} . HRMS [ESI] calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{NaO}_4\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 521.0175, found 521.0178 ([1.1.1]螺桨烷的浓度: 0.39 mol/L in Et_2O).

1-(苯并噻唑-2-磺酰基乙基)-3-溴双环[1.1.1]戊烷 (**3q**): 38 mg 白色固体, 产率 51%. m.p. 134~135 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.22~8.18 (m, 1H), 8.04~8.00 (m, 1H), 7.68~7.57 (m, 2H), 3.99 (q, $J=7.2$ Hz, 1H), 2.30 (s, 6H), 1.42 (d, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 165.5, 152.7, 136.7, 128.2, 127.8, 125.5, 122.4, 58.9, 58.3, 38.6, 35.6, 11.9; FT-IR (film) ν : 2974, 2951, 2921, 2883, 2851, 2361, 2341, 1325 cm^{-1} . HRMS [ESI] calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{BrNO}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 371.9722, found 371.9733 ([1.1.1]螺桨烷的浓度: 0.39 mol/L in Et_2O).

1-(苯并噻唑-2-磺酰基甲基)-3-溴双环[1.1.1]戊烷 (**3r**): 26 mg 白色固体, 产率 37%. m.p. 127~128 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.22~8.17 (m, 1H), 8.06~8.01 (m, 1H), 7.69~7.58 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.29 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 165.8, 152.5, 136.6, 128.3, 127.9, 125.4, 122.5, 59.5, 54.7, 35.4, 33.9; FT-IR (film) ν : 3004, 2975, 2913, 2882, 2361, 2342, 1471 cm^{-1} . HRMS [ESI] calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{BrNNaO}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 379.9385, found 379.9391 ([1.1.1]螺桨烷的浓度: 0.39 mol/L in Et_2O).

1-(1-(苯并噻唑-2-磺酰基)-1-氘代乙基)-3-溴双环[1.1.1]戊烷(**3s**): 32 mg 白色固体, 产率 42%. m.p. 133~134 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.22~8.17 (m, 1H), 8.05~7.99 (m, 1H), 7.68~7.57 (m, 2H), 2.30 (s, 6H), 1.41 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 165.5, 152.7, 136.7, 128.2, 127.8, 125.5, 122.4, 58.5 (t, $J_{\text{C-D}}=21.4$ Hz), 58.3, 38.5, 35.6, 11.8; FT-IR (film) ν : 2974, 2920, 2883, 2851, 2361, 2341, 1319 cm^{-1} . HRMS [ESI] calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{DBrNNaO}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 394.9604, found 394.9594 ([1.1.1]螺桨烷的浓度: 0.39 mol/L in Et_2O).

1-(苯并噻唑-2-磺酰基氘代甲基)-3-溴双环[1.1.1]戊烷(**3t**): 28 mg 黄色固体, 产率 39%. m.p. 129~130 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.22~8.17 (m, 1H), 8.05~8.01 (m, 1H), 7.69~7.58 (m, 2H), 3.83 (s, 1H), 2.29 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 165.8, 152.5, 136.6, 128.3, 127.9, 125.4, 122.5, 59.5, 54.4 (t, $J_{\text{C-D}}=21.4$ Hz), 35.4, 33.9; FT-IR (film) ν : 2922, 2853, 1553, 1470,

1327, 1277, 1243 cm^{-1} . HRMS [ESI] calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{DBrNNaO}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 380.9448, found 380.9439 ([1.1.1]螺桨烷的浓度: 0.39 mol/L in Et_2O).

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **1b**、**1c**、**1h** 和 **3a~3t** 的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] (a) Pellicciari, R.; Raimondo, M.; Marinozzi, M.; Natalini, B.; Costantino, G.; Thomsen, C. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2874.
(b) Auberson, Y. P.; Brocklehurst, C.; Furegati, M.; Fessard, T. C.; Koch, G.; Decker, A.; Vecchia, L. L.; Briard, E. *ChemMedChem* **2017**, *12*, 590.
(c) Goh, Y. L.; Cui, Y. T.; Pendharkar, V.; Adsool, V. A. *ACS Med. Chem. Lett.* **2017**, *8*, 516.
(d) Westphal, M. V.; Wolfstädter, B. T.; Plancher, J.-M.; Gatfield, J.; Carreira, E. M. *ChemMedChem* **2015**, *10*, 461.
(e) Barbachyn, M. R.; Hutchinson, D. K.; Toops, D. S.; Reid, R. J.; Zurenko, G. E.; Yagi, B. H.; Schaadt, R. D.; Allison, J. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 671.
(f) Makarov, I. S.; Brocklehurst, C. E.; Karaghiosoff, K.; Koch, G.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 12774.
- [2] (a) Meanwell, N. A. *Chem. Res. Toxicol.* **2016**, *29*, 564.
(b) Dockery, K. P.; Bentrude, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1388.
(c) Marinozzi, M.; Fulco, M. C.; Rizzo, R.; Pellicciari, R. *Synlett* **2004**, 1027.
(d) Bunker, K. D.; Sach, N. W.; Huang, Q. H.; Richardson, P. F. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4746.
- [3] Pellicciari, R.; Raimondo, M.; Marinozzi, M.; Natalini, B.; Costantino, G.; Thomsen, C. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2874.
- [4] Stepan, A. F.; Subramanyam, C.; Efremov, I. V.; Dutra, J. K.; O'Sullivan, T. J.; DiRico, K. J.; McDonald, W. S.; Won, A.; Dorff, P. H.; Nolan, C. E.; Becker, S. L.; Pustilnik, L. R.; Riddell, D. R.; Kauffman, G. W.; Kormos, B. L.; Zhang, L.; Lu, Y.; Capetta, S. H.; Green, M. E.; Karki, K.; Sibley, E.; Atchison, K. P.; Hallgren, A. J.; Oborski, C. E.; Robshaw, A. E.; Sneed, B.; O'Donnell, C. J. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 3414.
- [5] (a) Nicolaou, K. C.; Vourloumis, D.; Totokotsopoulos, S.; Papakyrakou, A.; Karsunky, H.; Fernando, H.; Gavriluk, J.; Webb, D.; Stepan, A. F. *ChemMedChem* **2016**, *11*, 31.
(b) Auberson, Y. P.; Brocklehurst, C.; Furegati, M.; Fessard, T. C.; Koch, G.; Decker, A.; Vecchia, L. L.; Briard, E. *ChemMedChem* **2017**, *12*, 590.
(c) Goh, Y. L.; Cui, Y. T.; Pendharkar, V.; Adsool, V. A. *ACS Med. Chem. Lett.* **2017**, *8*, 516.
(d) Measom, N. D.; Down, K. D.; Hirst, D. J.; Jamieson, C.; Manas, E. S.; Patel, V. K.; Somers, D. O. *ACS Med. Chem. Lett.* **2017**, *8*, 43.
- [6] (a) Kanazawa, J.; Uchiyama, M. *Synlett.* **2018**, *30*, 1.
(b) Dockery, K. P.; Bentrude, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10332.
(c) Gianatassio, R.; Lopchuk, J. M.; Wang, J.; Pan, C.-M.; Malins, L. R.; Prieto, L.; Brandt, T. A.; Collins, M. R.; Gallego, G. M.; Sach, N. W.; Spangler, J. E.; Zhu, H. C.; Zhu, J. J.; Baran, P. S. *Science* **2016**, *351*, 241.
(d) Kokhan, S. O.; Valter, Y. B.; Tymsunik, A. V.; Komarov, I. V.; Grygorenko, O. O. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 6450.

- (e) Trongsirawat, N.; Pu, Y.; Nieves-Quinones, Y.; Shelp, R. A.; Kozłowski, M. C.; Walsh, P. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 13416.
- (f) Kanazawa, J.; Maeda, K.; Uchiyama, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 17791.
- (g) Shelp, R. A.; Walsh, P. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 15857.
- (h) Hughes, J. M. E.; Scarlata, D. A.; Chen, A. C.-Y.; Burch, J. D.; Gleason, J. L. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6800.
- [7] Wu, Z.; Xu, Y.; Liu, J.; Wu, X.; Zhu, C. *Sci. China Chem.* **2020**, *63*, 1025.
- [8] Ding, K. L.; Xiao, W. J.; Wu, L.-Z. *Acta Chim. Sinica* **2017**, *75*, 5 (in Chinese).
(丁奎岭, 肖文精, 吴骊珠, 化学学报, **2017**, *75*, 5.)
- [9] (a) Liu, J.; Wu, S.; Yu, J.; Lu, C.; Wu, Z.; Wu, X.; Xue, X.-S.; Zhu, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 8195.
(b) Niu, T.; Liu, J.; Wu, X.; Zhu, C. *Chin. J. Chem.* **2020**, *38*, 803.

(Li, L.; Fan, Y.)