

金催化分子间氧化炔酰胺合成 α -氨基酰胺

李 龙 周 波 叶龙武*

(固体表面物理化学国家重点实验室 福建省化学生物学重点实验室 厦门大学化学化工学院 厦门 361005)

摘要 α -氨基酰胺作为一类重要的羰基化合物广泛存在于众多天然的和非天然的生物活性分子之中. 本工作实现了芳胺 NH 对在水相体系中通过金催化的分子间氧化炔烃途径产生的 α -羰基金卡宾的插入反应. 这种通过非重氮方式产生 α -羰基金卡宾的策略为有效合成多种官能团化的 α -氨基酰胺化合物提供了一种通用且实用的方法.

关键词 金催化; α -氨基酰胺; 金卡宾; 氧化反应

Efficient and Practical Synthesis of α -Amino Amides through Gold-Catalyzed Intermolecular Oxidation of Ynamides

Li, Long Zhou, Bo Ye, Longwu*

(State Key Laboratory for Physical Chemistry of Solid Surfaces & The Key Laboratory for Chemical Biology of Fujian Province, College of Chemistry and Chemical Engineering, Xiamen University, Xiamen 361005)

Abstract α -Amino amides constitute an important category of carbonyl compounds which exist in a large number of bioactive natural and non natural molecules. In this paper, an efficient intermolecular reaction of gold carbene intermediates, generated through gold-catalyzed intermolecular oxidation of alkynes, with primary anilines has been realized in aqueous media. Importantly, this non-diazo approach provides a general and practical solution for the synthesis of various functionalized α -amino amides.

Keywords gold catalysis; α -amino amides; gold carbenoids; oxidation

α -氨基酰胺化合物广泛存在于众多天然的和非天然的生物活性分子之中^[1], 此外, 该类化合物还是有机合成中的重要中间体, 可以很方便地转化成一系列有用分子^[2]. 近年来, α -氨基酰胺的合成方法已取得了很大的进展^[3], 其中常用的方法是通过过渡金属催化的分解重氮化合物的方法得到金属卡宾, 然后该金属卡宾通过简单的 NH 插入反应被胺类化合物进一步捕获^[4]. 但是该类方法要使用易爆且剧毒的重氮化合物, 大大限制了其在合成中的进一步应用. 此外, 该类反应主要适用于合成 α -氨基酯类化合物^[5]. 因此, 发展另外一种高效、实用、且具有广谱性的合成方法十分有必要, 具有重要的理论和现实意义.

均相金催化因其催化活性高、反应条件温和、官能团兼容性好, 可以说是近十年来金属催化领域最为活跃

的研究课题之一^[6]. 近年来, 通过金催化的对炔烃化合物的氧化途径来产生 α -羰基金卡宾, 是目前均相金催化领域的一大研究热点, 因为该策略可以使炔烃化合物作为 α -重氮羰基化合物的等同体^[7,8]. 但是目前关于通过氧化炔烃的途径产生 α -羰基金卡宾的化学主要集中在末端炔烃的研究, 而非末端炔烃在此条件下得到的主要是过度氧化的二酮产物^[9]. 最近, 我们课题组在研究金催化的分子间氧化非末端炔烃的反应中发现^[10], 在水相中即可有效产生 α -羰基金卡宾^[10a], 并且研究发现水可以很好地抑制金催化的过度氧化反应. 在此基础上, 我们成功实现了吡啶、三级苯胺、二级苯胺对该类 α -羰基金卡宾的有效捕获. 受此鼓舞, 我们希望进一步深入研究一级苯胺对该类 α -羰基金卡宾的 NH 插入反应, 为合成 α -氨基酰胺化合物提供一种高效且实用的方法.

* E-mail: longwuye@xmu.edu.cn

Received December 3, 2014; revised January 1, 2014; published online January 9, 2014.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21102119, 21272191) and the Program for Changjiang Scholars and Innovative Research Team in University (PCSIRT).

国家自然科学基金(Nos. 21102119, 21272191)和教育部创新团队资助项目.

1 结果与讨论

1.1 反应条件优化

炔酰胺 **1a** (0.2 mmol), 苯胺 **2a** (0.4 mmol), 0.26 mmol 2-溴吡啶氮氧, 5 mol% IPrAuNTf₂, 2 mL 1,2-二氯乙烷(DCE)与水体积比为1:1的混合液, 用TLC监控反应, 80 °C搅拌反应2 h后, 原料反应完全. 通过核磁氢谱内标分析反应体系发现主产物 **3a** 产率 70%, 副产物二酮化合物 **3aa** 的产率为 15%, 水解产物 **3ab** 产率为 10% (Table 1, Entry 1). 用上述投料比, 以炔酰胺 **1a** 为模型底物, 进行反应条件的优化, 炔酰胺 **1a** 在不同条件下的反应结果见表 1.

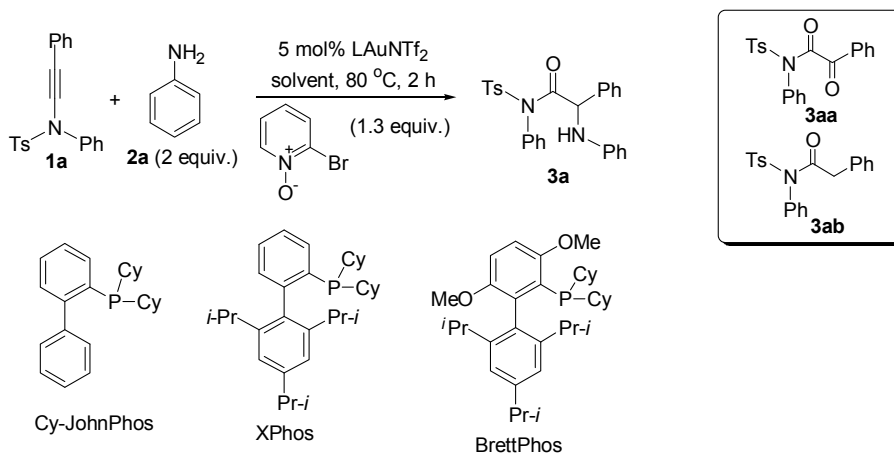
需要强调的是, 为使该类反应更具实用性, 这里我们使用 1.3 equiv.的氧化剂来优化反应条件. 研究发现, 当氧化剂的用量从 2 equiv. (即之前的研究结果^[10a], Table 1, Entry 2)降低至 1.3 equiv.时, 产率有了明显的下降, 特别是过度氧化产物 **3aa** 和水解产物 **3ab** 明显增多 (Table 1, Entry 2 vs Entry 1). 基于此, 我们首先研究混合溶剂的比例对反应的影响, 研究发现混合溶剂中水的比例下降对抑制炔酰胺的水解反应有益, 产率可略微提

高 (Table 1, Entry 3). 在确定溶剂比例后, 我们开始着手研究金催化剂的配体对反应的影响, 研究发现当使用 Ph₃P, (4-CF₃C₆H₄)₃P, BrettPhos, XPhos 作为配体时都不利于该反应的进行, 反应产率明显降低, 副产物增加 (Table 1, Entries 4~7); 但幸运的是, Cy-JohnPhos 配体给出了很好的结果, 产物核磁产率可达到 88%, 过度氧化和水解等副反应都得到大大抑制 (Table 1, Entry 8). 为了进一步研究溶剂在该类反应中的作用, 我们以 Cy-JohnPhosAuNTf₂ 为催化剂, 其他条件相同, 发现在纯有机溶剂比纯水中明显更好 (Table 1, Entries 9, 10). 这些结果表明在该类反应中水确实能很好地抑制炔酰胺的过度氧化, 但伯胺相对于仲胺和叔胺而言, 其亲核性有所降低, 因此, 导致在水相体系中水解反应明显, 特别是在纯水体系中金催化的水解反应占据了主导 (Table 1, Entry 10).

通过上述的条件优化, 最终我们确定了该反应的最优条件是: 2-溴吡啶氮氧 (1.3 equiv.) 为氧化剂, 溶剂为 1, 2-二氯乙烷与水体积比为 10:1 的混合溶剂, Cy-JohnPhosAuNTf₂ (5 mol%) 为金催化剂, 反应温度 80 °C, 反应时间为 2 h (Table 1, Entry 8).

表 1 反应条件优化^a

Table 1 Reaction conditions optimization



Entry	Gold catalyst	Solvent (Volume ratio)	Yield ^b /%		
			3a	3aa	3ab
1	IPrAuNTf ₂	DCE/H ₂ O (1 : 1)	70	15	10
2 ^c	IPrAuNTf ₂	DCE/H ₂ O (1 : 1)	80	10	6
3	IPrAuNTf ₂	DCE/H ₂ O (10 : 1)	73	15	7
4	Ph ₃ PAuNTf ₂	DCE/H ₂ O (10 : 1)	45	13	30
5	(4-CF ₃ C ₆ H ₄) ₃ PAuNTf ₂	DCE/H ₂ O (10 : 1)	50	25	20
6	BrettPhosAuNTf ₂	DCE/H ₂ O (10 : 1)	48	20	30
7	XPhosAuNTf ₂	DCE/H ₂ O (10 : 1)	60	20	20
8	Cy-JohnPhosAuNTf ₂	DCE/H ₂ O (10 : 1)	88	<5	<5
9	Cy-JohnPhosAuNTf ₂	DCE	75	18	<5
10	Cy-JohnPhosAuNTf ₂	H ₂ O	13	<5	75

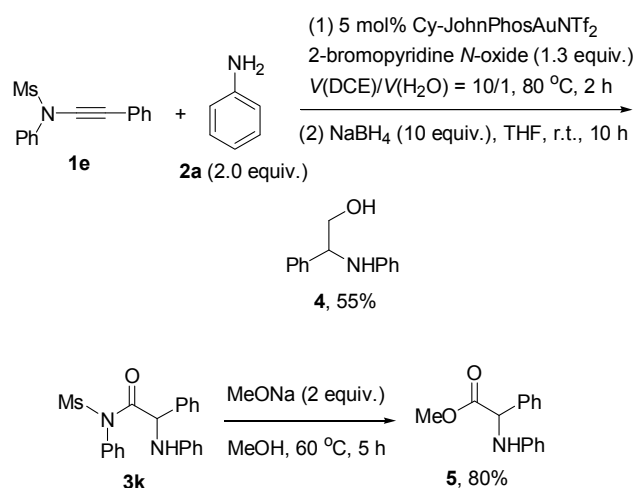
^a Reactions run in vials with DCE and/or deionized water; [**1a**]=0.1 mol/L. ^b Measured by ¹H NMR using diethyl phthalate as the internal standard. ^c 2.0 equiv. of 2-bromopyridine N-oxide was used.

1.2 反应适用性研究

在最优化的反应条件下, 对底物的普适性进行了研究. 如表 2 所示, 首先研究在芳胺上不同官能团的影响, 研究结果表明在芳胺的对位、间位存在吸电子基团(氟、氯和溴)时, 底物几乎都能以良好到优秀的产率转化成相应的 α -氨基酰胺 **3c**~**3g** (Table 2, Entries 3~7); 而当芳胺的对位存在供电子基团(甲基)时, 产率有所下降 (Table 2, Entry 2). 然后研究不同炔胺对反应性的影响, 实验数据表明芳环 R^1 上的取代基电性对反应产率有较大影响, 给电子基团(甲基)的产率要明显优于吸电子基团(氟)的产率 (Table 2, Entries 9, 10); 炔胺的保护基同样也受其电性影响较大, 吸电子能力越强产率越低(吸电子能力: $Bs > Ts > Ms$) (Table 2, Entries 1, 11, 12); 进一步考察炔胺 R^2 取代基的影响, 研究发现当取代基为烷基时反应也能进行, 只是产率会有所降低 (Table 2, Entry 8). 最后, 需要特别指出的是, 当使用脂肪族的一级胺(如苄胺、正己胺等)作为亲核试剂去试图捕获该类 α -羰基金卡宾时, 反应体系变得较为混乱, 并没有得到相应的 α -氨基酰胺化合物. 我们推测很可能是随着脂肪族一级胺配位能力的增强, 从而使金催化剂毒化.

1.3 该类金催化分子间氧化炔酰胺反应的应用

α -氨基酰胺化合物作为重要的合成中间体广泛应用于有机合成. 例如, 可将金催化的上述氧化反应与 $NaBH_4$ 还原反应在一锅中进行, 即可方便得到 β -氨基醇类化合物 **4**, 产率为 55% (Scheme 1). 此外, 通过一步简单的醇解反应即可以 80% 的产率得到相应的 α -氨基酯类化合物 **5** (Scheme 1)^[11].



图式 1 合成中的应用

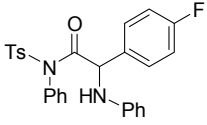
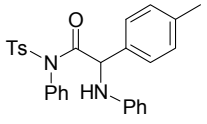
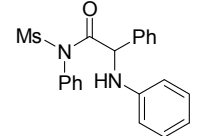
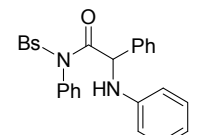
Scheme 1 Synthetic applications

表 2 反应范围^a

Table 2 The reaction scope

$ \begin{array}{c} \text{PG}-\text{N}(\text{R}^2)=\text{C}(\text{R}^1)-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^3 \\ \text{1} \end{array} + \begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{R}^3-\text{C}_6\text{H}_4 \\ \text{2 (2.0 equiv.)} \end{array} \xrightarrow[\text{V(DCE)/V(H}_2\text{O)} = 10/1, 80\text{ }^\circ\text{C, 2 h}]{5\text{ mol\% Cy-JohnPhosAuNTf}_2, \text{ 2-bromopyridine N-oxide (1.3 equiv.)}} \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{PG}-\text{N}(\text{R}^2)-\text{C}-\text{CH}(\text{R}^1)-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}^3 \\ \text{3} \end{array} $			
Entry	Product	3	Yield/%
1		3a	85
2		3b	67
3		3c	76
4		3d	91
5		3e	75
6		3f	90
7		3g	93
8		3h	62

续表

Entry	Product	3	Yield/%
9		3i,	72
10		3j,	85
11		3k,	98
12		3l,	68

^a Reactions run in vials; isolated yields are reported.

2 结论

综上所述, 我们成功地实现了分子间芳胺对 α -羰基金卡宾的 NH 插入反应, 以良好到优秀的产率得到了一系列官能团化的 α -氨基酰胺化合物。相对于传统的通过 Rh, Cu, Ru 等金属分解重氮化合物产生金属卡宾的方式, 这种通过氧化炔烃的方式产生金属卡宾的途径很好地避免了使用易爆、剧毒、不易制备的重氮化合物。此外, 该类反应还具有底物普适性广、官能团兼容性好、反应条件温和等优点, 为构建合成上非常有用的 α -氨基酰胺化合物提供了一条有效、方便的途径。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

金催化剂均根据已知文献制备。反应底物均购自阿拉丁、安耐吉、百灵威等公司, 所有药品和试剂均为分析纯。¹H NMR 和 ¹³C NMR (内标为 TMS, 溶剂为 CDCl₃) 使用 Bruker AV-400 或 Bruker AV-500 型核磁共振仪测定。MS 使用 ESI-QTOF 型高分辨质谱仪测定。

3.2 实验方法

室温条件下, 在 10 mL 的圆底烧瓶中依次加入 0.2 mmol 炔酰胺 **1**, 0.4 mmol 苯胺 **2**, 0.26 mmol 2-溴吡啶氮氧, 1.82 mL 1,2-二氯乙烷, 0.18 mL 水和 5 mol% Cy-JohnPhosAuNTf₂ (0.01 mmol, 8.3 mg) 金催化剂, 混合均匀后于 80 °C 反应 2 h。反应结束后减压旋去溶剂, 得到浅黄色油状物, 混合物再经柱层析 [*V*(乙酸乙酯) :

V(石油醚) = 4 : 1 ~ 3 : 1) 分离提纯得目标产物 α -氨基酰胺 **3a~3l**。

N,2-二苯基-2-(苯基氨基)-*N*-甲苯磺酰基乙酰胺(**3a**): 浅黄色油状物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.27~7.15 (m, 3H), 7.06~6.96 (m, 4H), 6.86 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.65 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.82 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 171.2, 145.6, 145.1, 136.1, 135.6, 134.7, 130.7, 130.3, 129.6, 129.4, 129.14, 129.11, 128.8, 128.5, 127.9, 118.4, 113.5, 60.6, 21.7; IR (neat) ν : 3387 (bs), 3061, 3029, 2920, 2862, 1703 (s), 1616, 1596, 1519, 1488, 1364, 1305, 1173, 1087, 929, 696, 569 cm⁻¹. HRESIMS calcd for C₂₇H₂₄N₂NaO₃S (M + Na⁺) 479.1405, found 479.1402.

N,2-二苯基-2-(4-甲基氨基)-*N*-甲苯磺酰基乙酰胺(**3b**): 浅黄色油状物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.50 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.26~7.14 (m, 3H), 7.00 (s, 2H), 6.85 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H), 6.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 171.3, 145.0, 143.3, 136.2, 135.6, 134.7, 130.7, 130.3, 129.6, 129.5, 129.3, 129.1, 128.7, 128.4, 127.9, 127.7, 113.8, 61.0, 21.6, 20.3; IR (neat) ν : 3391 (bs), 3066, 3032, 2920, 1703 (s), 1616, 1596, 1519, 1488, 1453, 1364, 1173, 1087, 800, 696, 569 cm⁻¹. HRESIMS calcd for C₂₈H₂₆N₂NaO₃S (M + Na⁺) 493.1562, found 493.1560.

2-(4-氟苯基)氨基-*N*,2-二苯基-*N*-甲苯磺酰基乙酰胺(**3c**): 浅黄色油状物。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.86 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.54~7.14 (m, 8H), 6.98 (s, 2H), 6.85 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 6.73 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 6.32 (s, 2H), 4.74 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 2.46 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 171.1, 156.3 (d, *J* = 235.1 Hz), 145.1, 142.0, 135.9, 135.6, 134.6, 130.6, 130.4, 129.5 (d, *J* = 22.9 Hz), 129.1, 128.8, 128.6, 127.9, 115.5 (d, *J* = 22.3 Hz), 114.9, 114.8, 61.5, 21.7; IR (neat) ν : 3380 (bs), 3063, 3035, 2926, 1702(s), 1597, 1510, 1488, 1362, 1221, 1173, 1087, 820, 696, 569 cm⁻¹. HRESIMS calcd for C₂₇H₂₃F-N₂NaO₃S (M + Na⁺) 497.1311, found 497.1306.

2-(4-氯苯基)氨基-*N*,2-二苯基-*N*-甲苯磺酰基乙酰胺(**3d**): 浅黄色油状物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.52 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.27~7.16 (m, 3H),

7.01~6.96 (m, 4H), 6.84 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 6.28 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 4.77 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 2.46 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 170.9, 145.3, 144.2, 135.7, 135.5, 134.6, 130.7, 130.4, 129.6, 129.4, 129.2, 128.9, 128.8, 128.7, 127.9, 123.1, 114.7, 60.8, 21.7; IR (neat) ν : 3387 (bs), 2919, 2847, 1702(s), 1595, 1504, 1495, 1364, 1315, 1187, 1158, 1086, 823, 697, 544 cm^{-1} . HRESIMS calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{NaO}_3\text{S}^+$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) 513.1016, found 513.1018.

2-(4-溴苯基氨基)-*N*,2-二苯基-*N*-甲苯磺酰基乙酰胺 (**3e**): 浅黄色油状物. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.86 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.53 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.27~7.24 (m, 2H), 7.22~7.20 (m, 2H), 7.12~7.08 (m, 2H), 7.04~6.96 (m, 2H), 6.84 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 6.24 (d, $J=15.2$ Hz, 2H), 4.77 (s, 1H), 2.48 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 170.8, 145.3, 144.6, 135.6, 135.5, 134.6, 131.9, 130.7, 130.5, 129.6, 129.4, 129.2, 128.9, 128.7, 128.0, 115.2, 110.2, 60.7, 21.7; IR (neat) ν : 3382 (bs), 3061, 3030, 2920, 2863, 1703 (s), 1617, 1596, 1519, 1488, 1453, 1363, 1173, 1134, 1087, 929, 800, 696, 569 cm^{-1} . HRESIMS calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{NaO}_3\text{S}$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) 557.0510, found 557.0518.

2-(3-氟苯基)氨基-*N*,2-二苯基-*N*-甲苯磺酰基乙酰胺 (**3f**): 浅黄色油状物. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.86 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.51 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.27~7.23 (m, 1H), 7.21~7.17 (m, 2H), 7.02~6.93 (m, 3H), 6.85 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 6.32 (td, $J=2.0, 8.0$ Hz, 1H), 6.16 (dd, $J=2.0, 8.0$ Hz, 1H), 6.01 (dt, $J=2.0, 11.5$ Hz, 1H), 4.83 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.45 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 170.8, 163.6 (d, $J=242.1$ Hz), 147.3 (d, $J=10.5$ Hz), 145.2, 135.5 (d, $J=18.6$ Hz), 134.5, 130.4, 130.2 (d, $J=10.0$ Hz), 129.6, 129.3, 129.1, 128.8, 128.7, 127.9, 109.3, 104.7 (d, $J=21.2$ Hz), 100.1 (d, $J=25.5$ Hz), 60.4, 21.6; IR (neat) ν : 3252, 3057, 2920, 1697(s), 1591, 1488, 1357, 1171, 1119, 1087, 863, 815, 567 cm^{-1} . HRESIMS calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{NaO}_3\text{S}$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) 497.1311, found 497.1308.

2-(3-氯苯基)氨基-*N*,2-二苯基-*N*-甲苯磺酰基乙酰胺 (**3g**): 浅黄色油状物. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.87 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.55~7.51 (m, 1H), 7.42 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.34~7.22 (m, 3H), 7.21~7.18 (m, 2H), 7.01 (s, 2H), 6.93 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.87~6.84 (m, 2H), 6.61 (dd, $J=1.2, 8.0$ Hz, 1H), 6.32 (t, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.26 (dd, $J=2.0, 8.4$ Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 2.46 (s, 3H); ^{13}C NMR (100

MHz, CDCl_3) δ : 170.8, 146.8, 145.2, 135.5, 134.8, 134.5, 130.5, 130.1, 129.7, 129.4, 129.1, 128.9, 128.7, 128.0, 118.3, 113.0, 111.9, 60.4, 21.7; IR (neat) ν : 3346, 2923, 1693 (s), 1594, 1574, 1355, 1160, 1084, 859, 813, 759, 694, 677, 563 cm^{-1} . HRESIMS calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{NaO}_3\text{S}$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) 513.1016, found 513.1019.

N-甲基-2-苯基-2-(苯基氨基)-*N*-甲苯磺酰基乙酰胺 (**3h**): 浅黄色油状物. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.47 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.38~7.29 (m, 5H), 7.20~7.08 (m, 4H), 6.72 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.63~6.61 (m, 2H), 6.07 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 172.6, 146.1, 145.0, 136.7, 135.0, 129.7, 129.3, 129.0, 128.4, 128.1, 127.6, 118.6, 113.9, 60.6, 33.1, 21.5; IR (neat) ν : 3377(bs), 3029, 2923, 2853, 1690 (s), 1601, 1499, 1355, 1167, 1085, 751, 693, 667, 548 cm^{-1} . HRESIMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{NaO}_3\text{S}$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) 417.1249, found 417.1251.

2-(4-氟苯基)-*N*-苯基-2-(苯基氨基)-*N*-甲苯磺酰基乙酰胺 (**3i**): 浅黄色油状物. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.89~7.86 (m, 2H), 7.56~7.51 (m, 1H), 7.43 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.32 (dd, $J=0.4, 8.0$ Hz, 2H), 7.07~6.99 (m, 4H), 6.91~6.83 (m, 4H), 6.70~6.63 (m, 1H), 6.39~6.32 (m, 2H), 4.81 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 2.47 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 171.0, 161.4, 145.3(d, $J=8.5$ Hz), 135.5, 134.6, 132.0, 132.0, 130.7, 130.5, 129.8, 129.7, 129.4, 129.2, 118.6, 115.7 (d), 113.5, 59.8, 21.7; IR (neat) ν : 3360, 3055, 2928, 2853, 1698 (s), 1601, 1507, 1489, 1358, 1223, 1173, 1087, 693, 562 cm^{-1} . HRESIMS calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{NaO}_3\text{S}$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) 497.1311, found 497.1309.

N-苯基-2-(苯基氨基)-2-(4-甲基苯基)-*N*-甲苯磺酰基乙酰胺 (**3j**): 浅黄色油状物. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.89~7.86 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.54~7.49 (m, 1H), 7.41 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.33~7.30 (m, 2H), 7.06~6.96 (m, 6H), 6.76~7.73 (m, 2H), 6.65 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.39~6.36 (m, 2H), 4.78 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 171.3, 145.4, 145.1, 138.5, 135.6, 134.7, 132.9, 130.7, 130.3, 129.5, 129.5, 129.4, 129.2, 129.1, 127.9, 118.6, 113.7, 60.5, 21.7, 21.1; IR (neat) ν : 3346, 2920, 2844, 1698(s), 1602, 1504, 1488, 1358, 1172, 1161, 1086, 813, 753, 693, 572 cm^{-1} ; HRESIMS calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{NaO}_3\text{S}$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) 493.1562, found 493.1560.

N-(甲基磺酰基)-*N*,2-二苯基-2-(苯基氨基)乙酰胺 (**3k**): 浅黄色油状物. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ :

7.58~7.51 (m, 1H), 7.46~7.41 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.35~7.28 (m, 3H), 7.20~7.15 (m, 2H), 7.11~7.00 (m, 4H), 6.79~7.76 (m, 1H), 6.56 (dd, $J=1.2, 8.8$ Hz, 2H), 4.98 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 3.44 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 172.6, 145.7, 135.8, 133.9, 130.5, 130.4, 130.0, 129.3, 128.9, 128.7, 127.9, 118.8, 113.6, 60.8, 42.0; IR (neat) ν : 3391 (bs), 3055, 3032, 2928, 2856, 1704 (s), 1601, 1504, 1454, 1357, 1319, 1266, 1159, 964, 735, 538 cm^{-1} . HRESIMS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{NaO}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 403.1092, found 403.1098.

N-(4-溴苯基)磺酰基-*N*,2-二苯基-2-(苯基氨基)乙酰胺(**3I**): 浅黄色油状物。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.87~7.83 (m, 2H), 7.68~7.64 (m, 2H), 7.53 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.29~7.18 (m, 3H), 7.10~6.94 (m, 4H), 6.88~6.85 (m, 2H), 6.68 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 4.81 (s, 1H), 4.60 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 172.4, 145.5, 137.5, 135.8, 134.3, 132.1, 130.6, 130.6, 130.5, 129.7, 129.4, 129.2, 128.9, 128.7, 127.9, 118.7, 113.6, 60.8; IR (neat) ν : 3397 (bs), 3057, 2928, 2847, 1703(s), 1601, 1573, 1367, 1162, 1085, 746, 695, 60 cm^{-1} ; HRESIMS calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{NaO}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 543.0354, found 543.0352.

2-苯基-2-(苯胺基)乙醇(**4**): 室温条件下, 在 10 mL 的圆底烧瓶中依次加入 1 mmol 炔酰胺 **1e**, 2 mmol 苯胺 **2a**, 1.3 mmol 2-溴吡啶氮氧, 9.1 mL 1,2-二氯乙烷, 0.9 mL 水和 5 mol% Cy-JohnPhosAuNTf₂ (0.05 mmol, 41.5 mg)金催化剂, 混合均匀后于 80 $^{\circ}\text{C}$ 反应 2 h. 恢复室温, 往体系里加入 15 mL THF, 搅拌均匀, 再缓慢加入硼氢化钠 0.4 g, 室温反应 10 h. 反应结束后加入 10 mL 水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压旋去溶剂, 得到浅黄色油状物, 混合物再经柱层析 [V (乙酸乙酯): V (石油醚)=4:1~3:1] 分离提纯得浅黄色油状物 **4**. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.41~7.29 (m, 4H), 7.29~7.20 (m, 1H), 7.09 (t, $J=7.9$ Hz, 2H), 6.67 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 4.49 (dd, $J=6.9, 4.2$ Hz, 1H), 3.92 (dd, $J=11.1, 4.2$ Hz, 1H), 3.82~3.66 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 147.1, 140.0, 129.1, 128.7, 127.5, 126.6, 117.8, 113.8, 67.3, 59.8.

2-苯基-2-(苯胺基)乙酸甲酯(**5**): 按照文献操作制备^[11]. 室温条件下, 在 10 mL 的圆底烧瓶中依次加入 0.2 mmol **3k**, 5 mL 甲醇和 0.4 mmol 甲醇钠, 混合均匀后于 60 $^{\circ}\text{C}$ 反应 5 h. 反应结束后减压旋去溶剂, 得到浅黄色油状物, 混合物再经柱层析 [V (乙酸乙酯): V (石油醚)=4:1~3:1] 分离提纯得浅黄色油状物 **5**. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.64~7.45 (m, 2H), 7.42~7.27 (m, 3H),

7.17~7.06 (m, 2H), 6.69 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J=8.5, 0.9$ Hz, 2H), 5.08 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.95 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 172.3, 145.9, 137.5, 129.2, 128.8, 128.2, 127.2, 118.0, 113.3, 60.7, 52.7.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **3a**~**3I** 以及 **4**~**5** 的氢谱和碳谱. 这些材料可以免费从本刊网站 (<http://sioc-journal.cn/>) 上下载.

References

- [1] For recent selected examples, see: (a) Porchia, L. M.; Guerra, M.; Wang, Y. C.; Zhang, Y. L.; Espinosa, A. V.; Shinohara, M.; Kulp, S. K.; Kirschner, L. S.; Saji, M.; Chen, C. S.; Ringel, M. D. *Mol. Pharmacol.* **2007**, 72, 1124.
(b) Rohde, J. J.; Plushchev, M. A.; Sorensen, B. K.; Wodka, D.; Shuai, Q.; Wang, J. H.; Fung, S.; Monzon, K. M.; Chiou, W. J.; Pan, L. P.; Deng, X. Q.; Chovan, L. E.; Ramaiya, A.; Mullally, M.; Henry, R. F.; Stolarik, D. F.; Imade, H. M.; Marsh, K. C.; Beno, D. W. A.; Fey, T. A.; Droz, B. A.; Brune, M. E.; Camp, H. S.; Sham, H. L.; Frevert, E. U.; Jacobson, P. B.; Link, J. T. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 149.
(c) Beguin, C.; LeTiran, A.; Stables, J. P.; Voyksner, R. D.; Kohn, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 3079.
(d) Sexton, K. E.; Lee, H. T.; Massa, M.; Padia, J.; Patt, W. C.; Liao, P.; Pontrello, J. K.; Roth, B. D.; Spahr, M. A.; Ramharack, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 4827.
(e) Hulme, C.; Gore, V. *Curr. Med. Chem.* **2003**, 10, 51.
- [2] For recent selected examples, see: (a) Yoo, E. J.; Wasa, M.; Yu, J. Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 17378.
(b) Scott, W. L.; Zhou, Z.; Martynow, J. G.; O'Donnell, M. J. *Org. Lett.* **2009**, 11, 3558.
(c) Dumbis, S. M.; Diaz, D. J.; White, L. M. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 8862.
(d) Erb, W.; Neuville, L.; Zhu, J. P. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 3109.
(e) Iden, H. S.; Lubell, W. D. *J. Comb. Chem.* **2008**, 10, 691.
- [3] For recent examples, see: (a) Reeves, J. T.; Tan, Z.; Herbage, M. A.; Han, Z. S.; Marsini, M. A.; Li, Z.; Li, G.; Xu, Y.; Fandrick, K. R.; Gonella, N. C.; Campbell, S.; Ma, S.; Grinberg, N.; Lee, H.; Lu, B. Z.; Senanayake, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 5565.
(b) Saha, B.; Frett, B.; Wang, Y.; Li, H.-Y. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 2340.
(c) Ye, X.; Xie, C.; Huang, R.; Liu, J. *Synlett* **2012**, 23, 409.
(d) Zhang, M.; Imm, S.; Bähn, S.; Neumann, H.; Beller, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 11197.
(e) Hirner, S.; Somfai, P. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 7798.
- [4] For recent reviews, see: (a) Gillingham, D.; Fei, N. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 4918.
(b) Zhu, S.-F.; Zhou, Q.-L. *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 1365.
(c) Moody, C. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 9148.
- [5] For recent selected examples, see: (a) Zhu, S.-F.; Xu, B.; Wang, G.-P.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 436.
(b) Hou, Z.-R.; Wang, J.; He, P.; Wang, J.; Qin, B.; Liu, X.-H.; Lin, L.-L.; Feng, X.-M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 4763.
(c) Lee, E. C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12066.
(d) Liu, B.; Zhu, S.-F.; Zhang, W.; Chen, C.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 5834.
- [6] For recent selected reviews for gold catalysis, see: (a) Zhang, S.;

- Wei, F.; Song, C.; Jia, J.; Xu, Z. *Chin. J. Chem.* **2014**, *32*, 937.
- (b) Gulevich, A. V.; Dudnik, A. S.; Chernyak, N.; Gevorgyan, V. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3084.
- (c) Zhang, Y.; Luo, S.; Zhu, C. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 2073 (in Chinese).
- (张艳, 罗莎, 朱成建, 有机化学, **2012**, *32*, 2073.)
- (d) Rudolph, M.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2448.
- (e) Krause, N.; Winter, C. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1994.
- (f) Corma, A.; Leyva-Pérez, A.; Sabater, M. J. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1657.
- (g) Hirner, J. J.; Shi, Y.; Blum, S. A. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 603.
- (h) Sengupta, S.; Shi, X. *ChemCatChem* **2010**, *2*, 609.
- (i) Fürstner, A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3208.
- (j) Sohel, S. M. A.; Liu, R.-S. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2269.
- (k) Luo, P.; Tang, R.; Zhong, P.; Li, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, *29*, 1924 (in Chinese).
- (罗培松, 汤日元, 钟平, 李金恒, 有机化学, **2009**, *29*, 1924.)
- [7] For reviews, see: (a) Yeom, H.-S.; Shin, S. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 966.
- (b) Zhang, L. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 877.
- (c) Xiao, J.; Li, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 7226.
- [8] For recent representative examples on the gold-catalyzed intermolecular alkyne oxidation, see: (a) Schulz, J.; Jašíková, L.; Škríba, A.; Roithová, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11513.
- (b) Qian, D.; Hu, H.; Liu, F.; Tang, B.; Ye, W.; Wang, Y.; Zhang, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 13751.
- (c) Karad, S. N.; Liu, R.-S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 5444.
- (d) Wang, T.; Shi, S.; Hansmann, M. M.; Rettenmeier, E.; Rudolph, M.; Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 3715.
- (e) Shu, C.; Li, L.; Xiao, X.-Y.; Yu, Y.-F.; Ping, Y.-F.; Zhou, J.-M.; Ye, L.-W. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 8689.
- (f) Shu, C.; Li, L.; Yu, Y.-F.; Jiang, S.; Ye, L.-W. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2522.
- (g) Santos, M. D.; Davies, P. W. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6001.
- (h) Li, J.; Ji, K.; Zheng, R.; Nelson, J.; Zhang, L. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 4130.
- (i) Shu, C.; Liu, R.; Liu, S.; Li, J.-Q.; Yu, Y.-F.; He, Q.; Lu, X.; Ye, L.-W. *Chem. Asian J.* **2015**, *10*, 91.
- (j) Nösel, P.; dos Santos Comprido, L. N.; Lauterbach, T.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15662.
- (k) Wang, L.; Xie, X.; Liu, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 13302.
- (l) Pawar, S. K.; Wang, C.-D.; Bhunia, S.; Jadhav, A. M.; Liu, R.-S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 7559.
- (m) Ji, K.; Zhao, Y.; Zhang, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 6508.
- (n) Henrion, G.; Chava, T. E. J.; Le Goff, X.; Gagosz, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 6277.
- [9] (a) Pan, F.; Liu, S.; Shu, C.; Lin, R.-K.; Yu, Y.-F.; Zhou, J.-M.; Ye, L.-W. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 10726.
- (b) Wang, K.-B.; Ran, R.-Q.; Xiu, S.-D.; Li, C.-Y. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2374.
- (c) Yang, L.-Q.; Wang, K.-B.; Li, C.-Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2775.
- (d) Dateer, R. B.; Pati, K.; Liu, R.-S. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7200.
- (e) Mukherjee, A.; Dateer, R. B.; Chaudhuri, R.; Bhunia, S.; Karad, S. N.; Liu, R.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15372.
- (f) Vasu, D.; Hung, H.-H.; Bhunia, S.; Gawade, S. A.; Das, A.; Liu, R.-S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6911.
- (g) Xu, C.-F.; Xu, M.; Jia, Y.-X.; Li, C.-Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1556.
- [10] (a) Li, L.; Shu, C.; Zhou, B.; Yu, Y.-F.; Xiao, X.-Y.; Ye, L.-W. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 4057.
- (b) Shen, C.-H.; Li, L.; Zhang, W.; Liu, S.; Shu, C.; Xie, Y.-E.; Yu, Y.-F.; Ye, L.-W. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9313.
- [11] Smith, S. R.; Douglas, J.; Prevett, H.; Shapland, P.; Slawin, A. M. Z.; Smith, A. D. J. *Org. Chem.* **2014**, *79*, 1626.

(Cheng, F.)