氨甲酰基硅烷作为氨酰基源合成 3-羟基-3-杂环丁基甲酰胺衍生物

张鹏鹏 陈雯雯 冯 花 陈建新*

(山西师范大学化学与材料科学学院 山西临汾 041004)

摘要 几种氨甲酰基硅烷与四元环氧-3-酮和四元环硫-3-酮在无催化剂甲苯作溶剂的温和条件下, 发生亲核加成反应, 直接制备了 3-羟基-3-杂环丁基酰胺衍生物, 收率为 56%~85%, 为合成含无手性中心的四元杂环药物提供了一种有效途径. 通过不同氨甲酰基硅烷的选择, 用此方法可合成 3-羟基-3-杂环丁基叔酰胺、仲酰胺和伯酰胺衍生物, 以及酰氨基带手性中心的 3-取代杂环丁基酰胺. 通过研究反应的影响因素发现, 氨甲酰基硅烷的酰氨基所带基团的大小是影响反应的重要因素, 它既影响反应完成的时间, 又影响产物的产率. 该反应具有条件温和、副产物少、产物得率高和后处理简单等优点, 是有效合成 3-羟基-3-杂环丁基甲酰胺的新方法.

关键词 氨甲酰基硅烷; α -羟基酰胺; 环杂丁基酰胺; 亲核加成; 合成方法

Synthesis of 3-Hydroxy-3-heterocyclebutylamide Derivatives Using Carbamoylsilanes as an Amide Source

Zhang, Pengpeng Chen, Wenwen Feng, Hua Chen, Jianxin*

(College of Chemistry and Material Science, Shanxi Normal University, Linfen, Shanxi 041004)

Abstract 3-Hydroxy-3-heterocyclebutyl amide derivatives were directly synthesized in 56%~85% yields by nucleophilic addition of various carbamoylsilanes to oxetane-3-one or thietane-3-one in toluene under mild and catalyst-free conditions. This method will provide an efficient route for the synthesis of drugs containing four-membered heterocycles which have not additional stereocentres. The procedure can prepare 3-hydroxy-3-heterocyclebutyl tertiary, secondary and primary amides as well as having a stereocentre connecting with nitrogen atom by selecting different carbamoylsilanes. A comparison of the results obtained from reaction of various carbamoylsilanes indicated that the size of group on the amide group was an important factor in the addition reaction, which influenced on both the reaction time and yields. The reaction has the advantages of mild conditions, less by-products, good yield and simple post-treatment, and is a new method for the efficient preparation of 3-hydroxy-3-heterocycle butylamides.

Keywords carbamoylsilane; α -hydroxyamides; heterocyclicbutylamides; nucleophilic addition; synthetic methods

在药物合成中, 四元杂环丁基用作普通基团的生物等排替代物, 如甲基、偕二甲基或羰基的替代物, 引起人们广泛的关注, 得到越来越多的应用^[1~5]. 因为它们替代后的候选药物在亲脂性、水溶性、代谢稳定性、生物活性和构象选择性等方面得到改变或受到影响, 又不会引入另外立体中心^[6~9], 所以在生物化学和药学中对它们进行了许多应用研究, 其中合成方法的研究在药物合成中是非常重要的工作之一^[10]. 在过去的几十年中, 利用杂环丁酮的转化来合成四元杂环丁基是常用的方法^[11~15]. 杂环丁酮转化为具有 3,3-二取代的四元杂环丁

基如 3-羟基-3-氨酰基杂环丁烷等药物分子结构骨架或连接子具有重要应用, 但由于其结构特殊性, 一般需要多步转化或多组分反应才能完成, 至使合成产率较低, 适用范围受到限制^[4,7,16~19], 故发展具有通用性和实用性的合成方法, 无疑是一个具有重要理论意义和应用价值的研究课题. 近年来, 本课题组开展了用氨甲酰基硅烷作为氨酰基源, 在底物分子中引入氨酰基的反应研究, 实现了氨酰基直接引入到醛和酮^[20,21]、 α -羰基酰胺或酯^[22,23]、苄基卤^[24]、酰卤^[25]、亚胺^[26]和卤代芳烃^[27]分子中, 一步合成 α -羟基酰胺、苄基酰胺、 α -羰基酰胺、

* Corresponding author. E-mail: jjxxcc2002@yahoo.com

Received June 28, 2019; revised July 22, 2019; published online August 7, 2019.

Project supported by the Foundation for Returnees Overseas Scientists of Shanxi Province (No. 0713), the Natural Science Foundation of Shanxi Province (No. 2012011046-9), and the Natural Science Youth Foundation of Shanxi Province (No. 201701D221033).

山西省留学回国人员基金(No. 0713)、山西省自然科学基金(No. 2012011046-9)和山西省自然科学基金青年基金(No. 201701D221033)资助项目.

α -氨基酰胺和酰胺. 而在与酮的反应中, 发现氨甲酰基硅烷难与四元或五元杂环酮以及在羰基的 α -位含有 sp^3 杂化碳原子的酮反应, 并常常被酮的 α -活泼氢水解成甲酰胺^[20]. 最近在研究药物的合成过程中, 我们尝试用氨甲酰基硅烷与四元杂环丁酮反应, 反应能够顺利进行. 由于反应速度较快, 避免了被 α -活泼氢的水解, 合成了 3,3-二取代的四元杂环丁烷, 为药物合成提供了一种新的制备 3-取代四元杂环的方法. 同时合成的产物是带有杂环的 α -羟基酰胺, 具有较强的生物活性, 也是有机合成中常用的合成中间体^[28,29], 具有广泛的应用价值. 四元环氧丁酮与氨甲酰基硅烷反应的部分结果已以快报形式报道^[30], 本文在详细介绍这一研究工作的同时, 报道在此基础上进一步研究四元环硫丁酮的反应(Scheme 1).

图式 1 氨甲酰基硅烷与四元杂环酮反应合成 3,3-二取代四元杂环

Scheme 1 Synthesis of 3,3-disubstituted four-membered heterocycles by reaction of carbamoylsilanes with four-membered heterocycle-3-one

1 结果与讨论

1.1 氨甲酰基硅烷与四元杂环 3-酮的反应中对溶剂和温度的选择

3-环氧丁酮是一种普通的商业可购买试剂, 它与氨甲酰基硅烷^[31]在无水无氧的条件下反应, 直接生成了 3-羟基-3-环氧丁基酰胺衍生物. 选择 *N,N*-二甲基氨甲酰基三甲基硅烷(**2a**)作为底物, 在不同溶剂和不同温度下与 3-环氧丁酮(**1**)反应, 考查溶剂和温度对反应的影响, 反应结果列入表 1. 由这些结果可以看出, 当甲苯作溶剂, 反应温度为 60 °C 时, 反应时间最短, 反应产物的产率最高; 当在苯中反应, 时间较长, 产物的产率较低; 而在其它极性较大的溶剂如二氯甲烷、乙腈、四氢呋喃中, 则不发生反应. 因此甲苯是该反应的最佳溶剂. 对反应温度的选择发现, 温度低于 60 °C 时, 反应时间较长, 产率较低, 温度增高反应较快, 副反应较多,

产率会降低.

表 1 溶剂和温度对氨甲酰基硅烷与四元杂环 3-酮反应的影响

Table 1 Solvent and temperature effects on reaction of carbamoylsilane with four-membered heterocycle-3-one

Entry	Solvent	Temp./°C	Time ^a /h	Yield ^{b,c} /%
1	二氯甲烷	30	24	0
2	四氢呋喃	60	25	0
3	乙腈	60	25	0
4	苯	60	8	41
5	甲苯	60	2	85
6	甲苯	80	1.5	79
7	甲苯	25	6	47

^a To complete consumption of carbamoylsilane **2a**; ^b Isolated yield based on oxetan-3-one; ^c 1 : 1.2 (molar ratio) of oxetan-3-one and carbamoylsilane **2a**.

1.2 3-羟基-3-杂环丁基酰胺衍生物的合成

氨甲酰基硅烷是一种能够把氨酰基直接引入到有机分子中的多用途氨酰化试剂^[20~27], 但它的反应活性远低于氨酰基锂试剂^[32,33], 因此在反应中副反应少, 试剂稳定. 通过它的亲核加成反应、偶联反应, 可以直接合成多种具有生物活性的常用化合物和合成中间体. 在过去研究中发现, 氨甲酰基硅烷可与羰基反应, 把氨酰基直接加到羰基的碳氧双键上, 生成 α -羟基酰胺^[20~23]. 反应中, 底物分子的羰基所连基团的电子效应和空间位阻影响反应的快慢和反应产物的产率. 在与醛的反应中发现^[21], 醛的位阻小、反应快, 氨甲酰基硅烷能与脂肪醛反应, 不被 α -活泼氢水解. 在与酮的反应中发现^[20], 反应较慢, 一般需要几天才能完成, 芳香酮、不饱和芳酮能反应, 脂肪酮、四元或五元杂环酮难反应, 即使羰基只有一端连有脂肪基也不能反应, 并且氨甲酰基硅烷常被 α -活泼氢水解, 说明 α -活泼氢对氨甲酰基硅烷的水解反应与加成反应是竞争性反应. 由于酮的位阻大, 反应慢导致了 α -活泼氢的水解成主反应. 那么是否能通过羰基所连基团的电子效应对羰基进行影响, 加快反应速率, 降低 α -活泼氢水解副反应, 实现脂肪酮的加成反应. 沿着这一思路进行了氨甲酰基硅烷与 α -羰基酰胺或酯的反应, 得到了预期结果^[22,23]. 那么氨甲酰基硅烷与环酮反应能否按这一思路进行, 需要进一步探索. 尝试了四元环氧丁酮与氨甲酰基硅烷的反应, 发现在甲苯中反应进行很快, 产率较高, 而在极性较大的溶剂如二氯甲烷、乙腈、四氢呋喃中, 3-环氧丁酮不发生加成反应, 原因可能是反应在这些溶剂中进行, 有利于氨甲酰基硅烷的水解反应, 而加成反应则较慢. 因此用甲苯作溶剂进行了一系列反应尝试, 反应结果列于表 2.

从表 2 中可看到, 3-环氧丁酮与一系列的氨甲酰基硅烷在无水无氧条件下, 甲苯中 60 °C 反应, 都得到了较好产率的 3-羟基-3-环氧丁基酰胺衍生物. 这里设

表 2 3-羟基-3-杂环丁基甲酰胺衍生物 **3** 和 **5** 的合成
 Table 2 Synthesis of 3-hydroxy-3-heterocyclebutyl amides derivatives **3** and **5**

Entry	Heterocycle-3-one	Carbamoylsilane	Product	Time ^a /h	Yield ^{b,c} /%
1				2	85
2				4	80
3				4.5	76
4				11	68
5				13	62
6				15	59
7				3	80
8				5	74
9				7	68
10				12	62

续表

Entry	Heterocycle-3-one	Carbamoylsilane	Product	Time ^a /h	Yield ^{b,c} /%
11				13	59
12				16	56

^a To complete consumption of carbamoylsilanes **2** in toluene for oxetan-3-one at 60 °C (thietan-3-one at 50 °C); ^b Isolated yield based on oxetan-3-one or thietan-3-one; ^c 1 : 1.2 (molar ratio) of oxetan-3-one or thietan-3-one and carbamoylsilanes.

计了酰胺基连有不同取代基的氨甲酰基硅烷, 考查空间位阻对反应的影响以及合成 α -羟基仲酰胺或伯酰胺的尝试. 从表 2 对比取代基的影响发现, 连有不同取代基的氨甲酰基硅烷 **2a**、**2b**、**2c** 和 **2d**, 随着酰胺基所连取代基的增大, 反应完成的时间加长, 反应产物的产率降低. **2a** 反应最快, 得到最高产率的产物 **3a'**, 而 **2b**、**2c** 和 **2d** 得到了较好产率的产物 **3b**、**3c'** 和 **3d**. 产物 **3a'** 和 **3c'** 含有的三甲硅基在分离过程中被水解生成了羟基. 在 **3b**、**3c'** 和 **3d** 的分子中, 氨基的保护基甲氧甲基很容易在稀盐酸溶液中被水解脱去保护基, 得到 α -羟基仲酰胺衍生物^[24,34], 仲酰胺基是连接药物分子、合成肽或合成杂环化合物中的重要官能团^[9,35~37]. 含有两个氨基保护基的氨甲酰基硅烷 **2e** 与 3-环氧丁酮反应, 得到中等产率的产物 **3e**, 其分子中的保护基即甲氧甲基和苄基, 可分步脱去, 得到 α -羟基仲酰胺或伯酰胺, 可应用到不同合成中. 氨甲酰基硅烷 **2f** 含有一个较大且含有手性碳原子的基团, 与 3-环氧丁酮反应较慢, 得到产物的产率略低, 可应用于需要手性基团作为辅助基团的不对称合成中, 并且可随时脱去^[38].

作为合成 3-羟基-3-杂环丁基甲酰胺衍生物的新方法, 应具有广泛的应用价值. 于是在 3-环氧丁酮与氨甲酰基硅烷反应的基础上, 尝试了 3-环硫丁酮与氨甲酰基硅烷的反应. 反应在无水无氧甲苯中, 在 50 °C 反应条件下进行, 因为温度在 60 °C 反应时, 副反应增加, 产率会降低. 如表 2 所示, 尽管硫的电负性比氧小, 但 3-环硫丁酮能顺利地与所有测试的氨甲酰基硅烷反应, 得到相应的 3-硅氧基-3-环硫丁基甲酰胺衍生物, 所有反应完成时间都比相应的 3-环氧丁酮反应完成的时间要长, 产率略低, 得到中等产率的产物. 说明 3-环氧丁酮中氧的电负性大于在 3-环硫丁酮中硫的电负性, 是导致 3-环硫丁酮的反应活性比 3-环氧丁酮的反应活性略低的原因. 全部反应没有发现 α -羟基保护基三甲基硅基被直接水解的产物. 产物 **3d** 得到了可测定 X 衍射的单晶, 其

测定结果如图 1 所示.

图 1 化合物 **3d** 的晶体结构

Figure 1 Crystal structure of compound **3d**

1.3 反应机理探讨

根据反应过程和产物的结构, 同时结合文献报道^[39], 推测加成反应的可能机理如 Scheme 2 所示, 氨甲酰基硅烷 **2** 在杂环酮 **1** 或 **4** 的双键诱导下, 重排成亲核卡宾 **A** 的形式, 其一对孤对电子具有亲核性, 进攻杂环酮结构中 C=O 双键的碳原子, 在碳氧双键上发生亲核加成反应, 使碳氧双键打开生成中间体 **B**, 而中间体 **B** 是带有正负电荷的内盐结构, 很不稳定, 易发生三甲基硅基团从一个氧原子向另一个氧原子的 1,4 转移, 使分子呈电中性, 产生有稳定羰基的 3-硅氧基-3-杂环丁基酰胺衍生物 **3** 或 **5**. 在柱色谱分离过程中, 不稳定的产物容易从柱或空气中的微量水中获取质子, 失去三甲基硅基团而生成 3-羟基-3-杂环丁基甲酰胺衍生物(如 **3a'** 或 **3c'**).

2 结论

发现了氨甲酰基硅烷对四元环氧-3-酮和四元环硫-

图2 氨甲酰基硅烷与四元杂环 3-酮反应的可能机理

Scheme 2 Plausible mechanism for the reaction of carbamoylsilanes with four-membered heterocycle-3-ones

3-酮的亲核加成反应, 提出了直接制备 3-羟基-3-杂环丁基甲酰胺衍生物的合成新方法, 为药物合成中连接无手性中心的四元杂环提供了一种有效途径. 通过不同氨甲酰基硅烷的选择, 此方法可合成 3-羟基-3-杂环丁基叔酰胺、仲酰胺和伯酰胺衍生物, 也提供了酰氨基带手性碳原子的 3-取代杂环丁基甲酰胺的合成法. 在本方法中, 用氨甲酰基硅烷与四元杂环 3-酮在中性条件下一步完成反应, 反应温和, 操作简单, 原料稳定, 不使用催化剂, 并具有较高的产率, 可操作性较强, 故该方法具有重要的合成应用价值, 将会在化学合成或药物合成中得到应用. 此方法有待扩展到合成含各种类型杂原子的四元杂环 3-酮, 使应用范围更广.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

Bruker AR600 核磁共振波谱仪(TMS 为内标); IMPACT-410 傅利叶红外光谱仪(KBr 压片或液膜); EA-1108 四元素分析仪; 熔点测定仪(北京第三光学仪器厂), 温度未经校正.

氨甲酰基硅烷参考文献[31]报道方法制备; 3-环氧丁酮和 3-环硫丁酮商业可购买, 三甲基氯硅烷、二异丙胺、正丁基锂、*N,N*-二甲基甲酰胺等试剂均为分析纯; 三甲基氯硅烷重蒸后使用; 无水甲苯需要加钠加热回流, 直到二苯甲酮变蓝即可使用; 反应过程由薄层色谱(TLC)硅胶预制板跟踪检查, 柱色谱用硅胶为 200~300 目, 展开剂用 60~90 °C 的石油醚和乙酸乙酯的混合物.

3.2 实验方法

在一个 10 mL 的 Schenk 管中, 在无水无氧、0 °C 和氩气保护的条件下, 加入 0.50 mmol 3-杂环丁酮和 2 mL 无水甲苯, 搅拌下缓慢滴加 0.60 mmol 氨甲酰基硅烷, 加完后继续搅拌 15 min, 去冰浴回温, 然后加热到

60 °C(或 50 °C)恒温反应, TLC 跟踪检测, 待氨甲酰基硅烷完全消失, 反应结束, 去溶剂浓缩, 用色谱柱分离[展开剂为石油醚与乙酸乙酯的混合物]得到 3-羟基-3-杂环丁基甲酰胺衍生物 **3** 或 **5**.

N,N-二甲基-3-羟基-3-环氧丁基酰胺(**3a'**): 61.8 mg 无色固体, 产率 85.2 %. m.p. 70.0~71.0 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ: 5.02 (br. s, 1H), 4.98, 4.70 (each d, *J*=7.2, Hz, 4H), 3.14 (s, 3H), 3.02 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 170.7, 81.0, 74.7, 36.9, 36.6; IR (KBr) ν: 3274, 1617, 1516, 1386, 1191 cm⁻¹. Anal. calcd for C₆H₁₁NO₃: C 49.65, H 7.64, N 9.65; found C 49.60, H 7.43, N 9.41.

N-甲基-*N*-甲氧甲基-3-三甲硅氧基-3-环氧丁基酰胺(**3b**): 99.1 mg 无色液体, 产率 80.1%. ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ: 5.09, 5.05 (each d, *J*=6.6, Hz, 2H), 4.68, 4.64 (each d, *J*=6.6, Hz, 2H), 4.82, 4.51 (each s, 2H), 3.35, 3.30 (each s, 3H), 3.00, 2.91 (each s, 3H), 0.15, 0.12 (each s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 151 MHz) δ: 171.4, 171.2, 81.0, 80.9, 78.7, 56.2, 55.7, 33.2, 33.1, 0.9, 0.8; IR (KBr) ν: 1658, 1459, 1394, 1252, 1098 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₀H₂₁NO₄Si: C 48.55, H 8.56, N 5.66; found C 48.32, H 8.29, N 5.48.

N-丙基-*N*-甲氧甲基-3-羟基-3-环氧丁基酰胺(**3c'**): 77.2 mg 淡黄色液体, 产率 76.0%. ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ: 5.04~4.65 (m, 6H), 3.44~3.36 (m, 5H), 1.64~1.61 (m, 2H), 0.93 (t, *J*=7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 151 MHz) δ: 171.4, 81.3, 79.6, 75.7, 55.9, 55.5, 49.3, 48.4, 21.2, 11.2; IR (KBr) ν: 3359, 1638, 1467, 1382, 1187, 1094 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₉H₁₇NO₄: C 53.19, H 8.43, N 6.89; found C 53.42, H 8.21, N 6.68.

N-环己基-*N*-甲氧甲基-3-三甲硅氧基-3-环氧丁基酰胺(**3d**): 107.7 mg 白色固体, 产率 68.3%. m.p. 69.0~70.0 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ: 5.14, 5.07 (each d, *J*=6.6 Hz, 2H), 4.83, 4.49 (each s, 2H), 4.72, 4.62 (each d, *J*=6.6 Hz, 2H), 4.09~4.06 (m, 1H), 3.39, 3.24 (each s, 3H), 1.83~1.15 (m, 10H), 0.30, 0.24 (each s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 151 MHz) δ: 171.7, 171.1, 81.1, 80.6, 77.7, 76.4, 73.3, 56.8, 56.6, 55.2, 54.8, 32.3, 30.8, 26.1, 26.0, 25.6, 25.3, 1.3, 1.0; IR (KBr) ν: 1658, 1427, 1252, 996 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₅H₂₉NO₄Si: C 57.11, H 9.27, N 4.44; found C 57.30, H 9.43, N 4.41.

N-苄基-*N*-甲氧甲基-3-三甲硅氧基-3-环氧丁基酰胺(**3e**): 得 100.4 mg 白色液体, 产率 62.1%. ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ: 7.38~7.22 (m, 5H), 5.14, 5.10 (each d, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.80~4.67 (m, 4H), 4.51, 4.48 (each s,

2H), 3.36, 3.26 (each s, 3H), 0.21, 0.11 (each s, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz) δ : 171.1, 136.8, 128.7, 128.5, 127.5, 127.3, 80.9, 80.7, 78.4, 55.5, 48.7, 47.9, 1.3, 1.0; IR (KBr) ν : 1642, 1597, 1516, 1414, 1252, 1077 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{Si}$: C 59.41, H 7.79, N 4.33; found C 59.65, H 7.56, N 4.30.

N-甲基-*N*-(1-苯基)乙基-3-三甲硅氧基-3-环硫丁基酰胺(**3f**): 91.0 mg 淡黄色液体, 产率 59.2%. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 7.37~7.27 (m, 5H), 6.01, 5.24 (each q, $J=6.6$ Hz, 1H), 5.15, 4.97 (each d, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.68~4.67 (m, 2H), 2.76, 2.55 (each s, 3H), 1.62, 1.53 (each d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.20, 0.14 (each s, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz) δ : 170.6, 170.1, 140.1, 128.6, 128.5, 128.3, 127.5, 127.4, 126.6, 126.4, 81.2, 81.1, 80.9, 80.6, 54.6, 51.1, 28.7, 18.0, 15.0, 1.4, 1.0; IR (KBr) ν : 1643, 1613, 1500, 1443, 1394, 1077 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{Si}$: C 62.50, H 8.20, N 4.56; found C 62.60, H 8.43, N 4.41.

N,N-二甲基-3-三甲硅氧基-3-环硫丁基酰胺(**5a**): 93.7 mg 淡黄色液体, 产率 80.3%. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 3.77, 3.76 (each d, $J=8.4$ Hz, 2H), 3.50, 3.49 (each d, $J=8.4$ Hz, 2H), 3.01, 2.97 (each s, 6H), 0.13, 0.10 (each s, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz) δ : 170.3, 79.1, 39.0, 37.8, 36.5, 1.0; IR (KBr) ν : 1657, 1396, 1266, 1221, 1093 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{SSi}$: C 46.31, H 8.21, N 6.00; found C 46.10, H 8.05, N 6.01.

N-甲基-*N*-甲氧甲基-3-三甲硅氧基-3-环硫丁基酰胺(**5b**): 97.6 mg 黄色液体, 产率 74.1%. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 4.83, 4.65 (each s, 2H), 3.85~3.76 (m, 2H), 3.51~3.47 (m, 2H), 3.33, 3.29 (each s, 3H), 3.03, 2.99 (each s, 3H), 0.14, 0.10 (each s, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz) δ : 171.5, 171.4, 80.9, 79.4, 56.2, 55.6, 38.8, 38.5, 34.1, 33.8, 1.3, 1.1; IR (KBr) ν : 1661, 1443, 1388, 1248, 1108 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{SSi}$: C 45.59, H 8.04, N 5.32; found C 45.38, H 8.21, N 5.37.

N-丙基-*N*-甲氧甲基-3-三甲硅氧基-3-环硫丁基酰胺(**5c**): 99.5 mg 黄色液体, 产率 68.3%. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 4.90, 4.66 (each s, 2H); 3.87~3.80 (m, 2H), 3.53~3.47 (m, 2H), 3.39~3.29 (m, 5H), 1.65~1.62 (m, 2H), 0.93 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz) δ : 171.82, 171.1, 79.6, 79.5, 76.7, 56.4, 55.4, 48.4, 48.2, 38.8, 38.7, 21.5, 20.8, 11.5, 11.3, 1.6, 1.4; IR (KBr) ν : 1653, 1419, 1392, 1256, 1093 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{SSi}$: C 49.45, H 8.64, N 4.81; found C 49.21, H 8.66, N 4.87.

N-环己基-*N*-甲氧甲基-3-三甲硅氧基-3-环硫丁基酰胺(**5d**): 103.1 mg 淡黄色液体, 产率 62.2%. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 4.60, 4.64 (each s, 2H), 4.10~4.06, 3.78~3.74 (each m, 1H), 3.93, 3.84 (each d, $J=10.2$ Hz, 2H), 3.52, 3.46 (each d, $J=10.2$ Hz, 2H), 3.39, 3.24 (each s, 3H), 1.86~1.15 (m, 10H), 0.23, 0.13 (each s, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz) δ : 171.2, 80.5, 80.3, 76.3, 73.8, 56.6, 56.0, 54.5, 38.9, 38.4, 32.1, 30.7, 29.6, 26.1, 25.7, 25.4, 1.7, 1.3; IR (KBr) ν : 1665, 1435, 1396, 1245, 1101 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{SSi}$: C 54.34, H 8.82, N 4.22; found C 54.60, H 8.92, N 4.27.

N-苄基-*N*-甲氧甲基-3-三甲硅氧基-3-环硫丁基酰胺(**5e**): 100.8 mg 淡黄色液体, 产率 59.4%. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 7.35~7.20 (m, 5H), 4.83~4.62 (m, 4H), 3.90, 3.89 (each d, $J=1.8$ Hz, 2H), 3.53, 3.52 (each d, $J=1.8$ Hz, 2H), 3.66, 3.28 (each s, 3H), 0.19, 0.10 (each s, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz) δ : 172.2, 171.3, 137.0, 128.8, 128.7, 128.5, 127.5, 126.9, 79.9, 79.6, 78.1, 75.8, 56.5, 55.5, 48.9, 48.2, 38.8, 38.7, 1.37; IR (KBr) ν : 1653, 1443, 1408, 1385, 1248, 1108 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{SSi}$: C 56.60, H 7.42, N 4.13; found C 56.43, H 7.20, N 4.19.

N-甲基-*N*-(1-苯基)乙基-3-三甲硅氧基-3-环硫丁基酰胺(**5f**): 90.7 mg 淡黄色液体, 产率 56.1%. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 7.37~7.24 (m, 5H), 6.07, 5.32 (each q, $J=7.2$, 7.2 Hz, 1H), 4.04~3.71 (m, 2H), 3.52~3.45 (m, 2H), 2.77, 2.67 (each s, 3H), 1.61, 1.53 (each d, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.19, 0.13 (each s, 9H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz) δ : 170.3, 140.3, 129.8, 128.9, 128.6, 128.4, 127.7, 127.5, 127.3, 127.2, 126.3, 80.4, 80.0, 76.8, 54.5, 51.7, 38.6, 38.5, 29.5, 26.0, 18.0, 15.0, 1.8, 1.3; IR (KBr) ν : 1637, 1451, 1392, 1245, 1104 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{SSi}$: C 59.40, H 7.79, N 4.33; found C 59.23, H 7.69, N 4.37.

辅助材料(Supporting Information) 目标化合物的 ^1H NMR, ^{13}C NMR 谱图, 化合物 **3d** 的晶体数据. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Bull, J. A.; Croft, R. A.; Davis, O. A.; Doran, R.; Morgan, K. F. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 12150.
- [2] Fujishima, T.; Nozaki, T.; Suenga, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 5209.
- [3] Wuitschik, G.; Rogers-Evans, M.; Buckl, A.; Bernasconi, M.; Marki, M.; Godel, T.; Fischer, H.; Wagner, B.; Parrilla, I.; Schuler, F.; Schneider, J.; Alker, A.; Schweizer, W. B.; Muller, K.; Carreira, E. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4512.

- [4] Burkhard, J. A.; Wuitschik, G.; Rogers-Evans, M.; Muller, K.; Carreira, E. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 9052.
- [5] Cheong, J. E.; Zaffagni, M.; Chung, I.; Xu, Y.-J.; Wang, Y.-Q.; Jernigan, F. E.; Zetter, B. R.; Sun, L. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *114*, 372.
- [6] Rowland, A. T.; Drawbaugh, R. S.; Dalton, J. R. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 487.
- [7] Martínez-Sáez, N.; Sun, S.; Oldrini, D.; Sormanni, P.; Boutureira, O.; Carboni, F.; Compañón, I.; Deery, M. J.; Vendruscolo, M.; Corzana, F.; Adamo, R.; Bernardes, G. J. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *129*, 15159.
- [8] Wuitschik, G.; Carreira, E. M.; Wagner, B.; Fischer, H.; Parrilla, I.; Schuler, F.; Rogers-Evans, M.; Muller, K. J. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 3227.
- [9] Beadle, J. D.; Knuhtsen, A.; Hoose, A.; Raubo, P.; Jamieson, A. G. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3303.
- [10] Geden, J. V.; Beasley, B. O.; Clarkson, G. J.; Shipman, M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 12243.
- [11] Dejaegher, Y.; Kuz'menok, N. M.; Zvonok, A. M.; Kimpe, N. D. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 29.
- [12] Mikami, K.; Aikawa, K.; Aida, J. *Synlett* **2011**, 2719.
- [13] Sharma, R.; Williams, L. J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2202.
- [14] Kazakova, O. B.; Khusnutdinova, E. F.; Lobov, A. N.; Zvereva, T. I.; Suponitskii, K. Y. *Chem. Nat. Compd.* **2011**, *46*, 897.
- [15] Hamill, R.; Jones, B.; Pask, C. M.; Sridharan, V. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 1126.
- [16] Beasley, B. O.; Clarkson, G. J.; Shipman, M. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2951.
- [17] Kozikowski, A. P.; Fauq, A. H. *Synlett* **1991**, 783.
- [18] Suenega, T.; Fujishima, T. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 1461.
- [19] Roesner, S.; Saunders, G. J.; Wilkening, I.; Jayawant, E.; Geden, J. V.; Kerby, P.; Dixon, A. M.; Notman, R.; Shipman, M. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 2465.
- [20] Yao, Y.; Li, W.-T.; Chen, J.-X. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 2124 (in Chinese).
(姚远, 李伟东, 陈建新, 有机化学, **2014**, *34*, 2124.)
- [21] Yao, Y.; Li, W.-T.; Tong, W.-T.; Chen, J.-X. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 223 (in Chinese).
(姚远, 李伟东, 全文婷, 陈建新, 有机化学, **2015**, *35*, 223.)
- [22] Chen, X.-J.; Chen, J.-X. *Mendeleev Commun.* **2013**, *23*, 106.
- [23] Li, W.-D.; Han, S.-H.; Liu, Y.-H.; Chen, J.-X. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 2423 (in Chinese).
(李伟东, 韩生华, 刘艳红, 陈建新, 有机化学, **2017**, *37*, 2423.)
- [24] Zhang, W.-J.; Cao, P.; Guo, Q.-L.; Chen, J.-X. *Curr. Org. Synth.* **2017**, *14*, 1067.
- [25] Ma, F.; Liu, H.; Chen, J.-X. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 5246.
- [26] Han, Y.-L.; Tong, W.-T.; Liu, H.; Chen, J.-X. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, *38*, 1993 (in Chinese).
(韩宇玲, 全文婷, 刘慧, 陈建新, 有机化学, **2018**, *38*, 1993.)
- [27] Tong, W.-T.; Cao, P.; Liu, Y.-H. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11603.
- [28] Soeta, T.; Kojima, Y.; Ukaji, Y.; Inomata, K. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4341.
- [29] Wang, Y.-K.; Yin, H.; Tang, X.-F.; Wu, Y.-F.; Meng, Q.-W.; Gao, Z.-X. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7042.
- [30] Zhang P.-P.; Han, S.-H.; Chen, J.-X. *Mendeleev Commun.* **2019**, *29*, 326.
- [31] Carbamoylsilanes were prepared as reported, see: Cunico, R. F.; Chen, J.-X. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 1963.
- [32] Reeves, J. T.; Lorenc, C.; Camara, K.; Li, Z.-B.; Lee, H. W.; Busacca, C. A.; Senanayake, C. H. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5895.
- [33] Reeves, J. T.; Tan, Z.-L.; Herbage, M. A.; Han, Z. S.; Marsini, M. A.; Li, Z.-B.; Li, G.-S.; Xu, Y.-B.; Fandrick, K. R.; Gonnella, N. C.; Campbell, S.; Ma, S.-L.; Grinberg, N.; Lee, H. W.; Lu, B. Z.; Senanayake, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5565.
- [34] Schollkopf, U.; Beckhaus, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 293.
- [35] Lang, Q.-W.; Hu, X.-N.; Huang, P.-Q. *Sci. China Chem.* **2016**, *59*, 1638.
- [36] Stopka, T.; Adler, P.; Hagu, G.; Zhang, H.-Q.; Tona, V.; Maulide, N. *Synthesis* **2019**, *51*, 194.
- [37] Huang, P.-Q. *Acta Chim. Sinica* **2018**, *76*, 357 (in Chinese).
(黄培强, 化学学报, **2018**, *76*, 357.)
- [38] Davies, S. G.; Ichihara, O. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6045.
- [39] Cunico, R. F.; Motta, A. R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 771.

(Cheng, F.)