电化学介导的 S—N 键形成: 次磺酰胺化合物的简洁合成

何慕雪 程诗砚 潘永周 唐海涛* 潘英明*,a

(广西师范大学化学与药学院 药物资源化学与分子工程国家重点实验室 广西桂林 541004)

摘要 通过电化学氧化苯硫酚和胺合成了一系列次磺酰胺化合物。该电合成反应无需金属催化剂和氧化剂, 采用简单的装置如单室电解槽, 并且使用恒电流电解, 具有底物范围广、原料简单易得、操作简便和环境友好等优点, 为结构多样的次磺酰胺的合成提供了简洁的新策略。

关键词 次磺酰胺; 有机电合成; S—N 键形成; 脱氢偶联

Electrochemically Mediated S—N Bond Formation: Synthesis of Sulfenamides

He, Muxue Cheng, Shiyan Pan, Yongzhou Tang, Haitao* Pan, Yingming*

(State Key Laboratory for Chemistry and Molecular Engineering of Medicinal Resources, School of Chemistry and Pharmaceutical Sciences, Guangxi Normal University, Guilin, Guangxi 541004)

Abstract A series of sulfenamide compounds are synthesized by electrooxidation of thiophenols and amines. The electrosynthesis reaction does not require metal catalysts and oxidizing reagents, and uses simple devices such as single-chamber electrolyzers and constant current electrolysis. This method featured broad substrate scope, ready availability of starting materials, operational simplicity and environmental friendly, which provides a new strategy for the simple and convenient synthesis of various sulfenamide derivatives.

Keywords sulfenamides; organic electrosynthesis; S—N bond formation; dehydrogenative coupling

硫-氮(S—N)键被认为是合成和药用化学、农用化学品和工业应用等多个领域中非常重要的组成部分^[1]。特别是具有芳基哌嗪或哌啶结构的次磺酰胺具有较高的抗高血压或利尿活性^[2](图1)。由于次磺酰胺化合物中 S—N 键的独特结构和性质, 它们不仅可作为天然产物合成中的重要官能团, 也是工业中制备橡胶硫化促进剂等精细化工产品中普遍存在的中间体^[1c,3]。已报道的构建 S—N 键的方法有很多, 但是由于硫易被氧化, 生成 N-亚磺基胺的有机合成反应很少, 这种氧化敏感性使得硫醇与胺选择性偶联反应合成次磺酰胺具有挑战性^[4]。最近, Jang 课题组^[5]开发了在氧气环境下, 用 CuI 催化胺和硫醇, 合成次磺酰亚胺类化合物的方法。Qian 课题组^[6]报道了在氧气环境中, 使用碘和锰双催化体系, 促使胺与硫醇氧化脱氢偶联。另外, 也有报道使用钴金属作为催化剂脱氢偶联合成次磺酰胺类化合物^[7]。这些方法

图1 具有生物活性的次磺酰胺类化合物
Figure 1 Biological activity of sulfenamides

* Corresponding authors. E-mail: httang@gxnu.edu.cn; panyim@mailbox.gxnu.edu.cn
Received January 11, 2021; revised March 4, 2021; published online March 19, 2021.
Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 22061003).
国家自然科学基金(No. 22061003)资助项目。

大多存在使用金属催化剂, 对环境不友好, 反应时间长, 需要氧气参与反应, 增加了生产成本等缺点. 因此, 开发无金属、环境友好、高效地合成次磺酰胺类化合物的方法变得极为重要^[8].

电化学合成是一种强有力的、环境友好的方法, 它不仅可以在无外源氧化剂的条件下实现氧化交叉偶联, 而且在化学键形成过程中还能释放出有价值的氢气^[9]. 近年来, 电化学氧化交叉偶联与析氢反应的研究得到了化学家们的极大关注. 目前, 已经报道了使用电化学方法实现 C—X (X=C, O, S, N, P 等), S—S, N—P 键的构建^[10]. 由于电化学阳极氧化可以通过研究反应底物和电解质的电极电势, 调节反应电位, 从而实现对反应的控制, 所以利用电化学阳极氧化的方法直接构建 N—S 键, 避免磺酰胺的生成是可行的. 同时, 由于电化学是利用电子的转移来实现氧化反应, 避免了氧化剂的使用, 节约了成本, 对环境友好. 最近, Yuan 课题组^[11]报道了电化学条件下含氮杂环类硫酚与胺反应合成次磺酰胺化合物(Scheme 1a), 在该文中, 苯硫酚类化合物并没有参与反应, 我们推测可能是在直接电解条件下, 苯硫酚容易自身发生聚合物过程导致. 基于此, 在已有的文献报道和我们组^[12]的研究基础上, 开发了一种电化学条件下, 苯硫酚与胺类作为原料, 四丁基碘化铵作为催化剂, 合成次磺酰胺类化合物的方法(Scheme 1b).

(a) Previous work:

(b) This work:

图式 1 S—N 键的构建方法

Scheme 1 Method of constructing S—N bond

1 结果与讨论

1.1 反应条件的优化

通过使用 4-甲基苯硫酚(**1a**)和吗啉(**2a**)作为模型反应, 对一系列反应条件进行筛选以得到最优的反应条件. 当反应温度为 80 °C、四丁基碘化铵(TBAI)为电解质、*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)为反应溶剂, 在 10 mA 恒定电流条件下反应 3 h 后, 次磺酰胺目标产物 **3aa** 的产率为 78%(表 1, Entry 1). 使用 NH_4I 和 KI 代替电解质

TBAI 时, 目标产物 **3aa** 的产率都有所降低, 分别为 62% 和 47%(表 1, Entries 2 和 3). 使用四丁基氯化铵(*n*- $\text{Bu}_4\text{N-Cl}$)代替电解质 TBAI 时, 目标产物 **3aa** 的产率也降低为 35%(表 1, Entry 4); 而使用四丁基四氟硼酸铵(*n*- $\text{Bu}_4\text{N-BF}_4$)和四丁基六氟磷酸铵(*n*- Bu_4NPF_6)代替电解质 TBAI 时, 几乎没有目标产物 **3aa** 生成(表 1, Entries 5, 6). 使用乙腈代替 DMF 作为溶剂时, **3aa** 的产率降低, 为 54%(表 1, Entry 7). 当使用 1,4-二氧六环(1,4-Dioxane)、1,2-二氯乙烷(DCE)、四氢呋喃(THF)、二甲亚砜(DMSO)或甲醇作为反应溶剂时, 该反应不发生, 没有得到目标产物 **3aa**(表 1, Entries 8~12). 在不通电的情况下, 未观察到产物 **3aa**(表 1, Entry 13). 用网状玻璃碳(RVC)代替石墨棒作为阳极电极时, **3aa** 的产率没有明显变化, 为 77%(表 1, Entry 14). 另外, 提高或者降低反应温度, 都会使 **3aa** 的产率不同程度地降低, 分别为 64% 和 72%(表 1, Entries 15, 16). 因此, 通过以上条件筛选后可以得到最优的反应条件为: TBAI (20 mol%)作为催化剂、DMF (6 mL)作为反应溶剂、石墨棒作为阳极材料、铂片作为阴极、恒定电流为 10 mA、80 °C 热反应 3 h.

1.2 苯硫酚与胺的反应

以上述已经筛选得到的最优反应条件作为基础, 我们通过选择不同取代基和结构的反应底物来拓展反应, 以此研究反应体系的适用范围, 并且成功合成了一系列的次磺酰胺类化合物(表 2). 首先, 以对位、间位、邻位甲基单取代苯硫酚为底物分别与吗啉 **2a** 反应, 得到了较好产率(66%~78%)的次磺酰胺化合物(**3aa**~**3ca**). 而二取代甲基苯硫酚与吗啉 **2a** 反应可得到适中产率(68%)的产物(**3da**). 在苯硫酚的对位分别用给电子和吸电子基团取代, 合成了一系列中等产率(46%~73%)的次磺酰胺化合物(**3ea**~**3ka**). 当 2-萘硫酚 **1l** 作为原料与吗啉 **2a** 发生偶联反应时, 可得到 54%产率的目标产物(**3la**). 以苯硫酚(**1m**)和 2-噻吩硫醇(**1n**)为底物参与反应, 可分别得到产率中等的目标产物(**3ma** 和 **3na**). 同时, 使用了不同结构的胺类化合物作为原料与 4-甲基苯硫酚(**1a**)反应, 合成了适中产率(46%~74%)的次磺酰胺化合物(**3ab**~**3ag**). 用三级脂肪胺(如 *N*-乙基吗啉)作为反应底物时, 反应不发生, 没有得到目标产物次磺酰胺类化合物(Scheme S1); 而用一级脂肪胺作为反应底物时, 反应虽然发生, 但得到的是目标产物次磺酰胺化合物与其氧化产物的混合物, 目标化合物产率低且难分离(Scheme S2). 尝试除了 2-噻吩硫醇(**1n**)以外的杂环硫醇作为底物参与反应, 如 2-甲基-3-呋喃硫醇, 但是该反应没有发生, 并未获得次磺酰胺类目标化合物(Scheme S3), 可能是由于反应过程中呋喃环易开环. 尝试使用二苯硫醚作为底物参与反应, 可以得到次磺酰胺目标化合物, 但是

表 1 合成次磺酰胺化合物的反应条件优化^a

Table 1 Reaction optimization for the synthesis of sulfenamides

Entry	Electrolyte	Solvent	Electrode	Temp./°C	Yield ^b /%
1	TBAI	DMF	Pt(−) C(+)	80	78
2	NH ₄ I	DMF	Pt(−) C(+)	80	62
3	KI	DMF	Pt(−) C(+)	80	47
4	<i>n</i> -Bu ₄ NCl	DMF	Pt(−) C(+)	80	35
5	<i>n</i> -Bu ₄ NBF ₄	DMF	Pt(−) C(+)	80	Trace
6	<i>n</i> -Bu ₄ NPF ₆	DMF	Pt(−) C(+)	80	Trace
7	TBAI	CH ₃ CN	Pt(−) C(+)	80	54
8	TBAI	1,4-Dioxane	Pt(−) C(+)	80	NR
9	TBAI	DCE	Pt(−) C(+)	80	NR
10	TBAI	THF	Pt(−) C(+)	80	NR
11	TBAI	DMSO	Pt(−) C(+)	80	NR
12	TBAI	CH ₃ OH	Pt(−) C(+)	80	NR
13 ^c	TBAI	DMF	Pt(−) C(+)	80	NR
14	TBAI	DMF	Pt(−) RVC(+)	80	77
15	TBAI	DMF	Pt(−) C(+)	60	64
16	TBAI	DMF	Pt(−) C(+)	100	72

^a Reaction conditions: undivided cell with a graphite rod anode (Φ 6 mm, 1 cm) and Pt plate cathode (1 cm×1 cm), constant current=10 mA, **1a** (0.6 mmol, 1.2 equiv.), **2a** (0.5 mmol, 1 equiv.), TBAI (20 mol%), and DMF (6 mL), under 80 °C for 3 h. NR=no reaction. ^b Isolated yields. ^c Without electricity.

表 2 硫酚与胺类的底物适用范围^a

Table 2 Substrate scope of thiophenols and amines

^a Reaction conditions: undivided cell with a graphite rod anode (Φ 6 mm, 1 cm) and Pt plate cathode (1 cm×1 cm), constant current=10 mA, **1a** (0.6 mmol, 1.2 equiv.), **2a** (0.5 mmol, 1 equiv.), TBAI (20 mol%), and DMF (6 mL), under 80 °C for 3 h.

产率很低(Scheme S4).

1.3 控制实验

我们进行了一些对照实验来研究该反应的机理(Scheme 2). 在反应体系中, 添加 3 equiv. 的自由基捕获剂 2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物(TEMPO), 反应 3 h 后通过高分辨质谱 HRMS 可检测到苯硫酚与 TEMPO 的偶联产物 **4** (Scheme 2a), 该实验结果表明苯硫酚在电化学条件下经过了一个自由基途径参与反应. 另外, 研究了在反应体系中加入 3 equiv. 的 2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚(BHT), 反应 3 h 后通过 HRMS 可检测到吗啉与 BHT 的偶联产物 **5** (Scheme 2b), 该实验结果表明吗啉在电化学条件下形成了自由基中间体参与反应过程中. 在原有的最优反应条件下, 在惰性气体氩气保护下进行反应(Scheme 2c), 实验结果显示所得到的目标产物 **3aa** 与在空气中反应的产率几乎没有差别, 即表明该反应过程不是通过空气中的氧气促发氧化反应, 而是经过了电化学条件下的单电子转移过程促进反应的发生. 当在 2 equiv. 单质碘 I_2 条件下进行了 **1a** 与 **2a** 的反应, 未获得所需的产物 **3aa** (Scheme 2d), 该结果表明 I_2 不参与该反应, 而是碘负离子氧化成碘自由基来间接氧化反应底物使其发生反应.

图式 2 苯硫酚与胺类的反应机理验证实验

Scheme 2 Mechanism verification experiments of thiophenol and amine

1.4 反应机制

根据控制实验研究结果和已有文献报道^[12-13], 推测该反应的反应机理如图 2 所示, 可能存在两种反应途径. 第一种反应途径(图 2a): 首先, 在阳极上碘负离子经过

单电子转移过程被氧化成碘自由基, 碘自由基间接氧化反应底物苯硫酚和吗啉, 苯硫酚和吗啉分别被氧化成硫自由基和胺自由基, 之后这两个自由基经过自由基偶联反应生成了目标产物次磺酰胺化合物. 两个反应底物在氧化过程中分别脱掉的两分子质子, 在阴极上还原成一分子氢气, 完成整个反应的循环. 第二种反应途径(图 2b): 首先, 在阳极上碘负离子经过单电子转移过程被氧化成碘自由基, 碘自由基间接氧化反应底物苯硫酚和吗啉, 苯硫酚和吗啉分别被氧化成硫自由基和胺自由基, 之后硫自由基和胺自由基分别与碘自由基偶联形成 S—I 和 N—I 中间体化合物, S—I 和 N—I 中间体又分别与吗啉和苯硫酚反应, 最终得到目标产物次磺酰胺化合物. 两个反应底物在氧化过程中分别脱掉的两分子质子, 在阴极上还原成一分子氢气, 完成整个反应的循环.

2 结论

开发了一种无金属催化剂且无氧化剂的电化学 S—H/N—H 氢化交叉偶联合成次磺酰胺化合物的方法. 以苯硫酚和胺类化合物为反应底物, 使用廉价易得的石墨棒和铂片作为电极材料, 且以电代替外源氧化剂促进氧化, 该反应具有起始原料简单易得、底物范围广、产率良好、易于操作和环境友好等优点. 因此, 在没有金属催化剂和氧化剂的情况下, 温和的电化学 SH/NH 脱氢偶联反应为合成多种次磺酰胺衍生物提供了新策略.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

使用硅胶(300~400 目)进行柱层析, 柱层析所用石油醚均经蒸馏处理. 核磁共振光谱(NMR)在 Bruker AV-400 或 Bruker AV-600 仪器上进行, 以氘代 CH_3Cl 和氘代 DMSO 为溶剂, 以四甲基硅烷(TMS)为内标. 通过 micrOTOF-QII 高分辨质谱仪测定 HRMS 谱. 反应中所用到的反应原料、溶剂均为市售无水分析纯试剂, 实验药品在安耐吉、毕得医药、北京伊诺凯科技有限公司等公司购买.

3.2 实验方法

在 10 mL 的三颈圆底烧瓶中加入硫酚 **1** (0.6 mmol, 1.2 equiv.)、胺类化合物 **2** (0.5 mmol, 1 equiv.)、TBAI (20 mol%)和 DMF (6 mL), 石墨棒作为阳极材料、铂片作为阴极, 80 °C 加热反应, 使用 10 mA 的恒定电流进行操作, 直到底物被完全消耗[通过薄层色谱(TLC)监控, 约 3 h]. 反应结束后, 用乙酸乙酯和饱和食盐水萃取反应液, 用无水 $MgSO_4$ 干燥并在减压下浓缩. 用硅胶柱色谱法纯化, 使用石油醚/乙酸乙酯($V:V=200:1$)洗脱, 即可得到目标产物 **3**.

图2 苯硫酚与胺类的可能反应机理

Figure 2 Possible reaction mechanism of thiophenol and amine

3.3 目标化合物结构表征

4-(对甲苯硫基)吗啉(**3aa**)^[6]: 淡黄色液体, 产率 78%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.40 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 3.67 (t, $J=4.8$ Hz, 4H), 2.88 (t, $J=4.8$ Hz, 4H), 2.37 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 139.2, 133.4, 129.6, 129.1, 67.8, 56.0, 21.4. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NOS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 210.0947, found 210.0936.

4-(间甲苯硫基)吗啉(**3ba**)^[6]: 淡黄色液体, 产率 71%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.09 (s, 2H), 6.94 (s, 1H), 3.72 (t, $J=4.8$ Hz, 4H), 2.95 (t, $J=4.8$ Hz, 4H), 2.33 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 138.6, 134.1, 131.5, 129.0, 128.7, 128.1, 67.8, 56.2, 21.5. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NOS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 210.0947, found 210.0949.

4-(邻甲苯硫基)吗啉(**3ca**)^[6]: 淡黄色液体, 产率 66%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.62~7.57 (m, 1H), 7.26~7.20 (m, 1H), 7.19~7.11 (m, 2H), 3.76 (t, $J=4.8$ Hz, 4H), 3.02 (t, $J=4.8$ Hz, 4H), 2.30 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 136.3, 135.4, 130.5, 127.3, 126.5,

126.2, 67.9, 56.3, 19.6. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NOS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 202.0355, found 210.0937.

4-((3,5-二甲基苯基)硫代)吗啉(**3da**)^[6]: 淡黄色液体, 产率 68%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.09 (s, 2H), 6.94 (s, 1H), 3.72 (t, $J=4.8$ Hz, 4H), 2.95 (t, $J=4.8$ Hz, 4H), 2.33 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 138.4, 133.7, 130.0, 128.8, 67.8, 56.1, 21.4. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NOS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 224.1104, found 224.1110.

4-((4-(叔丁基)苯基)硫代)吗啉(**3ea**)^[6]: 淡黄色液体, 产率 71%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.45~7.37 (m, 4H), 3.70 (t, $J=4.8$ Hz, 4H), 2.91 (t, $J=4.8$ Hz, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 152.1, 132.6, 129.6, 125.8, 56.0, 34.8, 31.4. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NOS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 252.1417, found 252.1410.

4-((4-甲氧基苯基)硫代)吗啉(**3fa**)^[6]: 淡黄色液体, 产率 64%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.50~7.45 (m, 2H), 6.93~6.88 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.66 (t, $J=4.8$ Hz, 4H), 2.81 (t, $J=4.8$ Hz, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 161.0, 137.4, 121.9, 114.2, 67.6, 55.7. HRMS (ESI)

calcd for $C_{11}H_{16}NO_2S$ $[M+H]^+$ 226.0896, found 226.0890.

4-((4-氯苯基)硫代)吗啉(**3ga**)^[6]: 淡黄色液体, 产率 70%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.40~7.35 (m, 2H), 7.34~7.30 (m, 2H), 3.73~3.68 (m, 4H), 2.95~2.90 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 134.0, 133.3, 131.6, 129.0, 67.8, 56.1. HRMS (ESI) calcd for $C_{10}H_{13}ClNOS$ $[M+H]^+$ 230.0401, found 230.0393.

4-((4-溴苯基)硫代)吗啉(**3ha**)^[6]: 淡黄色液体, 产率 73%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.50~7.45 (m, 2H), 7.32~7.28 (m, 2H), 3.71 (t, $J=4.8$ Hz, 4H), 2.94 (t, $J=4.8$ Hz, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 134.3, 131.9, 131.4, 121.9, 67.8, 56.2. HRMS (ESI) calcd for $C_{10}H_{13}BrNOS$ $[M+H]^+$ 273.9896, found 273.9901.

4-((4-氟苯基)硫代)吗啉(**3ia**)^[6]: 淡黄色液体, 产率 66%. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 7.58~7.50 (m, 2H), 7.32~7.24 (m, 2H), 3.58 (t, $J=4.8$ Hz, 4H), 2.78 (t, $J=4.8$ Hz, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 162.5 (d, $J=245.0$ Hz), 134.5 (d, $J=8.0$ Hz), 128.1 (d, $J=3.0$ Hz), 116.0 (d, $J=22.0$ Hz), 66.8, 55.6; ^{19}F NMR (376 MHz, $DMSO-d_6$) δ : -112.7. HRMS (ESI) calcd for $C_{10}H_{13}FNOS$ $[M+H]^+$ 214.0696, found 214.0691.

4-((4-(三氟甲基)苯基)硫代)吗啉(**3ja**): 淡黄色液体, 产率 46%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.57 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 3.76 (t, $J=4.8$ Hz, 4H), 3.05 (t, $J=4.8$ Hz, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 143.7, 128.2 (q, $J=33.0$ Hz), 125.9 (q, $J=3.0$ Hz), 125.2, 124.3 (q, $J=270.0$ Hz), 67.9, 56.4; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ : -62.3; IR (KBr) ν : 3063, 2927, 1495, 1326, 1114 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $C_{11}H_{13}F_3NOS$ $[M+H]^+$ 264.0664, found 264.0673.

4-(吗啉代硫代)苯甲酸甲酯(**3ka**): 淡黄色液体, 产率 63%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.21 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.74 (t, $J=4.8$ Hz, 4H), 3.02 (t, $J=4.8$ Hz, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 165.7, 139.3, 134.4, 130.5, 127.9, 66.2, 52.9, 46.1; IR (KBr) ν : 3021, 2957, 2919, 1702, 1433, 1243 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $C_{12}H_{16}NO_3S$ $[M+H]^+$ 254.0845, found 254.0849.

4-(蔡-2-基硫代)吗啉(**3la**)^[6]: 淡黄色液体, 产率 54 %. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.94 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.85~7.80 (m, 3H), 7.54~7.46 (m, 3H), 3.75 (t, $J=4.8$ Hz, 4H), 3.03 (t, $J=4.8$ Hz, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 133.6, 132.9, 132.4, 129.3, 128.4, 128.1, 127.9, 126.7, 126.5, 67.9, 56.3. HRMS (ESI) calcd for $C_{14}H_{16}N-$

OS $[M+H]^+$ 246.0947, found 246.0938.

4-(苄硫基)吗啉(**3ma**)^[6]: 淡黄色液体, 产率 64%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.36~7.27 (m, 4H), 7.26~7.20 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.63 (t, $J=4.8$ Hz, 4H), 2.96 (t, $J=4.8$ Hz, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 137.6, 129.4, 128.6, 127.0, 67.8, 56.4, 36.9. HRMS (ESI) calcd for $C_{11}H_{16}NOS$ $[M+H]^+$ 210.0947, found 210.0940.

4-(噻吩-2-基硫基)吗啉(**3na**)^[6]: 淡黄色液体, 产率 54%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.57 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.14~7.10 (m, 1H), 3.69 (t, $J=4.8$ Hz, 4H), 2.84 (t, $J=4.8$ Hz, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 137.8, 133.0, 128.9, 127.9, 77.5, 77.2, 76.8, 67.6, 55.2. HRMS (ESI) calcd for $C_8H_{12}NOS_2$ $[M+H]^+$ 202.0355, found 202.0356.

4-(对甲苯甲硫基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(**3ab**)^[6]: 淡黄色液体, 产率 69 %. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.38 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 3.43 (t, $J=4.8$ Hz, 4H), 2.83 (t, $J=5.2$ Hz, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.40 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 154.6, 139.2, 133.6, 129.5, 128.9, 124.4, 79.9, 55.6, 28.4, 21.4. HRMS (ESI) calcd for $C_{16}H_{25}N_2O_2S$ $[M+H]^+$ 309.1631, found 309.1638.

4-(对甲苯甲硫基)哌嗪-1-羧酸苄酯(**3ac**)^[6]: 淡黄色液体, 产率 74%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.37 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.35~7.27 (m, 5H), 7.16 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 5.05 (s, 2H), 3.50 (t, $J=4.8$ Hz, 4H), 2.84 (s, 4H), 2.35 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 155.0, 139.3, 136.6, 133.6, 129.5, 128.7, 128.5, 128.1, 128.0, 67.2, 55.5, 21.3. HRMS (ESI) calcd for $C_{19}H_{23}N_2O_2S$ $[M+H]^+$ 343.1475, found 343.1470.

4-(对甲苯甲硫基)哌嗪-1-羧酸乙酯(**3ad**): 淡黄色液体, 产率 71%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.37 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 4.06 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.48 (t, $J=4.8$ Hz, 4H), 2.86~2.81 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 1.20 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 155.2, 139.2, 133.5, 129.5, 128.7, 61.4, 55.5, 44.5, 21.3, 14.6; IR (KBr) ν : 3018, 2957, 2919, 1722, 1434, 1243 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $C_{13}H_{18}N_2O_2S$ $[M+H]^+$ 281.1318, found 281.1320.

1-苯甲酰基-4-(对甲苯甲硫基)哌嗪(**3ae**)^[6]: 淡黄色液体, 产率 62%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.50 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.45~7.41 (m, 4H), 7.33~7.21 (m, 8H), 4.25 (s, 1H), 3.01 (t, $J=4.8$ Hz, 4H), 2.53~2.49 (m, 4H), 2.46 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 142.7, 138.8, 133.5, 129.5, 129.4, 128.6, 127.9, 127.0, 76.2, 56.0, 53.0,

21.4. HRMS (ESI) calcd for $C_{24}H_{27}N_2S$ $[M+H]^+$ 375.1889, found 375.1881.

1-苯基-4-(对甲苯甲硫基)哌嗪(**3af**): 淡黄色液体, 产率 52%. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.41 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.20~7.14 (m, 2H), 6.87 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 6.76 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.14 (t, $J=4.8$ Hz, 4H), 2.91 (t, $J=4.8$ Hz, 4H), 2.32 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 150.76, 138.8, 133.0, 129.6, 129.0, 128.5, 119.2, 115.8, 55.3, 49.4, 20.8; IR (KBr) ν : 3086, 2925, 1599, 1478 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $C_{17}H_{20}N_2S$ $[M+H]^+$ 285.1420, found 285.1419.

1-(对甲苯甲硫基)哌啶-4-羧酸乙酯(**3ag**): 淡黄色液体, 产率 46%. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.34 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 4.02 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.07 (d, $J=12.0$ Hz, 2H), 2.65~2.57 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.21~2.13 (m, 1H), 1.81~1.75 (m, 2H), 1.69~1.57 (m, 2H), 1.13 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 174.1, 138.1, 131.8, 129.9, 129.5, 59.9, 55.3, 38.7, 29.1, 20.8, 14.1; IR (KBr) ν : 3053, 2952, 2924, 1771, 1491, 1050 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $C_{15}H_{21}NNaO_2S$ $[M+H]^+$ 202.1185, found 202.1175.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **4** 和 **5** 的高分辨质谱图, 化合物 **3aa**~**3na** 和 **3ab**~**3ag** 的 1H NMR、 ^{13}C NMR 和 ^{19}F NMR 谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- (a) O'Driscoll, M.; Greenhalgh, K.; Young, A.; Turos, E.; Dickey, S.; Lim, D. V. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 7832.
- (b) Guarino, V. R.; Karunaratne, V.; Stella, V. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4910.
- (c) Craine, L.; Raban, M. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 689.
- [1] Klioze, S. S.; Allen, R. C.; Wilker, J. C.; Woodward, D. L. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 677.
- (a) Davis, F. A.; Friedman, A. J.; Kluger, E. W.; Skibo, E. B.; Fretz, E. R.; Milicia, A. P.; LeMasters, W. C.; Bentley, M. D.; Lacadie J. A.; Douglass, I. B. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 967.
- (b) Heimer, N. E.; Field, L. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3012.
- (a) Laudadio, G.; Barmoutsis, E.; Schotten, C.; Struik, L.; Govaerts, S.; Browne, D. L.; Noël, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 5664.
- (b) Yousefouei, N.; Alizadeh, S.; Masoudi-Khoram, M.; Nematollahi, D.; Alizadeh, H. *Electrochim. Acta* **2020**, *353*, 136451.
- (c) Ryu, S. H.; Ra, J.; Ko, H. M. *Asian J. Org. Chem.* **2020**, *9*, 933.
- [2] Lee, C.; Wang, X.; Jang, H. Y. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1130.
- [3] Liu, S.; Qi, Z.; Zhang, Z.; Qian, B. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7722.
- [4] Dou, Y.; Huang, X.; Wang, H.; Yang, L.; Li, H.; Yuan, B.; Yang, G. *Green Chem.* **2017**, *19*, 2491.
- (a) Wiebe, A.; Gieshoff, T.; Möhle, S.; Rodrigo, E.; Zirbes, M.; Waldvogel, S. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 5594.
- (b) Wang, M.-R.; Wu, Y.-Z.; Yao, J.; Deng, L.; Pan, Y.-Y.; Huang, K.-B.; Tang, H.-T. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 3223 (in Chinese).
- (王毛锐, 吴雨峥, 姚健, 邓黎, 潘英明, 黄克斌, 唐海涛, 有机化学, **2019**, *39*, 3223.)
- [5] (a) Xiong, P.; Xu, H.-C. *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52*, 3339.
- (b) Yan, M.; Kawamata, Y.; Baran, P. S. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 13230.
- (c) Wang, X.-Y.; Zhong, Y.-F.; Mo, Z.-Y.; Wu, S.-H.; Xu, Y.-L.; Tang, H.-T.; Pan, Y.-M. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 208.
- (d) Meng, X.-J.; Zhong, P.-F.; Wang, Y.-M.; Wang, H.-S.; Tang, H.-T.; Pan, Y.-M. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 506.
- (e) Feng, E.-Q.; Hou, Z.-W.; Xu, H.-C. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 1424 (in Chinese).
- (冯恩祺, 侯中伟, 徐海超, 有机化学, **2019**, *39*, 1424.)
- (f) Yu, M.-M.; Shi, W.-Y.; Lei, A.-W. *Sci. Sin. Chim.* **2021**, *51*, 188 (in Chinese).
- (余明明, 史文研, 雷爱文, 中国科学: 化学, **2021**, *51*, 188.)
- (g) Zhong, P.-F.; Lin, H.-M.; Wang, L.-W.; Mo, Z.-Y.; Meng, X.-J.; Tang, H.-T.; Pan, Y.-M. *Green Chem.* **2020**, *22*, 6334.
- [6] (a) Yuan, Y.; Lei, A. *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52*, 3309.
- (b) Jiang, Y.; Xu, K.; Zeng, C.-C. *Chem. Rev.* **2017**, *118*, 4485.
- (c) Francke, R.; Little, R. D. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2492.
- (d) Liu, K.; Tang, S.; Wu, T.; Wang, S.; Zou, M.; Cong, H.; Lei, A. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 639.
- (e) He, M.-X.; Mo, Z.-Y.; Wang, Z.-Q.; Cheng, S.-Y.; Xie, R.-R.; Tang, H.-T.; Pan, Y.-M. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 724.
- (f) Yang, Q.-L.; Wang, X.-Y.; Weng, X.-J.; Yang, X.; Xu, X.-T.; Tong, X.-F.; Fang, P.; Wu, X.-Y.; Mei, T.-S. *Acta Chim. Sinica* **2019**, *77*, 866 (in Chinese).
- (杨启亮, 王向阳, 翁信军, 杨祥, 徐学涛, 童晓峰, 方萍, 伍新燕, 梅天胜, 化学学报, **2019**, *77*, 866.)
- (g) Li, M.-F.; Wang, R.; He, W.-J.; Jiang, B. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 1540 (in Chinese).
- (李梦帆, 王榕, 郝文娟, 姜波, 有机化学, **2020**, *40*, 1540.)
- (h) Pan, C.; Liu, P.; Wu, A.-G.; Li, M.; Wen, L.-R.; Guo, W.-S. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 2855 (in Chinese).
- (潘超, 刘鹏, 武安国, 李明, 文丽荣, 郭维斯, 有机化学, **2020**, *40*, 2855.)
- [7] Tang, S.; Liu, Y.; Li, L.; Ren, X.; Li, J.; Yang, G.; Li, H.; Yuan, B. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 1370.
- Zhong, P.-F.; Lin, H.-M.; Wang, L.-W.; Mo, Z.-Y.; Meng, X.-J.; Tang, H.-T.; Pan, Y.-M. *Green Chem.* **2020**, *22*, 6334.
- (a) Wang, P.; Tang, S.; Huang, P.; Lei, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 3009.
- (b) Wu, J.; Zhou, Y.; Zhou, Y.; Chiang, C. W.; Lei, A. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 8320.
- (c) Yang, Y. Z.; Song, R. J.; Li, J. H. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3228.

(Lu, Y.)