铜催化脂肪族环状叔胺的区域选择性 C(sp³)—H 磺酰亚胺化苟 铨^{*,a} 谭秋健^a 陈乾琼^a 谭建红^a 王凯民^c 谢剑锋^{*,b}^(a) 长江师范学院化学化工学院 重庆 408100^(b) 中国科学院大学重庆市人民医院 重庆 400013^(c) 云南民族大学化学与环境学院 昆明 650500

摘要 报道了一种简洁、高效的合成方法,即铜催化的磺酰胺与脂肪族环状叔胺直接碳氢脱氢偶联,实现高区域选择性地合成(*E*)-*N*-磺酰甲脒衍生物。该反应条件简单,无需使用腐蚀性酸或碱作为添加剂,并兼容多种底物和官能团。同时该方法能够实现克级反应和药物分子的后期功能修饰。

关键词 铜催化;脂肪族环状叔胺;区域选择性;磺酰甲脒

Copper-Catalyzed Regioselective C(sp³)—H Sulfonimidization of Aliphatic Cyclic Tertiary AminesGou, Quan^{*,a} Tan, Qiu Jian^a Chen, Qianqiong^a Tan, Jianhong^aWang, Kaimin^c Xie, Jianfeng^{*,b}^(a) School of Chemistry and Chemical Engineering, Yangtze Normal University, Chongqing 408100^(b) Department of Chongqing General Hospital, University of Chinese Academy of Sciences, Chongqing 400013^(c) School of Chemistry and Environment, Yunnan Minzu University, Chongqing 650500

Abstract This paper reports a concise and efficient synthesis method, namely copper-catalyzed direct hydrocarbon dehydrogenation coupling of sulfonamides and aliphatic cyclic tertiary amines, to realize the highly regioselective synthesis of (*E*)-*N*-sulfonylformamidines. The reaction is accomplished without any corrosive acid or base as an additive. It tolerates a broad scope of substrates, good functional group compatibility, and generates exclusive (*E*)-stereoselectivity. Moreover, this utility of the protocol is successfully demonstrated in a late-stage functionalization of medicinally active molecules and gram-scale synthesis.

Keywords copper catalysis; aliphatic cyclic tertiary amines; regioselective; sulfonylformamidines

磺酰基脒类片段作为一类独特的分子砌块,广泛地存在于生物活性分子和天然产物分子中^[1]。特别是近年来它在不同领域具有重要的应用价值。例如,它作为重要的药效团用于药物研发^[2],作为关键合成中间体构建杂环化合物^[3],以及作为配体用于过渡金属催化^[4]等。因此,发展高效构建磺酰基脒类骨架的合成方法具有重要的意义。

过渡金属催化实现碳杂键的构建是目前合成领域最直接且最有效的合成策略^[5]。至今,国内外利用过渡

金属催化构建磺酰基脒类衍生物,已报道了四种合成策略。自 Chang 课题组^[6]首次报道以来,相继报道了三种过渡金属催化策略。其一,钯、锌、铜等金属催化酰胺与磺酰胺或磺酰叠氮的直接脱水缩合构建磺酰亚胺片段^[7];其二,利用三级胺碳碳键断裂的策略,实现铁或铜催化磺酰叠氮与三级胺的缩合^[8];其三,铜催化磺酰胺(或磺酰叠氮)、端炔与胺三组分缩合^[6,9]。虽然这些合成工作能够解决一些问题,但还存在很多的不足,如使用具有爆炸性的叠氮原料,具有腐蚀性的反应条件,以

* Corresponding authors. E-mail: gouquan@yznu.edu.cn; 16505878@qq.com

Received June 21, 2021; revised July 17, 2021; published online July 23, 2021.

Project supported by the Chongqing Municipal Education Commission (No. CXQT20026), the Basic Research and Frontier Exploration of Science and Technology Commission of Chongqing (No. cstc2019jcyj-msxm1275), the Fuling District Science and Technology (No. FLKJ,2019ABB2038), and the Science and Technology Research Program of Chongqing Municipal Education Commission (No. KJQN202001403).

重庆市教育委员会研究(No. CXQT20026)、重庆市科学技术委员会基础研究与前沿探索(No. cstc2019jcyj-msxm1275)、涪陵区科学技术研究(No. FLKJ,2019ABB2038)、重庆市教育委员会科学技术研究(No. KJQN202001403)资助项目。

及反应底物范围较窄等,难以大规模地合成应用.针对这些不足,我们组发展了一种新的合成策略,即铜催化磺酰胺、二级胺与二级胺的分解物甲醛直接三组分缩合,从而原子经济性地实现磺酰甲脒衍生物的绿色构建(Scheme 1a)^[10].而基于过渡金属催化,实现磺酰胺与三级胺直接缩合的策略报道较少.目前已报道的金属催化方法,反应位点主要集中在三级环胺的亚甲基位,而区域选择性的环外甲基位的碳氢磺酰亚胺化未曾报道(Scheme 1b).基于我们前期的研究,设计和发展利用廉价的铜催化剂,通过脱氢氧化偶联实现脂肪族环状叔胺环外甲基位的磺酰亚胺化,简便绿色地构建 *E* 式的磺酰甲脒衍生物.

(a) Our previous work:

(b) This work:

图式 1 铜催化的(*E*)-*N*-磺酰甲脒衍生物的合成

Scheme 1 Copper-catalyzed synthesis of (*E*)-*N*-sulfonylformamidines

1 结果与讨论

1.1 反应条件优化

首先选择对甲基苯磺酰胺(**1a**)和 *N*-甲基吗啉(**2a**)作为底物模型,进行反应条件的探索性研究.令人高兴的是,20 mol% 的 CuBr 能够在三氟甲苯溶液中催化反应,获得产率为 60% 的目标产物 **3aa**(表 1, Entry 1).接着进行了大范围的溶剂筛选,包括非质子极性和非极性的溶剂,如 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)、均三甲苯、1,4-二氧六环等溶剂(表 1, Entries 2~4).通过大范围的溶剂考察,均三甲苯为反应的最优溶剂,获得产率为 87% 的目标产物 **3aa**(表 1, Entry 3).根据我们前期的研究,金属铜催化剂对反应的成败至关重要^[10].标准条件移除铜催化剂时,目标产物 **3aa** 未曾被检测到(表 1, Entry 5).通过对大量的铜催化剂进行筛选(表 1, Entries 6~10),发现当 CuCl 催化反应时,可以获得 92% 的理想产物 **3aa**(表 1, Entry 8).值得一提的是,当反应在氩气保护下,目标产物 **3aa** 也未曾被检测到(表 1, Entry 11).其结果表

明少量的氧气是反应所必须的.接着筛选了一些无机碱,考察其对反应产率的影响(表 1, Entries 12~13).发现无机碱会对反应有不同程度的抑制.对温度的考察发现,降低温度不利于反应的进行(表 1, Entry 14).至此,获得了反应的最优条件,即 20 mol% 的 CuCl 为催化剂,均三甲苯为溶剂,反应温度为 120 °C.

表 1 (*E*)-*N*-磺酰甲脒合成的条件优化^a

Table 1 Optimization of the reaction conditions for the synthesis of (*E*)-*N*-sulfonylformamidines

Entry	Cat. Cu	Solvent	Additive	Yield ^b /%
1	CuBr	PhCF ₃	—	60
2	CuBr	DMF	—	40
3	CuBr	Mesitylene	—	87
4	CuBr	dioxane	—	42
5	—	Mesitylene	—	0
6	CuI	Mesitylene	—	0
7	Cu ₂ O	Mesitylene	—	Trace
8	CuCl	Mesitylene	—	92
9	Cu(OAc) ₂	Mesitylene	—	20
10	CuCl ₂	Mesitylene	—	83
11 ^c	CuCl	Mesitylene	—	0
12	CuCl	Mesitylene	Na ₂ CO ₃	60
13	CuCl	Mesitylene	K ₂ CO ₃	0
14 ^d	CuCl	Mesitylene	—	80

^a Reaction conditions: **1a** (0.20 mmol), **2a** (0.40 mmol), solvent (1.0 mL), additive (0.4 mmol) with catalyst (20 mol%) at 120 °C for 48 h with TLC control. ^b Isolated yield. ^c Ar instead of air. ^d Reaction temperature: 110 °C instead of 120 °C.

1.2 底物拓展

获得最优反应条件后,进行了底物普适性的考察(表 2).首先针对磺酰胺底物进行考察,发现带有不同供电子或缺电子的取代基时,底物都能够很好地兼容反应条件,并以 32%~90% 的产率获得相应的目标产物 **3ba**~**3ja**.值得一提的是,这些取代基团如甲基、硝基、氰基和乙酰基等,又可以便捷地转变为其它有用的基团.同样,带有多个取代基、多环芳烃以及含杂环的磺酰胺底物也可以兼容最优反应条件,获得产率不错的目标产物(表 2, **3ka**~**3ma**).遗憾的是,其它类型的酰胺,如普通酰胺、磷酰胺等,都未能兼容最优反应条件(表 2, **3oa**~**3qa**).

接着,对三级胺类底物进行了考察,发现带有不同取代基如羟基、酯基等六元环胺都能兼容最优反应条件,获得产率 42% 至 92% 的磺酰甲脒类产物(表 3, **3aa**~**3af**).

表 2 磺酰胺底物的考察^a
Table 2 Substrate scope of sulfonamides

^a General reaction conditions: **1** (0.20 mmol), **2a** (0.40 mmol), mesitylene (1.0 mL) with CuCl (20 mol%) at 120 °C for 48 h with TLC control; Isolated yield.

其中产物 **3aa** 的立体构型通过 X 单晶衍射鉴定(如表 3)。值得一提的是, 作为药物帕罗西汀中间体的胺底物同样兼容反应体系(表 3, **3ag**)。遗憾的是, 氮 β 位取代引起的

空阻, 造成产物一半为 *Z* 型。另外, 发现在较优条件下五元环的三级胺底物同样能够兼容, 获得 35% 的目标产物 **3ah**。在标准反应条件下对非环状的三级胺进行考察, 未发现目标产物(表 3, **3ai**~**3ak**)。

表 3 三级胺底物的考察^a
Table 3 Substrate scope of tertiary amines

^a General reaction conditions: **1a** (0.20 mmol), **2** (0.40 mmol), mesitylene (1.0 mL) with CuCl (20 mol%) at 120 °C for 48 h with TLC control; Isolated yield.

1.3 克级合成及应用

进一步考察该方法学的应用, 尝试进行了克级反应。在最优反应条件下, 1.2 g 底物 **1a** 能够获得产率为

87%的高立体选择性 *E* 型产物 **3aa** (Scheme 2a). 随后, 发现药物 celecoxib 同样能够兼容该反应条件, 获得38%产率的后期功能化产物 **3na** (Scheme 2b).

图式 2 克级合成 **3aa** 及药物的后期功能化

Scheme 2 Gram-scale synthesis of **3aa** and late-stage functionalization of drug molecules

1.4 反应机理研究

表 1 的无氧实验表明该反应需要必要的氧气(表 1, Entry 11). 为了进一步理解反应的机理, 我们做了一些控制性的实验(Scheme 3). 在最优反应条件下加入 2 equiv. 自由基抑制剂 Tempo, 发现反应未被明显地抑制(Scheme 3a). 其结果表明该反应可能不是自由基历程. 另外, 在最优反应条件下化合物 **4** 替代化合物 **2a** 后, 产物 **3aa** 未被检测到(Scheme 3b). 该反应的机理不存在底物 **2a** 先氧化成 **4**, 再进一步发生脱水亚胺化生成目标产物 **3aa**. 通过上述控制性实验的研究, 提出一种可能的反应机理(Scheme 4). 首先一价的铜被氧气成二价的铜, 再和化合物 **1** 络合生成中间体 **I**. 接着中间体 **I** 与中间体 **II** 发生亲核加成, 生成中间体 **III**. 其中, 中间体 **II** 是通过二价的铜和氧气协同催化脱氢产生^[11]. 中间体 **III** 进

一步的脱氢氧化生成目标产物 **3** 和相应的 Cu(I). 随后, Cu(I)被空气氧化后进入下一个催化循环.

图式 3 控制性实验研究
Scheme 3 Control experiments

图式 4 可能的反应机理
Scheme 4 Proposed reaction mechanism

2 结论

以 CuCl 为催化剂, 氧气为绿色氧化剂, 发展了一种原子经济性的两组分合成 *E* 型磺酰甲脒衍生物的新方法. 该方法的反应条件简单, 绿色, 仅仅利用氧气代替传统的无机和有机氧化剂, 且不需要多余的酸碱和添加剂的辅助. 同时, 该方法学具有一定的底物普适性和较好的官能团兼容性. 另外, 利用该方法学可以实现克级反应和药物的后期直接便捷衍生. 总之, 该反应为合成 *E* 型磺酰甲脒衍生物提供了一种全新的合成方法. 同时其在药物分子中的应用将为新药研发提供借鉴.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

德国 Bruker 公司 600 MHz DRX-400 核磁共振仪, TMS 为内标; IKA 磁力搅拌器(广州艾卡仪器设备有限公司); 旋转蒸发仪 N-1300D-WB(东京理化器械株式会社); 研究过程中使用的所有试剂均在泰坦科技探索平台或上海毕得医药购买.

3.2 实验方法

通用的合成方法: 在 15 mL Schlenk 管中依次加入底物 **1** (0.2 mmol), CuCl (20 mol%), 化合物 **2** (0.4 mmol) 和均三甲苯 1 mL. 反应混合物在 120 °C 条件下剧烈搅拌 48 h 后, 冷却到常温. 随后混合物被乙酸乙酯稀释, 再通过装有硅藻土的抽滤漏斗过滤. 旋蒸仪除去溶剂, 残留物通过柱层析分离(洗脱剂: $V_{\text{乙酸乙酯}} : V_{\text{石油醚}} = 1 : 2 \sim 1 : 0$)得到目标产物 **3**.

(*E*)-4-乙基-*N*-(吗啉亚甲基)苯磺酰胺(**3ba**)^[10]: 44.0 mg 白色固体, 产率 78%. m.p. 161~162 °C; ¹H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ : 8.19 (s, 1H), 7.79 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 3.78~3.72 (m, 2H), 3.68 (s, 4H), 3.49 (dd, $J=5.7, 4.1$ Hz, 2H), 2.70 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.26 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, Chloroform-*d*) δ : 157.6, 148.9, 139.3, 128.3, 126.7, 66.8, 66.0, 50.3, 44.2, 28.8, 15.2.

(*E*)-4-叔丁基-*N*-(吗啉亚甲基)苯磺酰胺(**3ca**)^[10]: 40.3 mg 白色固体, 产率 65%. m.p. 162~163 °C; ¹H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ : 8.20 (s, 1H), 7.83~7.78 (m, 2H), 7.52~7.44 (m, 2H), 3.77~3.73 (m, 2H), 3.69 (s, 4H), 3.52~3.46 (m, 2H), 1.33 (s, 9H); ¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ : 157.6, 155.7, 139.0, 126.4, 125.8, 66.8, 66.0, 50.3, 44.2, 35.1, 31.1.

(*E*)-2-甲基-*N*-(吗啉亚甲基)苯磺酰胺(**3da**)^[10]: 42.9 mg 白色液体, 产率 80%. ¹H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ : 8.19 (s, 1H), 8.01~7.97 (m, 1H), 7.41 (td, $J=$

7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.29 (s, 2H), 3.77~3.74 (m, 2H), 3.70 (d, $J=1.6$ Hz, 4H), 3.52~3.46 (m, 2H), 2.69 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, Chloroform-*d*) δ : 157.8, 140.2, 137.5, 132.2, 132.2, 127.6, 125.9, 66.8, 65.9, 50.3, 44.3, 20.6.

(*E*)-*N*-(吗啉亚甲基)-4-硝基苯磺酰胺(**3ea**)^[10]: 19.1 mg 淡黄色固体, 产率 32%. m.p. 170~172 °C; ¹H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ : 8.32 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.07 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 3.82~3.76 (m, 2H), 3.71 (s, 4H), 3.56~3.52 (m, 2H); ¹³C NMR (150 MHz, Chloroform-*d*) δ : 157.9, 149.7, 147.7, 127.9, 124.1, 66.8, 65.9, 50.7, 44.5.

(*E*)-*N*-(吗啉亚甲基)-4-(三氟甲基)苯磺酰胺(**3fa**)^[10]: 40.6 mg 淡黄色固体, 产率 63%. m.p. 162~163 °C; ¹H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ : 8.21 (s, 1H), 8.01 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 3.80~3.75 (m, 2H), 3.70 (d, $J=1.9$ Hz, 4H), 3.55~3.49 (m, 2H); ¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ : 157.8, 145.5, 133.7 (q, $J_{\text{CF}}=33.0$ Hz), 127.1, 125.96 (q, $J_{\text{CF}}=3.0$ Hz), 123.4 (d, $J_{\text{CF}}=273.3$ Hz), 66.8, 65.9, 50.5, 44.4.

(*E*)-4-氟-*N*-(吗啉亚甲基)苯磺酰胺(**3ga**): 35.4 mg 白色固体, 产率 65%. m.p. 134~135 °C; ¹H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ : 8.19 (s, 1H), 7.92~7.86 (m, 2H), 7.18~7.11 (m, 2H), 3.80~3.74 (m, 2H), 3.69 (q, $J=2.5$ Hz, 4H), 3.55~3.47 (m, 2H); ¹³C NMR (150 MHz, Chloroform-*d*) δ : 164.8 (d, $J_{\text{CF}}=253.7$ Hz), 157.6, 138.2 (d, $J_{\text{CF}}=4.5$ Hz), 129.2 (d, $J_{\text{CF}}=10.6$ Hz), 115.9 (d, $J_{\text{CF}}=22.7$ Hz), 50.4, 44.3. HRMS (ESI) calcd for C₁₁H₁₄FN₂O₃S [M+H]⁺ 273.0704; found 273.0704.

(*E*)-4-氰基-*N*-(吗啉亚甲基)苯磺酰胺(**3ha**)^[10]: 50.2 mg 白色液体, 产率 90%. ¹H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ : 8.19 (s, 1H), 8.05~7.94 (m, 2H), 7.82~7.73 (m, 2H), 3.83~3.75 (m, 2H), 3.71 (q, $J=2.3$ Hz, 4H), 3.58~3.44 (m, 2H); ¹³C NMR (150 MHz, Chloroform-*d*) δ : 157.8, 146.2, 132.7, 127.3, 117.6, 115.8, 66.8, 65.9, 50.6, 44.5.

(*E*)-4-乙酰基-*N*-(吗啉亚甲基)苯磺酰胺(**3ia**)^[10]: 33.2 mg 白色固体, 产率 56%. m.p. 184~186 °C; ¹H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ : 8.20 (s, 1H), 8.06~8.02 (m, 2H), 8.01~7.96 (m, 2H), 3.81~3.74 (m, 2H), 3.70 (s, 4H), 3.55~3.48 (m, 2H), 2.64 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, Chloroform-*d*) δ : 197.0, 157.8, 145.9, 139.6, 128.7, 126.9, 66.8, 65.9, 50.5, 44.4, 26.9.

(*E*)-3-氟-*N*-(吗啉亚甲基)苯磺酰胺(**3ja**)^[10]: 28.8 mg 白色固体, 产率 53%. m.p. 121~124 °C; ¹H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ : 8.20 (s, 1H), 7.69 (ddd, $J=7.8,$

1.7, 1.0 Hz, 1H), 7.58 (ddd, $J=8.3, 2.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.46 (td, $J=8.1, 5.3$ Hz, 1H), 7.22 (tdd, $J=8.3, 2.6, 1.0$ Hz, 1H), 3.79~3.76 (m, 2H), 3.70 (s, 4H), 3.54~3.50 (m, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, Chloroform- d) δ : 162.3 (d, $J_{\text{CF}}=250.7$ Hz), 157.8, 144.1 (d, $J_{\text{CF}}=7.6$ Hz), 130.6 (d, $J_{\text{CF}}=7.6$ Hz), 122.3 (d, $J_{\text{CF}}=3.0$ Hz), 119.2 (d, $J_{\text{CF}}=21.1$ Hz), 114.0 (d, $J_{\text{CF}}=25.7$ Hz), 66.8, 65.9, 50.5, 44.4.

(*E*)-3,5-二氟-*N*-(吗啉亚甲基)苯磺酰胺(**3ka**)^[10]: 36.0 mg 淡黄色固体, 产率 62%. m.p. 166~167 °C; ^1H NMR (600 MHz, Chloroform- d) δ : 8.18 (s, 1H), 7.42 (dtd, $J=6.2, 5.1, 2.4$ Hz, 2H), 6.97 (tt, $J=8.5, 2.3$ Hz, 1H), 3.81~3.75 (m, 2H), 3.71 (d, $J=2.1$ Hz, 4H), 3.58~3.50 (m, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, Chloroform- d) δ : 162.6 (dd, $J=253.7, 12.1$ Hz), 157.9, 145.3, 110.2 (dd, $J=19.6, 6.0$ Hz), 107.4 (t, $J=25.5$ Hz), 66.8, 65.9, 50.6, 44.5.

(*E*)-*N*-(吗啉亚甲基)-1-萘磺酰胺(**3la**)^[10]: 51.7 mg 白色固体, 产率 85%. m.p. 223~224 °C; ^1H NMR (600 MHz, Chloroform- d) δ : 8.48~8.45 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.96~7.84 (m, 4H), 7.60 (dddd, $J=18.1, 8.2, 6.9, 1.4$ Hz, 2H), 3.77~3.74 (m, 2H), 3.68 (s, 4H), 3.53~3.48 (m, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, Chloroform- d) δ : 157.7, 138.9, 134.6, 132.2, 129.2, 129.1, 128.4, 127.9, 127.3, 127.3, 122.5, 66.8, 65.9, 50.4, 44.3.

(*E*)-*N*-(吗啉亚甲基)噻吩-2-磺酰胺(**3ma**)^[10]: 22.0 mg 淡黄色固体, 产率 42%. m.p. 95~96 °C; ^1H NMR (600 MHz, Chloroform- d) δ : 8.19 (s, 1H), 7.60 (dd, $J=3.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J=5.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J=5.0, 3.7$ Hz, 1H), 3.79~3.75 (m, 2H), 3.72 (s, 4H), 3.55~3.49 (m, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, Chloroform- d) δ : 157.7, 143.5, 131.0, 130.9, 127.1, 66.8, 66.0, 50.5, 44.4.

(*E*)-*N*-(吗啉亚甲基)-4-(5-(对甲苯基)-3-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基)苯磺酰胺(**3na**)^[10]: 36.3 mg 白色固体, 产率 38%. m.p. 173~174 °C; ^1H NMR (600 MHz, Chloroform- d) δ : 8.16 (s, 1H), 7.90~7.83 (m, 2H), 7.44~7.39 (m, 2H), 7.17 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 3.79~3.75 (m, 2H), 3.72~3.66 (m, 4H), 3.54~3.48 (m, 2H), 2.38 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 157.7, 145.2, 143.9 (q, $J_{\text{CF}}=38.0, 77.0$ Hz), 142.0, 141.6, 139.7, 129.7, 128.7, 127.7, 125.7, 125.4, 121.1 (d, $J_{\text{CF}}=268.0$ Hz), 106.1, 66.8, 65.9, 50.5, 44.3, 21.4.

(*E*)-4-甲基-*N*-(吗啉亚甲基)苯磺酰胺(**3aa**)^[10]: 49.2 mg 白色固体, 产率 92%. m.p. 177~178 °C; ^1H NMR (600 MHz, Chloroform- d) δ : 8.20 (s, 1H), 7.77 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J=12.0$ Hz, 2H), 3.77~3.72 (m, 2H),

3.67 (s, 4H), 3.53~3.45 (m, 2H), 2.41 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, Chloroform- d) δ : 157.6, 142.7, 139.2, 129.4, 126.6, 66.8, 65.9, 50.3, 44.2, 21.5.

(*E*)-4-甲基-*N*-(哌啶-1-基亚甲基)苯磺酰胺(**3ab**)^[10,12]: 41.4 mg 淡黄色固体, 产率 78%. m.p. 158~160 °C; ^1H NMR (600 MHz, Chloroform- d) δ : 8.12 (s, 1H), 7.77 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.25 (s, 2H), 3.63~3.55 (m, 2H), 3.44~3.37 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.69~1.58 (m, 6H); ^{13}C NMR (150 MHz, Chloroform- d) δ : 157.3, 142.4, 139.7, 129.3, 126.5, 51.9, 44.7, 26.4, 24.9, 24.0, 21.5.

(*E*)-1-(对甲基苯磺酰胺亚甲基)哌啶-4-羧酸酯(**3ac**)^[10]: 55.1 mg 白色固体, 产率 85%. m.p. 130~131 °C; ^1H NMR (600 MHz, Chloroform- d) δ : 8.14 (s, 1H), 7.76 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J=12$ Hz, 2H), 4.21 (dt, $J=13.5, 4.3$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.68~3.58 (m, 1H), 3.37~3.29 (m, 1H), 3.14~3.06 (m, 1H), 2.67~2.56 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.08~2.00 (m, 1H), 2.00~1.93 (m, 1H), 1.84~1.76 (m, 1H), 1.75~1.66 (m, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, Chloroform- d) δ : 173.8, 157.4, 142.6, 139.4, 129.4, 126.6, 52.1, 49.9, 42.7, 40.1, 28.3, 27.0, 21.5.

(*E*)-*N*-(4-叔丁基二苯基甲硅烷基)-1-哌啶基亚甲基)-4-甲基苯磺酰胺(**3ad**): 70.0 mg 黄色粘稠液体, 产率 67%. ^1H NMR (600 MHz, Chloroform- d) δ : 8.10 (s, 1H), 7.76 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.63 (ddd, $J=8.1, 4.6, 1.4$ Hz, 4H), 7.46~7.42 (m, 2H), 7.38 (ddd, $J=9.1, 5.6, 2.1$ Hz, 4H), 7.25 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 4.06 (p, $J=4.3$ Hz, 1H), 3.73 (dq, $J=13.2, 7.1, 6.1$ Hz, 2H), 3.65 (dt, $J=13.3, 6.7$ Hz, 1H), 3.25 (dt, $J=13.0, 4.9$ Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.64 (q, $J=4.9$ Hz, 2H), 1.59 (q, $J=5.4, 4.9$ Hz, 2H), 1.07 (s, 9H); ^{13}C NMR (150 MHz, Chloroform- d) δ : 157.2, 142.4, 139.6, 135.6, 134.8, 133.6, 130.0, 129.3, 127.8, 127.7, 126.5, 66.4, 47.1, 39.9, 34.0, 32.5, 27.0, 21.5, 19.2. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_3\text{SSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 521.2289; found 521.2286.

(*E*)-*N*-(4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧亚甲基)哌啶-1-基)亚甲基)-4-甲基苯磺酰胺(**3ae**): 41.0 mg 浅黄色固体, 产率 50%. m.p. 141~143 °C; ^1H NMR (600 MHz, Chloroform- d) δ : 8.10 (s, 1H), 7.74 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.22 (s, 2H), 4.49~4.40 (m, 1H), 3.58 (ddt, $J=13.1, 4.5, 2.1$ Hz, 1H), 3.42 (qd, $J=9.9, 6.0$ Hz, 2H), 3.24 (td, $J=12.8, 3.1$ Hz, 1H), 2.75 (td, $J=13.0, 3.2$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.84 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 1.76~1.68 (m, 2H), 1.57 (dd, $J=34.4, 7.1$ Hz, 2H), 0.85 (s, 9H), 0.00 (s, 6H); ^{13}C NMR (150 MHz, Chloroform- d) δ : 157.3, 142.4, 139.7, 129.3, 126.5, 67.0, 51.0, 43.7, 38.5, 29.3, 27.7, 25.9, 21.5, 18.3,

—5.4. HRMS (ESI) calcd for $C_{20}H_{35}N_2O_3SSi$ $[M+H]^+$ 411.2132; found 411.2126.

叔丁基(*E*)-4-(对甲苯磺胺基亚甲基)哌嗪-1-羧酸酯 (**3af**): 30.8 mg 淡黄色固体, 产率 42%. m.p. 221~223 °C; 1H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ : 8.20 (s, 1H), 7.77 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J=6.5$ Hz, 2H), 3.62 (t, $J=5.3$ Hz, 2H), 3.53 (dd, $J=6.5, 3.9$ Hz, 2H), 3.48~3.41 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 1.47 (s, 9H); ^{13}C NMR (150 MHz, Chloroform-*d*) δ : 157.7, 154.2, 142.8, 139.1, 129.4, 126.6, 80.9, 50.1, 43.7, 29.7, 28.3, 21.5, 14.1. HRMS (ESI) calcd for $C_{17}H_{26}N_3O_4S$ $[M+H]^+$ 368.1639; found 368.1640.

N-(((3*S*,4*R*)-3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-4-(4-氟苯基)哌啶-1-基)亚甲基)-4-甲基苯磺酰胺 (**3ag**): 32.3 mg 黄色液体, 产率 32% ($Z:E=1:1$). 1H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ : 8.30 (s, 1H), 7.88 (dd, $J=8.3, 2.2$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.21~7.16 (m, 2H), 7.10~7.05 (m, 2H), 4.69~4.60 (m, 1H), 3.89~3.71 (m, 1H), 3.50~3.35 (m, 2H), 3.31~3.25 (m, 1H), 3.05~2.71 (m, 2H), 2.52~2.48 (m, 3H), 2.04~1.79 (m, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.02~-0.04 (m, 6H); ^{13}C NMR (150 MHz, Chloroform-*d*) δ : 161.7 ($J_{CF}=243$ Hz), 157.4 ($J_{CF}=7.5$ Hz), 129.35, 128.9 ($J_{CF}=7.5$ Hz), 128.7 ($J_{CF}=7.5$ Hz), 126.6, 126.6, 115.7, 115.6, 115.5, 115.4, 62.3, 61.6, 54.1, 51.4, 46.6, 44.8, 44.2, 43.4, 43.1, 42.7, 34.2, 32.8, 25.9, 25.8, 21.5, 18.2, 18.2, -5.7. HRMS (ESI) calcd for $C_{26}H_{38}FN_2O_3SSi$ $[M+H]^+$ 505.2351; found 505.2339.

(*E*)-4-甲基-*N*-(吡咯烷-1-基亚甲基)苯磺酰胺 (**3ah**)^[10]: 17.6 mg 白色固体, 产率 35%. m.p. 147~149 °C; 1H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ : 8.32 (s, 1H), 7.78 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.61~3.55 (m, 2H), 3.50~3.44 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.98~1.93 (m, 4H); ^{13}C NMR (150 MHz, Chloroform-*d*) δ : 155.8, 142.4, 139.7, 129.3, 126.6, 50.0, 46.5, 25.0, 24.4, 21.5.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **3ba**~**3ma** 和 **3aa**~**3ah** 的 1H NMR 和 ^{13}C NMR 图谱. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] (a) Anglada, L.; Marquez, M.; Sacristan, A.; Oritiz, J. *Eur. J. Med. Chem.* **1988**, 23, 97.
(b) Lee, M. Y.; Kim, M. H.; Kim, J.; Kim, J. K.; Kim, H.; Kim, B. T.; Jeong, I. H.; Chang, S.; Kim, S. H.; Chang, S.-Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 541.
(c) Vernier, W.; Chong, W.; Rewolinski, D.; Greasley, S.; Pauly, T.; Shaw, M.; Dinh, D.; Ferre, R. A.; Nukui, S.; Ornelas, M.; Reyner, E. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 3307.
(d) Yamasaki, A.; Oda, Y.; Tanizaki, H.; Otsuka, T.; Fukunaga, A.; Nishigori, C.; Moriwaki, S. *J. Cutan. Immunol. Allergy* **2019**, 2, 31.
(e) Zheng, X.; Liu, Y.; Wan, J. -P. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, 40, 1891 (in Chinese).
(郑茜茜, 刘云云, 万结平, 有机化学, **2020**, 40, 1891.)
- [2] Selected examples, see:
(a) Oveston, R. G.; Steendam, R.; Jones, S.; Taylor, R. J. K. *Org. Lett.* **2012**, 14, 1122.
(b) Yang, L.; Zhao, Y.-L.; Zhao, C.-Y.; Li, H.-H.; Wang, M.-J.; Morris-Natschke, S.; Qian, K.; Lee, K.-H.; Liu, Y.-Q. *Med. Chem. Res.* **2014**, 23, 5043.
(c) Song, Z.; 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.
(d) Zhang, J.; Nan, X.; Yu, H.-T.; Cheng, P.-L.; Zhang, Y.; Liu, Y. Q.; Zhang, S. Y.; Hu, G.-F.; Liu, H.; Chen, A.-L. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 121, 422.
(e) Suja, T. D.; Divya, K. V. L.; Naik, L. V.; Kumar, A. R.; Kamal, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, 26, 2072.
(f) Cornelio, B.; Laronze-Cochard, M.; Ceruso, M.; Ferraroni, M.; Rance, G. A.; Carta, F.; Khlobystov, A. N.; Fontana, A.; Supuran, C. T.; Sapi, J. J. *Med. Chem.* **2016**, 59, 721.
- [3] (a) Brasche, G.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1932.
(b) Wang, Y.-F.; Zhu, X.; Chiba, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 3679.
(c) McGowan, M. A.; McAvoy, C. Z.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2012**, 14, 3800.
(d) 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.)
- [4] (a) Oakley, S. H.; Soria, D. B.; Coles, M. P.; Hitchcock, P. B. *Dalton Trans.* **2004**, 537.
(b) Andersen, N. K.; Chandak, N.; Brulikova, L.; Kumar, P.; Jensen, M. D. F.; Sharma, P. K.; Nielsen, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 4702.
- [5] Selected reports, see:
(a) Tang, X.; Wu, W.; Zeng, W.; Jiang, H. *Acc. Chem. Res.* **2018**, 51, 1092.
(b) Dhakshinamoorthy, A.; Asiri, A. M.; Garcia, H. *ACS Catal.* **2019**, 9, 1081.
(c) Zhu, C.; Yue, H.; Jia, J.; Rueping, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60, 17810.
(d) Dong, K.; Liu, Q.; Wu, L.-Z. *Acta Chim. Sinica* **2020**, 78, 299 (in Chinese).
(董奎, 刘强, 吴骊珠, 化学学报, **2020**, 78, 299.)
(e) Pei, P.; Zhang, F.; Yi, H.; Lei, A. *Acta Chim. Sinica* **2017**, 75, 15 (in Chinese).
(裴朋昆, 张凡, 易红, 雷爱文, 化学学报, **2017**, 75, 15.)
(f) Wu, Y.; Shi, B. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, 40, 3517 (in Chinese).
(吴勇杰, 史炳峰, 有机化学, **2020**, 40, 3517.)
(g) Ming, W.; Liu, X.; Mao, L.; Gu, X.; Ye, Q. *Chin. J. Chem.* **2021**, 39, 1716.
(h) Xi, L.; Shi, Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, 41, 1264 (in Chinese).
(席龙龙, 史壮志, 有机化学, **2021**, 41, 1264.)
- [6] Bae, I.; Han, H.; Chang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 2038.
- [7] (a) Chow, S. Y.; Odell, L. R. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 2515.
(b) Chen, J.; Long, W.; Fang, S.; Yang, Y.; Wan, X. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 13256.
(c) Yang, W.; Huang, D.; Zeng, X.; Luo, D.; Wang, X.; Hu, Y. *Chem. Commun.* **2018**, 54, 8222.

- [8] (a) Wang, S.; Wang, Z.; Zheng, X. *Chem. Commun.* **2009**, 7372.
(b) Xu, X.; Ge, Z.; Cheng, D.; Ma, L.; Lu, C.; Zhang, Q.; Yao, N.; Li, X. *Org. Lett.* **2010**, 12, 897.
- [9] (a) Kim, J.; Lee, S. Y.; Lee, J.; Do, Y.; Chang, S. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 9454.
(b) Kim, J.; Stahl, S. S. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 2448.
(c) Ghasemi, Z.; Shojaei, S.; Shahrissa, A. *RSC Adv.* **2016**, 6, 56213.
- [10] Gou, Q.; Liu, Z.; Cao, T.; Tan, X.; Shi, W.; Ran, M.; Cheng, F.; Qin, J. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 2092.
- [11] (a) Boess, E.; Sureshkumar, D.; Sud, A.; Wirtz, C.; Farès, C.; Klusmann, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 8106.
(b) Chen, J.; Liu, B.; Liu, D.; Liu, S.; Cheng, J. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 2438.
- [12] Huang, B.; Yang, C.; Zhou, J.; Xia, W. *Chem. Commun.* **2020**, 56, 5010.

(Fan, Y.)