

文章编号: 1007-1656(2023)02-0341-08

无催化剂条件下环状磺酰肼亚胺与肼的开环反应研究

刘 兵¹, 李 峰^{2*}

(1. 商丘职业技术学院食品工程学院, 河南 商丘 476000;

2. 商丘师范学院化学化工学院, 河南 商丘 476000)

摘要: 本文开发了一种以环状磺酰肼亚胺与肼为原料, 通过直接开环反应, 以 86~98% 的产率合成了一系列邻羟基肼类衍生物。该方法具有条件温和、操作简便、官能团兼容性好等优点。此外, 该反应策略可进行克级反应。通过控制实验研究, 提出了可能的反应机理。

关键词: 无催化剂; 环状磺酰肼亚胺; 肼; 开环反应; 邻羟基肼类衍生物

中图分类号: O621.3 文献标志码: A

Study on the ring-opening of cyclic aldimines with hydrazines by catalyst-free

LIU Bing¹ LI Feng^{2*}

(1. College of Food Engineering, Shangqiu Polytechnic, Shangqiu 476000, China;

2. College of Chemistry and Chemical Engineering, Shangqiu Normal University, Shangqiu 476000, China)

Abstract: A direct ring-opening of cyclic aldimines with hydrazines for the synthesis of *o*-hydroxy hydrazone derivatives in 86~98% yields was developed. This method featured mild conditions, simple operation, and good functional group tolerance. In addition, a gram-scale reaction was performed. According to the control experiment, a plausible mechanism for the reaction was proposed.

Key words: catalyst-free; cyclic aldimines; hydrazines; ring-opening; *o*-hydroxy hydrazone derivatives

邻羟基肼类化合物是一类重要的合成试剂和配体, 且具有十分优良的生物活性, 它在分析^[1]、药物^[2]、催化^[3]、功能材料^[4]等方面都有着非常广泛的研究和应用。比如, 邻羟基肼类化合物分子中含有羰基氧原子、亚氨基氮原子和羟基氧原子等基团, 可与金属离子形成三齿配合物, 作为一类理想的荧光分析试剂, 常被用于检测金属离子, 且已显示出灵敏度高、选择性好的优点^[5]; 此外, 该类化合物能与许多金属形成结构特殊的肼配配合物, 这类配合物具有独特的抗结核病菌、消炎、

杀菌以及抗肿瘤等药理和生理活性^[6]。因而对邻羟基肼类化合物的合成研究引起了广大科研工作者的青睐。通常, 邻羟基肼类化合物的制备主要依赖于水杨醛及其衍生物与肼类化合物的缩合反应。基于邻羟基肼类化合物的有用性, 因此, 发展新的、高效的、可供借鉴的合成策略来构建邻羟基肼类化合物具有重要的研究意义与应用价值。

磺酰肼骨架广泛存在于生物活性分子中, 在医药和农药领域得到一定的应用, 这些化合物往往具有抗癌、抗病毒、抗菌、抗惊厥、抗肥胖、治

收稿日期: 2022-06-20; 修回日期: 2022-09-10

基金项目: 河南省高等学校重点科研项目(21A150044)资助; 河南省高等学校重点科研项目(22A150051)资助

联系人简介: 李峰(1985-), 男, 副教授, 主要从事有机合成化学。E-mail: lifeng20150720@163.com

疗关节炎、治疗骨质疏松等生物活性^[7]。环状磺酰亚胺是磺酰亚胺类化合物典型代表之一,且是一类非常有用的有机合成中间体,易于制备、化学性质稳定。近些年,将其作为反应底物用于有机合成方法学研究已取得了显著的成果,可归纳为以下几个方面:1)亲核加成反应,主要包括烯基化反应^[8]、芳基化反应^[9]、曼尼希反应^[10]、C-H 官能化反应^[11]、烯丙基化反应^[12]、雷福尔马茨基反应^[13]、傅-克反应^[14]、炔基化反应^[15];2)环化反应,主要包括[1+2]^[16]、[3+2]^[17]、[4+2]^[18]、[5+2]^[19]环化反应;3)扩环反应^[20];4)开环反应^[21~23];5)开环/环化反应^[24];6)自由基反应^[25~28]。

在环状磺酰亚胺的诸多反应类型中,关于其开环反应的研究相对较少。2016年,王利民教授课题组发展了叔丁醇钾介导的环状磺酰亚胺与二芳基碘盐的开环脱二氧化硫/芳基化反应,以好的产率合成一系列邻醛基二芳基醚类化合物^[21]

(Figure 1a)。2019年, Kim 小组报道了三氟甲磺酸铯催化的环状磺酰亚胺与吡啶的傅-克/开环反应,以高的产率构建双吡啶甲基氨基磺酸酯衍生物^[22](Figure 1b)。2018年,我们团队发展了水相催化 γ -取代丁烯内酯与环状 *N*-磺酰亚胺的烯基化反应,以优异的产率得到一系列反式构型的 α -芳基亚甲基 γ -取代丁烯内酯衍生物^[23](Figure 1c)。尽管对环状磺酰亚胺的开环反应研究已有文献报道,但是这些反应需要在催化剂或促进剂作用下才能有效地进行,探索与发现新型高效的无催化剂条件下环状磺酰亚胺的开环反应类型仍然是迫切需要的。绿色有机合成是当前有机化学的研究热点,有利于环境保护及可持续发展^[29,30]。无催化剂条件下的有机合成反应,符合绿色化学的理念^[31~33]。因此,本文报道了一种无催化剂条件下环状磺酰亚胺与肼的直接开环反应,合成一系列邻羟基肼类衍生物。

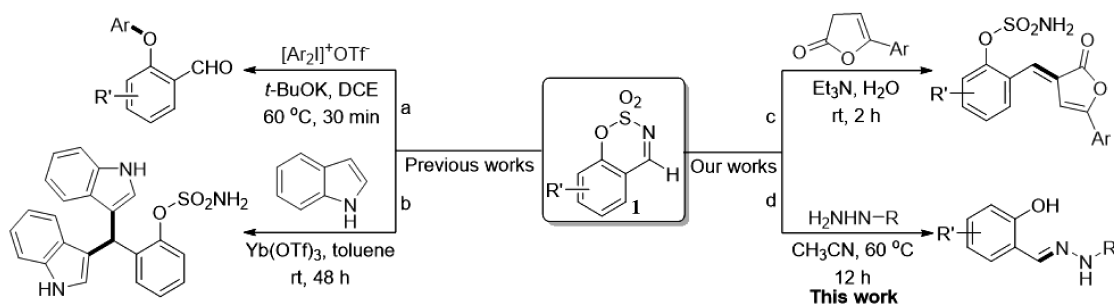


图1 环状磺酰亚胺的开环反应

Fig.1 The ring-opening reaction of cyclic aldimines

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

核磁共振谱是使用 Bruker 400MHz 型核磁共振仪测定,氘代氯仿、氘代二甲基亚砜或氘代甲醇作为溶剂,TMS 为内标;红外光谱是使用 AVATAR 360 FT-IR 光谱仪测定;熔点是利用 XT-4 型显微熔点测定仪测定,温度未校正;单晶结构分析是利用 XtaLAB mini 型 X 射线单晶衍射仪测定;所有试剂均为国产分析纯级,购买后直接使用。环状磺酰亚胺 **1** 根据文献方法制备^[10,12]。

1.2 实验方法

向 10 mL Schlenk 中依次加入环状磺酰亚胺

胺 **1** (0.2 mmol)、肼类化合物 **2** (0.3 mmol) 和乙腈 (1.0 mL)。加毕,将此混合液置于 60 °C 下剧烈搅拌反应 12 h,直至薄层色谱 (TLC) 监测反应完全。反应液直接减压蒸馏除去溶剂,残留物利用硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯作为洗脱液) 进行纯化,得到目标产物 **3**。

(*E*)-2-(2-羟基苄叉)肼-1-羧酸甲酯 (**3aa**)^[34]: 白色固体,产率 98%, m. p. 162~163 °C [Ref. m. p. 165~166 °C]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 3.87 (s, 3H), 6.89 (dt, J = 8.4 Hz, 0.8 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 7.6 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.28 (dt, J = 8.4 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 10.77 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ : 158.0, 131.4, 130.4, 119.3,

117.4, 117.1, 53.2; IR (KBr), ν : 3 215, 2 919, 2 883, 1 698, 1 615, 1 552, 1 490, 1 437, 1 354, 1 271, 1 050, 961 cm^{-1} 。

(*E*)-2-(2-羟基-3-甲基亚苄基)胍-1-羧酸甲酯 (**3ba**): 白色固体, 产率 96%, m. p. 138 ~ 139 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 2.29 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.80 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 10.99 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ : 156.2, 132.6, 128.2, 126.1, 118.8, 116.6, 53.2, 15.6; IR (KBr), ν : 3 393, 3 222, 2 919, 2 849, 1 709, 1 610, 1 561, 1 440, 1 363, 1 278, 1 076, 744 cm^{-1} 。

(*E*)-2-(2-羟基-4-甲基亚苄基)胍-1-羧酸甲酯 (**3ca**)^[35]: 白色固体, 产率 96%, m. p. 196 ~ 198 $^{\circ}\text{C}$ [Ref. m. p. 197 ~ 198 $^{\circ}\text{C}$]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 2.29 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.80 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 10.99 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ : 156.2, 132.6, 128.2, 126.1, 118.8, 116.6, 53.2, 15.6; IR (KBr), ν : 3 456, 2 920, 2 848, 1 733, 1 634, 1 550, 1 348, 1 275, 1 245, 1 039, 963, 750 cm^{-1} 。

(*E*)-2-(2-羟基-5-甲基亚苄基)胍-1-羧酸甲酯 (**3da**): 白色固体, 产率 98%, m. p. 194 ~ 196 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 2.27 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.89 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.09 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.94 (s, 2H), 10.57 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ : 155.8, 132.3, 130.5, 128.4, 116.9, 53.2, 20.2; IR (KBr), ν : 3 453, 3 228, 2 919, 2 850, 1 737, 1 625, 1 544, 1 494, 1 349, 1 232, 1 055, 966, 791 cm^{-1} 。

(*E*)-2-(5-乙基-2-羟基苄叉)胍-1-羧酸甲酯 (**3ea**): 白色固体, 产率 97%, m. p. 143 ~ 145 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 1.20 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 2.58 (q, $J=15.2$ Hz, 7.6 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 6.91 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J=8.4$ Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 2H), 10.57 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ : 156.0, 135.0, 131.1, 129.4, 117.0, 116.9, 53.2, 27.7, 15.6; IR (KBr), ν : 3 230, 2 921, 1 712, 1 559, 1 493, 1 349, 1 274, 1 063, 957, 750 cm^{-1} 。

(*E*)-2-(5-(叔丁基)-2-羟基苄叉)胍-1-羧酸甲酯 (**3fa**): 白色固体, 产率 95%, m. p. 158 ~ 160 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 1.29 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 6.93 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J=8.4$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 2H), 10.58 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ : 155.8, 142.0, 128.8, 127.0, 116.7, 116.6, 53.2, 33.9, 31.4; IR (KBr), ν : 3 455, 2 956, 1 716, 1 624, 1 548, 1 494, 1 349, 1 262, 1 059, 955, 829 cm^{-1} 。

(*E*)-2-(2-羟基-5-甲氧基苄叉)胍-1-羧酸甲酯 (**3ga**): 白色固体, 产率 90%, m. p. 165 ~ 167 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 3.77 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.69 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.87 ~ 6.94 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 10.32 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ : 152.4, 152.2, 118.0, 117.8, 117.1, 114.4, 55.9, 53.2; IR (KBr), ν : 3 445, 2 922, 1 724, 1 644, 1 497, 1 441, 1 265, 1 036, 795 cm^{-1} 。

(*E*)-2-(5-氟-2-羟基苄叉)胍-1-羧酸甲酯 (**3ha**): 白色固体, 产率 86%, m. p. 198 ~ 200 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 3.70 (s, 3H), 6.88 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.31 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 11.33 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 155.3 (d, $J_{\text{C-F}}=232.9$ Hz), 153.8, 152.9, 142.3, 120.1 (d, $J_{\text{C-F}}=7.8$ Hz), 117.4, 117.3 (d, $J_{\text{C-F}}=16.4$ Hz), 113.1 (d, $J_{\text{C-F}}=23.8$ Hz), 52.1; ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ : -73.70 (s, 1F); IR (KBr), ν : 3 244, 2 919, 2 849, 1 728, 1 646, 1 558, 1 493, 1 342, 1 264, 1 150, 947, 783 cm^{-1} 。

(*E*)-2-(5-氯-2-羟基苄叉)胍-1-羧酸甲酯 (**3ia**): 白色固体, 产率 94%, m. p. 203 ~ 205 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 3.70 (s, 3H), 6.90 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 11.34 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 155.3, 153.7, 141.8, 130.1, 126.7, 122.9, 121.0, 118.0, 52.1; IR (KBr), ν : 3 394, 2 921, 2 850, 1 728, 1 646, 1 467, 1 262, 1 048, 749 cm^{-1} 。

(*E*)-2-(4-氯-2-羟基苄叉)胍-1-羧酸甲酯 (**3ja**): 白色固体, 产率 89%, m. p. 206 ~ 207 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 3.70 (s, 3H), 6.92

(d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 11.30 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ : 157.4, 153.7, 142.7, 134.6, 129.4, 119.4, 118.4, 115.9, 52.1; IR (KBr), ν : 3 247, 2 920, 2 850, 1 731, 1 646, 1 467, 1 348, 1 259, 1 090, 805 cm^{-1} 。

(*E*)-2-((2-羟基萘-1-基)亚甲基)胍-1-羧酸甲酯(**3ka**)^[36]: 白色固体, 产率 91%, m. p. 197 ~ 199 $^{\circ}\text{C}$ [Ref. m. p. 199 ~ 200 $^{\circ}\text{C}$]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 3.90 (s, 3H), 7.21 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 12.03 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ : 158.4, 132.7, 131.8, 129.1, 128.1, 127.4, 123.4, 119.6, 119.3, 107.8, 53.2; IR (KBr), ν : 3 395, 2 920, 1 704, 1 645, 1 442, 1 348, 1 236, 1 057, 945, 820 cm^{-1} 。

(*E*)-2-(2-羟基苄叉)胍-1-羧酸乙酯(**3ab**)^[37]: 白色固体, 产率 96%, m. p. 135 ~ 136 $^{\circ}\text{C}$ [Ref. m. p. 137 ~ 138 $^{\circ}\text{C}$]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 1.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 4.32 (d, $J = 14.0$ Hz, 6.8 Hz, 2H), 6.89 (dt, $J = 7.6$ Hz, 0.8 Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 8.4$ Hz, 0.4 Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 7.6$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.28 (dt, $J = 8.8$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 10.85 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ : 158.0, 131.4, 130.4, 119.3, 117.4, 117.0, 62.4, 14.4; IR (KBr), ν : 3 445, 2 920, 1 710, 1 627, 1 554, 1 492, 1 350, 1 271, 1 238, 1 060, 955, 892, 789 cm^{-1} 。

(*E*)-2-(2-羟基苄叉)胍-1-羧酸叔丁酯(**3ac**)^[38]: 白色固体, 产率 92%, m. p. 146 ~ 148 $^{\circ}\text{C}$ [Ref. m. p. 149 $^{\circ}\text{C}$]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 1.56 (s, 9H), 6.87 (dt, $J = 7.6$ Hz, 0.8 Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 7.6$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.24 ~ 7.29 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 10.97 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ : 158.0, 131.1, 130.2, 119.2, 117.6, 117.0, 82.2, 28.2; IR (KBr), ν : 3 452, 2 981, 2 931, 1 712, 1 622, 1 537, 1 490, 1 368, 1 275, 1 248, 1 155, 1 056, 894, 755 cm^{-1} 。

苄基(*E*)-2-(2-羟基苄叉)胍-1-羧酸酯(**3ad**)^[39]: 白色固体, 产率 92%, m. p. 159 ~ 160 $^{\circ}\text{C}$ [Ref. m. p. 162 ~ 163 $^{\circ}\text{C}$]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 5.28

(s, 2H), 6.89 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 7.6$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.32 ~ 7.42 (m, 5H), 7.99 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 10.75 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ : 158.1, 135.5, 131.5, 130.4, 128.6, 128.5, 128.2, 119.3, 117.3, 117.1, 67.8; IR (KBr), ν : 3 438, 3 243, 2 920, 1 734, 1 627, 1 551, 1 492, 1 353, 1 274, 1 239, 1 051, 959, 752 cm^{-1} 。

(*E*)-2-((2-苯基胍)甲基)苯酚(**3ae**)^[40]: 白色固体, 产率 90%, m. p. 138 ~ 140 $^{\circ}\text{C}$ [Ref. m. p. 140 ~ 142 $^{\circ}\text{C}$]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 6.88 ~ 6.95 (m, 2H), 6.97 ~ 7.01 (m, 3H), 7.15 (dd, $J = 7.6$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.22 ~ 7.26 (m, 1H), 7.28 ~ 7.33 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 10.87 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ : 156.9, 143.3, 141.1, 129.9, 129.5, 129.3, 120.8, 119.4, 118.4, 116.5, 112.5; IR (KBr), ν : 3 320, 2 921, 1 601, 1 566, 1 522, 1 495, 1 355, 1 273, 1 147, 1 072, 947, 747 cm^{-1} 。

(*E*)-2-(2-(氨基磺酰氧基)苄叉)胍-1-羧酸甲酯(**3aa'**): 白色固体, m. p. 130 ~ 132 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, MeOD), δ : 3.79 (s, 3H), 7.33 (dt, $J = 8.0$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.39 ~ 7.46 (m, 2H), 8.06 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, MeOD), δ : 156.7, 150.0, 141.3, 131.6, 129.0, 128.1, 127.7, 123.8, 52.9; IR (KBr), ν : 3 454, 2 920, 2 855, 1 722, 1 631, 1 545, 1 458, 1 370, 1 259, 1 168, 1 054, 964, 749 cm^{-1} 。

2 结果与讨论

最初,我们以环状磺酰醛亚胺 **1a** 和胍基甲酸酯 **2a** 为原料,在室温下,无催化剂条件下, CH_2Cl_2 溶剂中,以 22% 的产率得到邻羟基胍产物 **3aa** 和 71% 的产率得到邻氨基磺酸酯基胍产物 **3aa'** (表 1, Entry 1)。虽然邻氨基磺酸酯基胍产物 **3aa'** 的产率优于邻羟基胍产物 **3aa**,但是我们发现邻氨基磺酸酯基胍产物 **3aa'** 不稳定,可以慢慢地转化为邻羟基胍产物 **3aa**,所以将反应的合成目标确定为邻羟基胍产物。随后,对其他溶剂进行了筛选,结果表明 CH_3CN 是最佳溶剂 (表 1, Entries 2 ~ 5)。考虑到在室温下邻氨基磺酸酯基胍产物可以转化为邻羟基胍产物,提高反应温度有

可能可以加速转化或者单一得到邻羟基胍产物。令人高兴的是,当反应温度提高到 60 ℃,可以 98% 的产率单一地得到邻羟基胍产物 **3aa** (表 1, Entries 6,7)。接着,对反应时间进行了考察,缩短反应时间目标产物 **3aa** 的产率有所降低,延长反

应时间目标产物 **3aa** 的产率无明显变化(表 1, Entries 8~10)。基于上述实验,开环反应的最优的反应条件为:环状磺酰亚胺 **1a** 和胍类化合物 **2** 的物料比为 1.0/1.5,以 CH₃CN (1 mL) 为溶剂,反应温度 60 ℃,反应时间为 12 h。

表 1 反应条件优化^aTable 1 Optimization of Reaction Conditions^a

Entry	Solvent	<i>T</i> /℃	3aa Yield/% ^b	3aa' Yield/% ^b
1	CH ₂ Cl ₂	25	22	71
2	Toluene	25	27	68
3	THF	25	30	63
4	DMSO	25	40	56
5	CH ₃ CN	25	46	52
6	CH ₃ CN	40	90	trace
7	CH ₃ CN	60	98	-
8 ^c	CH ₃ CN	60	89	trace
9 ^d	CH ₃ CN	60	94	-
10 ^e	CH ₃ CN	60	97	-

^a反应条件:**1a** (0.2 mmol), **2a** (0.3 mmol), 溶剂 (1 mL), 12 h。^b净产量。^c反应时间为 8 h。^d反应时间为 10 h。^e反应时间为 15 h。

在最优的反应条件下,我们研究了一系列环状磺酰亚胺 **1** 和胍基甲酸甲酯 **2a** 的直接开环反应,实验结果见图 2。烷基和烷氧基取代基如 Me、Et、*t*-Bu、OMe 在反应中表现出良好的反应活性,以优异的产率得到目标产物 **3ba**~**3ga**。通过 X 射线单晶衍射明确证实了目标产物 **3ca** 的结构。此外,带有卤素取代基的环状磺酰亚胺在该转化中同样具有良好的兼容性,以 86~94% 的产率生成目标产物 **3ha**~**3ja**。值得注意的是,当使用萘衍生的环状磺酰亚胺作为底物时,可以 91% 的产率提供预期的产物 **3ka**,这表明反应受空间位阻的影响较小。

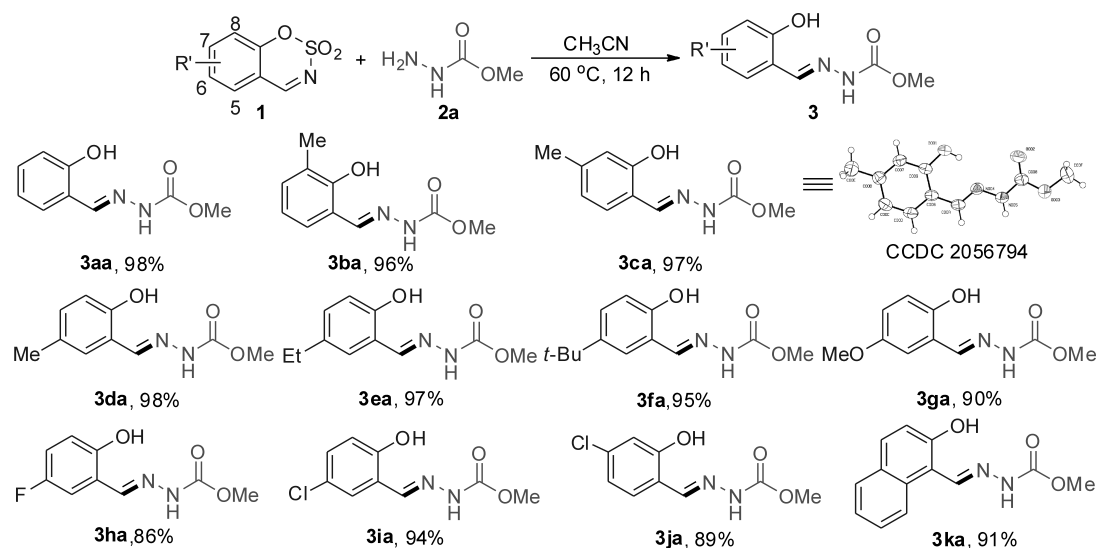
接着,考察了环状磺酰亚胺 **1a** 和不同种类的胍化合物 **2** 的直接开环反应,实验结果见图 3。其他的胍基甲酸酯,如乙酯、叔丁酯、苄酯,均能以优异的产率得到相应的产物 **3ab**~**3ad**。令人高兴的是,当使用苯胍进行反应时,反应也能顺利发生,以 90% 的产率得到了开环缩合产物 **3ae**。

为了进一步体现该合成方法的潜在应用价

值,我们进行了克级放大量实验。当反应以克级规模进行时,产物 **3aa** 很容易以 94% 的产率获得,充分显示出该方法易于放大的能力(图 4)。

为了探索反应可能经历的历程,我们进行了控制实验。首先,在室温下,无催化剂条件下,二氯甲烷溶剂中,以环状磺酰亚胺 **1a** 和胍基甲酸甲酯 **2a** 为原料,以 66% 的产率得到邻氨基磺酸酯基胍产物 **3aa'**;接着,将得到的邻氨基磺酸酯基胍产物 **3aa'** 在乙腈溶剂中,无催化剂条件下,60 ℃ 加热反应 12 h,可以以 97% 的产率得到邻羟基胍产物 **3aa** (图 5)。这个实验结果表明,反应经过中间体 **3aa'**。

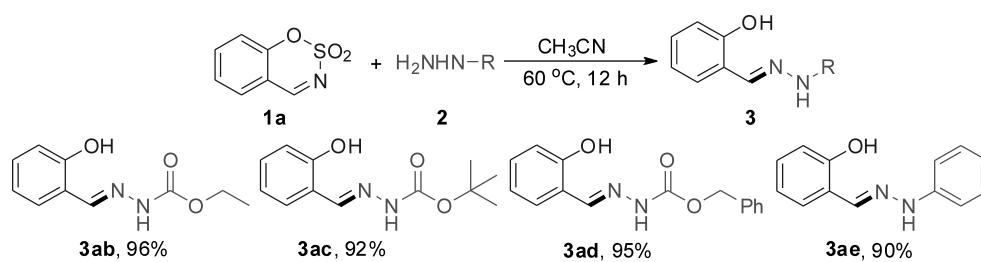
在实验结果和文献报道的基础上^[35],我们对无催化剂条件下环状磺酰亚胺与胍的直接开环缩合反应提出了一个可能的反应机理,如图 6。首先,胍 **2** 端位的氨基进攻环状磺酰亚胺 **1** 的亚胺碳,发生氮的亲核加成反应,提供中间体 **A**。随后,中间体 **A** 经历分子内 C-N 键的断裂生成中间体 **B**。最后,中间体 **B** 失去一个磺酰亚胺基团得到邻羟基胍产物 **3**。



a Reaction conditions: **1** (0.2 mmol), **2a** (0.3 mmol), MeCN (1 mL), 60°C , 12 h, isolated yields.

图2 环状磺酰肼亚胺的底物范围

Fig.2 Substrate scope of cyclic aldimines



a Reaction conditions: **1a** (0.2 mmol), **2** (0.3 mmol), MeCN (1 mL), 60°C , 12 h, isolated yields.

图3 肼的底物范围 a

fig.3 Substrate scope of hydrazines a

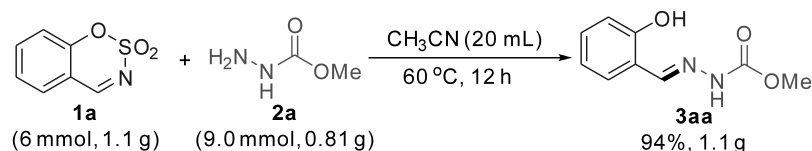


图4 克级实验

Fig.4 Gram-scale experiment

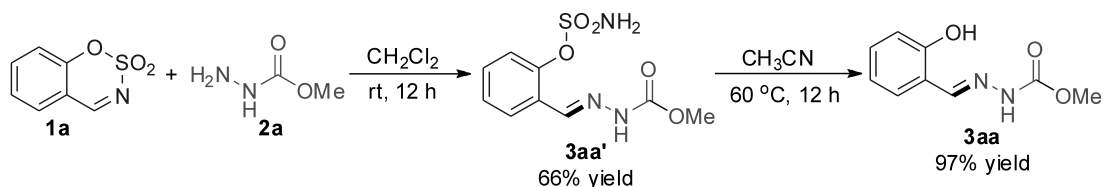


图5 控制实验

Fig.5 Control experiment

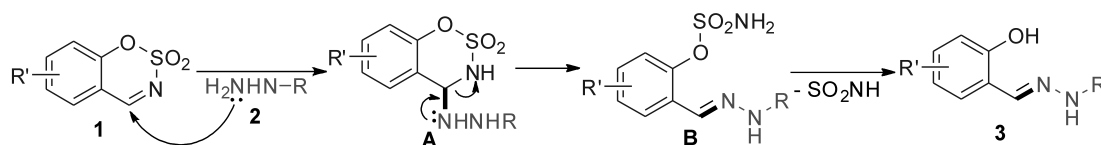


图6 可能的反应机理

Fig.6 Proposed reaction mechanism

参考文献:

- [1] 唐波,张杰,王栩等,新型主体试剂交联聚合 β -环糊精-邻香草醛苯甲酰脲的合成及荧光法识别锌[J].分析化学,2002,30(10):196-1200.
- [2] 李四聪,季绍聪,赵亮等.*N*-水杨醛脲修饰11-氮杂青蒿素衍生物的合成及性质研究[J].有机化学,2019,39(10):2860-2866.
- [3] Ragupathi A, Sagadevan A, Charpe V P, et al. Visible-light-driven copper-catalyzed aerobic oxidative cascade cyclization of *N*-tosylhydrazones and terminal alkynes: regioselective synthesis of 3-arylcoumarins[J]. *Chem Commun*, 2019,55(35):5151-5154.
- [4] Guo Y N, Chen X H, Xue S F, et al. Molecular assembly and magnetic dynamics of two novel dy6 and dy8 aggregates[J]. *Inorg Chem*, 2012,51(7):4035-4042.
- [5] 吴舜华,拓宏桂,温德才等,邻羟基萘甲醛缩对二甲氨基苯甲酰脲的合成及其对锌离子的识别[J].合成化学,2010,18(1):48-51.
- [6] 何水样,胡亭,杨锐等,稀土与水杨醛-1*H*-苯并三唑乙酐脲配合物的合成及抑菌实验[J].应用化学,2003,20(3):205-209.
- [7] Williams S J. Sulfatase inhibitors: a patent review[J]. *Expert Opin Ther Patents*, 2013,23(1):79-87.
- [8] Zhang S S, Hu T J, Li M Y, et al. Asymmetric alkenylation of enones and imines enabled by a highly efficient aryl to vinyl 1,4-rhodium migration[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2019,58(11):3387-3391.
- [9] Zhao Y, Wang X Q, Yu Y J, et al. Kinetic resolution of [2.2]paracyclophane-derived cyclic *N*-sulfonylimines via palladium-catalyzed addition of arylboronic acids[J]. *J Org Chem*, 2021,86(1):1262-1272.
- [10] Zhang H X, Nie J, Cai H, et al. Cyclic aldimines as superior electrophiles for Cu-catalyzed decarboxylative mannich reaction of β -ketoacids with a broad scope and high enantioselectivity[J]. *Org Lett*, 2014,16(9):2542-2545.
- [11] Parthasarathy K, Azcargorta A R, Cheng Y, et al. Directed additions of 2-arylpyridines and related substrates to cyclic imines through rhodium-catalyzed C-H functionalization[J]. *Org Lett*, 2014,16(9):2538-2541.
- [12] Luo Y, Hepburn H B, Chotsaeng N, et al. Enantioselective rhodium-catalyzed nucleophilic allylation of cyclic imines with allylboron reagents[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2012,51(33):8309-8313.
- [13] Munck L D, Vila C, Monleón A, et al. Catalytic enantioselective aza-reformatsky reaction with cyclic imines[J]. *Chem Eur J*, 2016,22(49):17590-17594.
- [14] Carceller-Ferrer L, Campo A G, Vila C, et al. Organocatalytic enantioselective aminoalkylation of 5-aminopyrazole derivatives with cyclic imines[J]. *J Org Chem*, 2020,2020(48):7450-7454.
- [15] Li Y L, Liu J X, Chen X P, et al. Asymmetric alkynylation of cyclic *N*-sulfonyl imines using synergistic chiral phosphoric acid/copper catalysis[J]. *Adv Synth Catal*, 2020,362(15):3202-3207.
- [16] Lai B N, Qiu J F, Zhang H X, et al. Stereoselective synthesis of fused aziridines via one-pot sequential decarboxylative mannich reaction and oxidative C-H amination of cyclic imines with β -ketoacids[J]. *Org Lett*, 2016,18(3):520-523.
- [17] Xiao J A, Cheng X L, Peng H, et al. Catalyst-controlled diastereoselective ring-opening formal [3+2]-cycloadditions of arylvinyl oxirane 2,2-diester with cyclic *N*-sulfonyl imines[J]. *Sci China Chem*, 2020,63(6):785-791.
- [18] Wang C, Li Y, Wu Y, et al. Enantioselective construction of tetrahydroquinazoline motifs via palladium-catalyzed [4+2] cycloaddition of vinyl benzoxazinones with sulfamate-derived cyclic imines[J]. *Org Lett*, 2018,20(10):2880-2883.
- [19] Ahn H I, Park J U, Xuan Z, et al. Pd-Catalyzed asymmetric [5+2] cycloaddition of vinyl ethylene carbonates and cyclic imines: access to *N*-fused 1,3-oxazepines[J]. *Org Biomol Chem*, 2020,18(48):9826-9830.
- [20] Xia A J, Kang T R, He L, et al. Metal-free ring-expansion reaction of six-membered sulfonylimines with diazomethanes: an approach toward seven-membered enesulfonamides[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2016,55(4):1441-1444.
- [21] Qian X F, Han J W, Wang L M. Tert-butoxide mediated

- cascade desulfonylation/arylation/hydrolysis of cyclic sulfonylimines using diaryliodonium salts; synthesis of diaryl ether derivatives bearing a 2-aldehyde group[J]. *RSC Adv*, 2016, 6(92): 89 234-89 237.
- [22] Kim Y, Lee J, Jung J, et al. Chiral brønsted acid-catalyzed Friedel-Crafts reaction of 3-indolylsulfamides with indoles; synthesis of enantioenriched bisindolylmethane sulfamates[J]. *Tetrahedron Lett*, 2019, 60(25): 1 625-1 630.
- [23] Li F, Wang J J, Pei W L, et al. Catalytic alkenylation of γ -substituted butenolides with cyclic *N*-sulfonylated imines in water leading to α -arylidene butenolide derivatives[J]. *Tetrahedron Lett*, 2018, 59(31): 3 010-3 014.
- [24] Reddy M K, Bhajammanavar V, Baidya M. Annulation cascade of sulfamate-derived cyclic imines with glycine aldimino esters; synthesis of 1,3-benzoxazepine scaffolds[J]. *Org Lett*, 2021, 23(10): 3 868-3 872.
- [25] Wang J J, Liu X, Wu Z Y, et al. Silver-catalyzed decarboxylative C-H functionalization of cyclic aldimines with aliphatic carboxylic acids[J]. *Chinese Chem Lett*, 2021, 32(9): 2 777-2 781.
- [26] Wang J J, Liu X, Wu Z Y, et al. Ag-Catalyzed ring-opening of tertiary cycloalkanols for C-H functionalization of cyclic aldimines[J]. *Chem Commun*, 2021, 57(12): 1 506-1 509.
- [27] Liu X, Wang J J, Wu Z Y, et al. An organophotoredox-catalyzed C(sp²)-N cross coupling reaction of cyclic aldimines with cyclic aliphatic amines[J]. *Org Biomol Chem*, 2021, 19(16): 3 595-3 600.
- [28] Shi A Z, Sun K, Chen X L, et al. Perovskite as recyclable photocatalyst for annulation reaction of *N*-sulfonyl ketimines[J]. *Org Lett*, 2022, 24(1): 299-303.
- [29] 谭家希, 郭也, 曾飞等, 通过羧酸与异硫氰酸酯的反应直接构筑大位阻与缺电子仲酰胺[J]. *有机化学*, 2018, 38(7): 1 740-1 748.
- [30] 王薪, 张艳, 孙凯等, 光电技术在含硒杂环合成中的应用研究[J]. *有机化学*, 2021, 41(12): 4 588-4 609.
- [31] 宋志国, 刘洋, 曹春艳, 非催化条件下合成取代 2,3-二氢-4(1*H*)-喹唑啉酮衍生物的研究[J]. *化学研究与应用*, 2015, 27(10): 1 604-1 608.
- [32] 曾竟, 刘瑞姣, 郭秀秀等, 微波促进的非催化合成香豆素并[4,3-*b*]喹啉-6-酮衍生物[J]. *化学研究与应用*, 2016, 28(6): 871-874.
- [33] 宋志国, 赵润秋, 万鑫, 非催化条件下绿色合成 3,4-二氢嘧啶酮衍生物[J]. *化学研究与应用*, 2020, 32(9): 1 598-1 600.
- [34] Rabjohn N, Barnstorff H D. Carbazic acid esters as carbonyl reagents[J]. *J Am Chem Soc*, 1953, 75(9): 2 259-2 261.
- [35] Wu Z, Wang J, Li F, et al. Catalyst-free direct ring-opening of cyclic aldimines with aliphatic primary amines to construct *o*-hydroxy schiff bases[J]. *Tetrahedron Lett*, 2022, 91: 153 642(1-4).
- [36] Gomathi G, Srinivasan T, Velmurugan D, et al. A bluish-green emitting organic compound methyl 3-[(*E*)-(2-hydroxy-1-naphthyl)methylidene]-carbazate: spectroscopic, thermal, fluorescence, antimicrobial and molecular docking studies[J]. *RSC Adv*, 2015, 5(56): 44 742-44 748.
- [37] Zordok W A, Sadeek S A, El-Faragy A F, et al. Synthesis, spectral, X-ray diffraction, DFT, and nematocidal activity of mixed ligand complexes of ethyl 2-(2-hydroxybenzylidene)-hydrazine carboxylate and 1,10-phenanthroline with some transition metals[J]. *J Chin Chem Soc*, 2017, 64(12): 1 478-1 495.
- [38] Nun P, Martin C, Martinez J, et al. Solvent-free synthesis of hydrazones and their subsequent *N*-alkylation in a Ball-mill[J]. *Tetrahedron*, 2011, 67(42): 8 187-8 194.
- [39] Vanucci-Bacqué C, Carayon C, Bernis C, et al. Synthesis, antioxidant and cytoprotective evaluation of potential anti-atherogenic phenolic hydrazones. a structure-activity relationship insight[J]. *Bioorg Med Chem*, 2014, 22(15): 4 269-4 276.
- [40] Pradhan K, Selvaraj K, Nanda A K. A convenient approach to the synthesis of different types of Schiff's bases and their metal complexes[J]. *Chem Lett*, 2010, 39(10): 1 078-1 079.

(责任编辑 罗娟)