

锌介导的炔酰胺串联氧化/卤化反应合成 α -卤代酰胺朱建荣^{*a} 任小娟^a 唐飞宇^a 潘飞^b 叶龙武^{*b}^a浙江京新药业股份有限公司 新昌 312500)^b厦门大学化学化工学院 厦门 361005)

摘要 α -卤代酰胺是一类十分重要的羰基化合物,广泛存在于众多天然产物和生物活性分子之中.本工作实现了通过卤化锌同时作为催化剂和卤素源的炔酰胺串联氧化/卤化反应,从而避免使用其他的外加卤化试剂.该反应可以中等到良好的产率得到一系列合成上非常有用的 α -卤代酰胺化合物.

关键词 α -卤代酰胺; 氧化反应; 炔酰胺; 串联反应

Synthesis of α -Halo Amides via Zinc-Mediated Tandem Oxidation/Halogenation of YnamidesZhu, Jianrong^{*a} Ren, Xiaojuan^a Tang, Feiyu^a Pan, Fei^b Ye, Long-Wu^{*b}^aZhejiang Jingxin Pharmaceutical CO.,LTD., Xinchang, 312500)^bCollege of Chemistry and Chemical Engineering, Xiamen University, Xiamen, 361005)

Abstract α -Haloamides are a very important class of carbonyl compounds, and widely exist in a range of natural products and bioactive molecules. Herein, we describe the realization of the tandem oxidation/halogenation of ynamides by employing the zinc halide as both the catalyst and the halogen source, thus avoiding the use of other external halogenating reagents. This method allows the practical synthesis of a variety of valuable α -haloamides in moderate to good yields.

Keywords α -halo amides; oxidation; ynamide; tandem reaction

α -卤代酰胺是一类十分有用的羰基化合物,广泛存在于众多天然产物和生物活性分子之中^[1].此外,该类化合物很容易进行进一步化学转化,用以合成系列官能团化的羰基化合物^[2].因此,近年来 α -卤代酰胺的合成研究受到了很大的关注.其中,制备 α -卤代羰基化合物的经典方法是通过 X_2 , HX 和 NXS 等卤化剂来实现.但是,这些方法具有几个明显的局限性,包括低选择性,使用有害和有毒的反应物,低产率和繁琐的后处理过程,所以很大程度上限制了其在合成中的进一步应用.因此,发展新的高选择性、高产率且绿色环保的合成方法具有重要的理论和现实意义.

近年来,金催化分子间炔炔氮氧化反应引起了极大的关注,因其避免使用了剧毒且易爆的 α -羰基重氮化合物作为起始原料来产生 α -羰基金卡宾.该策略已发展成为一种十分有效的方法学来构建 $C-C$ 键和 $C-X$ 键^[3-4].但是,该方法主要还面临两个挑战:一是通过炔炔(特别是内炔炔)氧化产生的卡宾中间体易进一步发生过度氧化反应,产生不需要的副产物^[5];二是该类反应通常需要贵金属如金作为催化剂才能有最理想的反应效率.因此,这也在一定程度上限制了这种方法的实际应用.在本课题组之前对炔酰胺氧化反应的研究工作中^[6],我们报道了首例通过廉价金属锌催化的炔酰胺^[7,8]串联氧化/ sp^2 $C-H$ 官能团化反应^[6e],特别是在锌催化下过度氧化反应可被很好地抑制.虽然在金属催化下炔酰胺与各类化学计量的外加亲核试剂反应方面取得了很大进展,但是与亲核的卤素源的反应用以制备

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

Received November 5, 2018; revised November 29, 2018; published online December 17, 2018.

Project supported by the Key R&D Program of Zhejiang Province (2017C03002) and National Natural Science Foundation of China (No. 21572186).

浙江省重点研发计划(2017C03002)和国家自然科学基金(No. 21572186)资助项目.

羰基卤化物却鲜有报道。同样在我们课题组先前的研究工作中^[6c], 实现了通过 $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ 或者 NaBARF 催化炔酰胺氧化/卤化反应合成相应的 α -卤代酰胺, 但是该反应需使用剧毒、过量的 TMSN_3 (2 当量)来产生卤源, 显然还不够绿色和实用. 因此, 受上述工作的启发, 我们进一步地设想使用卤化锌同时作为催化剂和卤素源来一步实现炔酰胺的串联氧化/卤化反应, 从而避免使用其他不良有害的卤化试剂, 最终高效合成 α -卤代酰胺, 为制备相关结构的功能分子提供一种更为绿色简洁的思路.

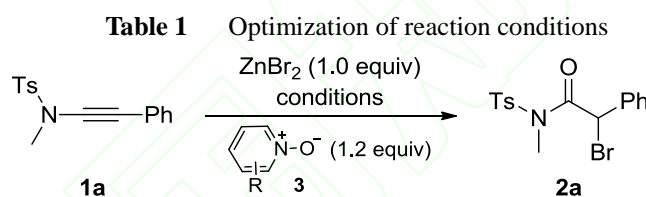
1 结果与讨论

1.1 反应条件优化

0.1 mmol 炔酰胺 **1a**, 0.12 mmol 3,5-二氯吡啶氮氧 **3a** 和 0.1 mmol ZnBr_2 在 2 mL 1,2-二氯乙烷(DCE)中反应, 用 TLC 监控反应, 80°C 搅拌反应 5 小时后, 原料反应完全. 通过核磁氢谱内标分析反应体系发现目标产物 **2a** 产率 41% (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.

研究发现, 当使用 2,6-二溴吡啶氮氧 **3b** 作氧化剂时, 反应产率会降低至 11% (Table 1, Entry 2). 而当使用 2-氯吡啶氮氧 **3c** 或 2-溴吡啶氮氧 **3d** 作氧化剂时(Table 1, Entry 3, Entry 4), 产率都会有明显的提高, 用 **3d** 作氧化剂时, **2a** 产率可达 78% (Table 1, Entry 4). 另外, 我们尝试降低 ZnBr_2 的用量(Table 1, Entry 5, Entry 6), 发现使用 0.6 当量的 ZnBr_2 可取得与 1 当量相当的产率 (Table 1, Entry 6). 在这个反应条件下, **2a** 的分离产率为 75%. 进一步的, 发现提高氧化剂的用量反而会降低反应的产率(Table 1, Entry 7). 需要指出的是, 该类反应在 60°C 下也能进行, 反应时间会延长至 12 小时, 产率稍有下降(Table 1, Entry 8). 此外, 用当量的 NaBr 取代 ZnBr_2 进行该反应时, 只有底物回收, 观察不到 **2a** 的生成(Table 1, Entry 9). 推测很可能是 NaBr 的 Lewis 酸性不够, 难以活化炔酰胺.

表 1 反应条件优化^a



Entry	Oxidant	Conditions	Yield ^b /%
1	3a (R = 3,5-Cl ₂)	DCE, 80 °C, 5 h	41
2	3b (R = 2,6-Br ₂)	DCE, 80 °C, 5 h	11
3	3c (R = 2-Cl)	DCE, 80 °C, 5 h	75
4	3d (R = 2-Br)	DCE, 80 °C, 5 h	78
5 ^c	3d (R = 2-Br)	DCE, 80 °C, 5 h	67
6 ^d	3d (R = 2-Br)	DCE, 80 °C, 5 h	76(75) ^e
7 ^f	3d (R = 2-Br)	DCE, 80 °C, 5 h	72
8	3d (R = 2-Br)	DCE, 60 °C, 12 h	70
9 ^g	3d (R = 2-Br)	DCE, 80 °C, 5 h	<1

^a Reaction run in vials; [**1a**] = 0.05 M. ^b Measured by ¹H NMR using diethyl phthalate as the internal standard. ^c 0.5 equiv of ZnBr_2 was used. ^d 0.6 equiv of ZnBr_2 was used. ^e Isolated yield. ^f 2 equiv of **3d** was used. ^g 1 equiv of NaBr was used.

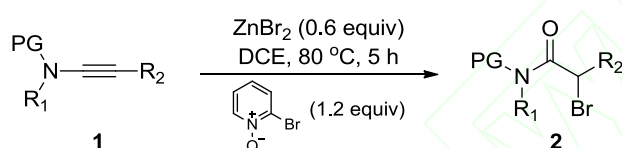
通过上述的条件优化, 最终我们确定了该反应的最优条件是: 2-溴吡啶氮氧(1.2 equiv)为氧化剂, 溶剂为 1, 2-二氯乙烷, ZnBr_2 (0.6 equiv)为催化剂兼卤源, 反应温度 80°C, 反应时间为 5 h (Table 1, Entry 6).

1.2 反应适用性研究

在最优化的反应条件下, 我们对该串联炔炔氧化/溴化反应的普适性进行了研究. 如表2所示, 各种取代的炔酰胺底物都能很好地进行该反应, 以中等到良好的产率得到相应的 α -溴代酰胺产物(53%-87%). 对于 R^1 基团, 无论是芳香类还是脂肪类, 底物几乎都能以较高的产率转化成目标产物**2b~2f** (Table 2, Entries 1~5); 进一步考察 R^2 基团, 在苯环的对位, 不同的卤素(氯和溴)取代, 对反应的结果没有明显的差异, 均能以较好的产率得到所需产物**2g~2h** (Table 2, Entries 6, 7), 而若是供电子的甲基取代时, 产率则有所下降(Table 2, Entry 8). 值得一提的是, 若 R^2 基团为直链烷基, 也可以53%的产率得到相应的产物**2j** (Table 2, Entry 9), 而在我们之前报道的反应体系中从该类底物出发只能得到相应的 α , β -不饱和酰胺化合物^[9]. 此外, 炔酰胺N上不同的保护基对反应体系都表现出良好的兼容性(Table 2, Entries 10~14). 最后, 我们还尝试利用末端的炔酰胺底物来进行反应, 在最佳条件下, 也能够以77%的产率得到相应的产物(Table 2, Entry 14). 而之前我们发展的炔酰胺串联氧化/卤化反应体系, 并不适用于末端炔炔底物^[6c].

表2 反应范围^a

Table 2 The reaction scope



Entry	Product	2/Yield	Entry	Product	2/Yield
1		2b , 72%	8		2i , 68%
2		2c , 71%	9		2j , 53%
3		2d , 87%	10		2k , 75%
4		2e , 64%	11		2l , 76%
5		2f , 77%	12		2m , 62%
6		2g , 77%	13		2n , 67%
7		2h , 80%	14		2o , 77%

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

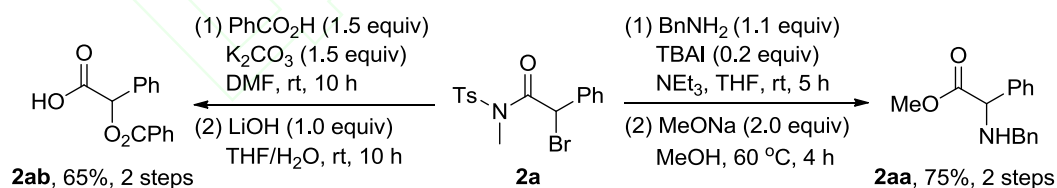
有趣的是, 当使用 ZnCl_2 作为催化剂和氯源时, 该类串联反应同样可顺利进行, 从而用于制备相应的 α -氯代酰胺化合物. 在与之前类似的最优反应条件下(除了使用 2,6-二溴氮氧化合物作为氧化剂), 也对该反应的底物普适性进行了研究. 如表 3 所示, 改变不同的 R^1 , R^2 取代基, 反应都能很好地进行, 得到相应的 α -氯代酰胺 **4a~4e** (Table 3, Entries 1~5). 同样, 末端炔酰胺也可以进行该反应, 得到目标产物 **4f** (Table 3, Entry 6). 因此, 该串联反应为各种有用的 α -卤代酰胺的制备提供了实用的方法.

表 3 反应范围^a
Table 3 The reaction scope

Entry	Product	4/Yield	Entry	Product	3/Yield
1		4a , 78%	4		4d , 73%
2		4b , 77%	5		4e , 74%
3		4c , 82%	6 ^b		4f , 62%

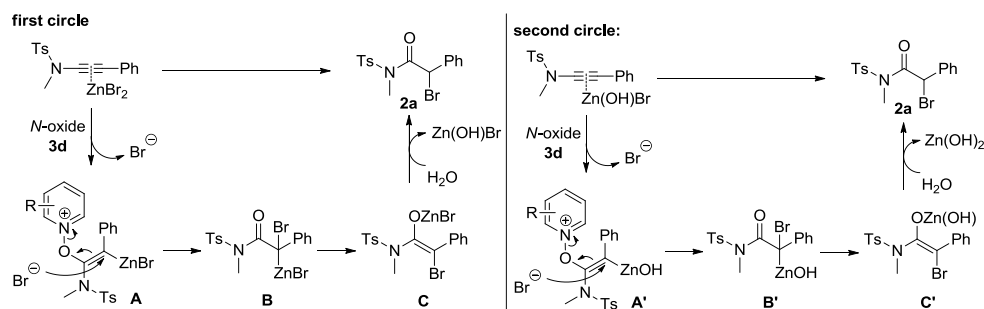
^a Reactions run in vials; isolated yields are reported. ^b Using 1.2 equiv of **3c** as the oxidant.

该类 α -卤代酰胺化合物很容易通过一些简单的化学转化, 得到各种 α -官能团化的羰基化合物. 比如, 在我们之前的报道中, α -溴代酰胺 **2a** 与苯胺反应再经醇解, 可得到相应的合成上有用的 α -氨基酯 **2aa**; 与苯甲酸反应后再发生水解, 可得到 α -苯甲酰氧基羧酸 **2ab** (Scheme 1)^[6c].



Scheme 1

最后, 基于之前在炔酰胺氧化反应的研究结果^[6], 我们也提出了该类反应的可能机理, 如 Scheme 2 所示. 首先是氧化剂进攻 ZnBr_2 活化的炔酰胺底物 **1a** 得到烯基锌中间体 **A**, 烯基锌中间体 **A** 再经分子间的 $\text{S}_{\text{N}}2'$ 进攻^[10]便可得到 α 位锌取代的酰胺中间体 **B**. 中间体 **B** 转变成更为稳定的烯醇中间体 **C**, 再经水解, 即可得到最终的 α -溴代酰胺 **2a**, 同时伴随产生 $\text{Zn}(\text{OH})\text{Br}$. $\text{Zn}(\text{OH})\text{Br}$ 则作为催化剂活化底物 **1a** 和作为溴源, 进入下一个类似的反应循环.



Scheme 2

2 结论

综上所述, 我们成功实现了具有挑战性的串联炔炔氧化/卤化反应, 以中等到良好的产率得到了各种官能团化的 α -溴代和氯代酰胺化合物. 特别是, 该类反应利用简单的无机盐卤化锌同时作为催化剂和卤素源, 从而避免使用价格昂贵且有剧毒的有机卤化物. 此外, 该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, 为构建十分有用的 α -卤代酰胺化合物提供了一种有效、简洁、绿色的合成方法^[11].

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

锌催化剂以及反应原料均购自安耐吉、阿拉丁、阿达玛斯等公司, 所有药品和试剂均为分析纯. $^1\text{H NMR}$ 和 $^{13}\text{C NMR}$ (内标为 TMS, 溶剂为 CDCl_3) 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**, 0.12 mmol 卤化锌, 0.24 mmol 2-溴吡啶氮氧 **3d** 或 2,6-二溴吡啶氮氧 **3b** 和 4 mL 1,2-二氯乙烷, 混合均匀后于 80°C 反应 10 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(乙酸乙酯/石油醚 20:1~10:1)分离提纯得目标产物 α -溴代酰胺 **2a~2o** 或 α -氯代酰胺 **4a~4f**.

2-溴-*N*-甲基-2-苯基-*N*-甲苯磺酰基乙酰胺(**2a**)^[6c]: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.52 – 7.46 (m, 2H), 7.37 – 7.32 (m, 3H), 7.28 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 6.51 (s, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.42 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 167.8, 145.3, 135.3, 134.9, 129.9, 129.3, 129.1, 128.8, 127.6, 47.0, 33.7, 21.6.

2-溴-*N*-正丁基-2-苯基-*N*-甲苯磺酰基乙酰胺(**2b**)^[6c]: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.48 – 7.43 (m, 2H), 7.35 – 7.22 (m, 5H), 6.40 (s, 1H), 3.70 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 2.42 (s, 3H), 1.67 – 1.51 (m, 2H), 1.35 – 1.23 (m, 2H), 0.88 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 167.6, 145.1, 135.7, 135.3, 129.9, 129.2, 129.0, 128.8, 127.6, 47.4, 46.9, 31.1, 21.6, 19.9, 13.5.

N-苄基-2-溴-2-苯基-*N*-甲苯磺酰基乙酰胺(**2c**)^[6c]: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.32 – 7.19 (m, 12H), 6.05 (s, 1H), 5.10 – 4.97 (m, 2H), 2.40 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 167.7, 145.2, 135.7, 135.4, 134.7, 129.7, 129.2, 128.9, 128.8, 128.7, 128.0, 127.9, 127.2, 49.8, 46.6, 21.6.

2-溴-*N*,2-二苯基-*N*-甲苯磺酰基乙酰胺(**2d**)^[6c]: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.54 – 7.36 (m, 3H), 7.32 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.28 – 7.03 (m, 7H), 5.13 (s, 1H), 2.43 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 166.3, 145.3, 135.0, 134.9, 134.8, 130.4, 130.1, 129.7, 129.4, 129.3, 129.2, 128.7, 128.5, 47.5, 21.6.

N-烯丙基-2-溴-2-苯基-*N*-甲苯磺酰基乙酰胺(**2e**)^[6c]: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.34 – 7.23 (m, 5H), 6.13 (s, 1H), 5.90 – 5.78 (m, 1H), 5.25 – 5.21 (m, 2H), 4.48 – 4.40 (m, 2H), 2.42 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 167.2, 145.2, 135.5, 135.0, 132.1, 129.7, 129.3, 129.0, 128.8, 128.1, 118.4, 48.8, 46.6, 21.6.

2-溴-*N*-[2-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)乙基]-2-苯基-*N*-甲苯磺酰基乙酰胺(**2f**): 浅黄色油状物. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.40 – 7.27 (m, 7H), 6.34 (s, 1H), 4.08 – 3.77 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.08 (s,

3H), 0.07 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 167.3, 145.0, 135.7, 135.3, 129.5, 129.2, 129.0, 128.7, 128.3, 62.2, 48.6, 48.3, 25.9, 21.6, 18.3, -5.4, -5.5; IR (neat): 2928, 1706, 1596, 1361, 1264, 1169, 837, 739 cm^{-1} ; MS (ESI, m/z) 548 ($\text{M} + \text{Na}^+$); HRESIMS Calcd for $[\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{BrNNaO}_4\text{SSi}]^+$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) 548.0902, found 548.0904.

2-溴-2-(4-氯苯基)-*N*-甲基-*N*-甲苯磺酰基乙酰胺(**2g**) $^{[6c]}$: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.44 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.37 – 7.26 (m, 4H), 6.48 (s, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.42 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 167.6, 145.5, 135.2, 134.8, 133.8, 130.5, 129.9, 128.9, 127.5, 45.4, 33.7, 21.5.

2-溴-2-(4-溴苯基)-*N*-甲基-*N*-甲苯磺酰基乙酰胺(**2h**) $^{[6c]}$: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.45 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.37 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.30 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 6.47 (s, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.42 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 167.6, 145.5, 134.8, 134.3, 131.8, 130.7, 129.9, 127.4, 123.5, 45.5, 33.8, 21.5.

2-溴-*N*-甲基-2-(对甲苯基)-*N*-甲苯磺酰基乙酰胺(**2i**) $^{[6c]}$: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.64 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.37 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.28 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.14 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 6.46 (s, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 167.9, 145.3, 139.4, 135.0, 132.3, 129.9, 129.6, 129.0, 127.7, 47.1, 33.7, 21.6, 21.2.

2-溴-*N*-甲基-*N*-甲苯磺酰基辛酰胺(**2j**): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.36 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 5.07 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 3.33 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.10–1.93 (m, 2H), 1.44 – 1.12 (m, 8H), 0.88 (t, 3H, $J = 6.8$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 169.7, 145.3, 135.3, 129.9, 127.8, 45.3, 34.8, 33.5, 31.4, 28.6, 27.1, 22.4, 21.7, 14.0.

2-溴-*N*-[(4-溴苯基)磺酰基]-*N*-甲基-2-苯基乙酰胺(**2k**) $^{[6c]}$: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.76 – 7.58 (m, 4H), 7.46 – 7.40 (m, 2H), 7.38 – 7.32 (m, 3H), 6.32 (s, 1H), 3.26 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 167.4, 136.8, 134.9, 132.5, 129.5, 129.4, 129.3, 129.0, 128.9, 47.1, 33.8.

2-溴-*N*-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-*N*-甲基-2-苯基乙酰胺(**2l**) $^{[6c]}$: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.52 – 7.44 (m, 2H), 7.40 – 7.28 (m, 3H), 6.93 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 6.49 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.22 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 167.7, 164.0, 135.3, 130.0, 129.2, 129.1, 129.0, 128.8, 114.4, 55.7, 47.1, 33.6.

2-溴-*N*-甲基-*N*-甲苯磺酰基-2-苯基乙酰胺(**2m**): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 – 7.50 (m, 2H), 7.45 – 7.34 (m, 3H), 6.28 (s, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.09 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 167.9, 134.8, 129.5, 129.1, 129.0, 47.0, 40.9, 33.3.

2-溴-*N*-甲基-*N*-[(2-硝基苯基)磺酰基]-2-苯基乙酰胺(**2n**) $^{[6c]}$: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.46 – 8.37 (m, 1H), 7.85 – 7.72 (m, 3H), 7.49 – 7.30 (m, 5H), 5.87 (s, 1H), 3.41 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 167.2, 147.8, 134.9, 134.6, 134.3, 132.4, 132.1, 129.6, 129.0, 128.8, 124.7, 47.6, 33.7.

N-苄基-2-溴-*N*-[(4-溴苯基)磺酰基]乙酰胺(**2o**): 浅黄色油状物。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.73 – 7.58 (m, 4H), 7.41 – 7.22 (m, 5H) 5.11 (s, 2H), 4.09 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 166.2, 137.3, 135.4, 132.4, 129.6, 129.5, 128.9, 128.2, 127.4, 50.1, 28.5; IR (neat): 2922, 1702, 1573, 1364, 1265, 1170, 739 cm^{-1} ; MS (ESI, m/z) 468 ($\text{M} + \text{Na}^+$); HRESIMS Calcd for $[\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{NNaO}_3\text{S}]^+$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) 467.8881, found 467.8880.

2-氯-*N*-甲基-2-苯基-*N*-甲苯磺酰基乙酰胺(**4a**) $^{[6c]}$: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.47 – 7.42 (m, 2H), 7.40 – 7.33 (m, 3H), 7.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.43 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 167.9, 145.3, 135.1, 134.8, 129.8, 129.3, 128.9, 128.5, 127.6, 58.6, 33.5, 21.5.

N-正丁基-2-氯-2-苯基-*N*-甲苯磺酰基乙酰胺(**4b**): 浅黄色油状物。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.48 – 7.44 (m, 2H), 7.35 – 7.25 (m, 5H), 6.40 (s, 1H), 3.70 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 2.42 (s, 3H), 1.67 – 1.48 (m, 2H), 1.35 – 1.17 (m, 2H), 0.88 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 167.6, 145.1, 135.7, 135.3, 129.9, 129.2, 129.0, 128.8, 127.6, 47.4, 46.9, 31.1, 21.6, 19.9, 13.5; IR (neat): 2960, 1704, 1596, 1455, 1406, 1307, 1169, 734 cm^{-1} ; MS (ESI, m/z) 402 ($\text{M} + \text{Na}^+$); HRESIMS Calcd for $[\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClNNaO}_3\text{S}]^+$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) 402.0907, found 402.0905.

2-氯-*N*,2-二苯基-*N*-甲苯磺酰基乙酰胺(**4c**): 浅黄色油状物。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.52 – 7.18 (m, 8H), 7.10 – 6.94 (m, 4H), 5.12 (s, 1H), 2.44 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 166.6, 145.3, 135.1, 134.7, 134.6, 130.4, 130.3, 129.7, 129.4, 129.3, 129.2, 128.8, 128.1, 59.1, 21.6; IR (neat): 2925, 1715, 1596, 1488, 1366, 1265, 1173, 737 cm^{-1} ; MS (ESI, m/z) 422 ($\text{M} + \text{Na}^+$); HRESIMS Calcd for $[\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClNNaO}_3\text{S}]^+$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) 422.0594, found 422.0585.

N-[2-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)乙基]-2-氯-2-苯基-*N*-甲苯磺酰基乙酰胺(**4d**): 浅黄色油状物。 ^1H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 7.78 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.36 – 7.27 (m, 5H), 7.26 – 7.19 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.02 – 3.68 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.6, 145.0, 135.7, 135.0, 129.5, 129.4, 129.1, 128.4, 128.3, 62.2, 59.4, 48.3, 25.9, 21.6, 18.3, -5.5, -5.6; IR (neat): 2928, 1710, 1596, 1359, 1168, 1069, 836 cm⁻¹; MS (ESI, *m/z*) 504 (*M* + Na⁺); HRESIMS Calcd for [C₂₃H₃₂CINNaO₄SSi]⁺ (*M* + Na⁺) 504.1408, found 504.1405.

2-氯-*N*-甲基-*N*-(2-硝基苯基)磺酰基]-2-苯基乙酰胺(**4e**)^[6c]: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz), 7.90 – 7.69 (m, 3H), 7.50 – 7.31 (m, 5H), 5.84 (s, 1H), 3.36 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.4, 147.7, 135.0, 134.7, 134.0, 132.4, 132.0, 129.7, 129.2, 128.2, 124.7, 59.5, 33.4.

N-苄基-*N*-(4-溴苯基)磺酰基]-2-氯乙酰胺(**4f**): 浅黄色油状物. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67 – 7.58 (m, 4H), 7.38 – 7.27 (m, 5H), 5.07 (s, 2H), 4.36 (s, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.3, 137.4, 135.3, 132.6, 129.6, 129.5, 128.9, 128.2, 127.7, 50.0, 43.8; IR (neat): 2920, 1709, 1573, 1362, 1169, 743 cm⁻¹; MS (ESI, *m/z*) 424 (*M* + Na⁺); HRESIMS Calcd for [C₁₅H₁₃BrCINNaO₃S]⁺ (*M* + Na⁺) 423.9386, found 423.9385.

辅助材料(Supporting Information) 化合物**2f**, **2o**, **4b~4d**和**4f**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] (a) Gribble, G. W. *Naturally Occurring Organohalogen Compounds: A Comprehensive Update*; Springer-Verlag: Weinheim, Germany, 2010.
(b) Gribble, G. W. *Naturally Occurring Organohalogen Compounds: A Comprehensive Survey*; Springer-Verlag: Weinheim, Germany, 1996.
- [2] For recent selected reviews, see: (a) Chung, W.-J.; Vanderwal, C. D. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 718.
(b) Chemler, S. R.; Bovino, M. T. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 1076.
(c) Chelucci, G. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1344.
(d) Aubin, Y.; Fischmeister, C.; Thomas, C. M.; Renaud, J.-L. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4130.
(e) Roman, B. I.; De Kimpe, N.; Stevens, C. V. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5914.
- [3] For reviews on catalytic intermolecular *N*-oxide oxidation of alkynes, see: (a) Zheng, Z.; Wang, Z.; Wang, Y.; Zhang, L. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4448.
(b) Zhou, B.; Li, L.; Ye, L.-W. *Synlett* **2016**, 493.
(c) Qian, D.; Zhang, J. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 677.
(d) Yeom, H.-S.; Shin, S. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 966.
(e) Zhang, L. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 877.
(f) Xiao, J.; Li, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 7226.
- [4] For recent selected examples, see: (a) Yang, J.-M.; Zhao, Y.-T.; Li, Z.-Q.; Gu, X.-S.; Zhu, S.-F.; Zhou, Q.-L. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 7351.
(b) Zhao, J.; Xu, W.; Xie, X.; Sun, N.; Li, X.; Liu, Y. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5461.
(c) Li, J.; Xing, H.-W.; Yang, F.; Chen, Z.-S.; Ji, K. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4622.
(d) Hamada, N.; Yamaguchi, A.; Inuki, S.; Oishi, S.; Ohno, H. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4401.
(e) M. Lin, L. Zhu, J. Xia, Y. Yu, J. Chen, Z. Mao, X. Huang. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2280.
(f) Xu, Z.; Chen, H.; Wang, Z.; Ying, A.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5515.
(g) Zeng, X.; Liu, S.; Shi, Z.; Liu, G.; Xu, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 10032.
(h) Zhang, Y.; Xue, Y.; Li, G.; Yuan, H.; Luo, T. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 5530.
(i) Wang, Y.; Zheng, Z.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5316.
(j) Chen, H.; Zhang, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 11775.
(k) Ji, K.; Zheng, Z.; Wang, Z.; Zhang, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 1245.
(l) Chen, M.; Chen, Y.; Sun, N.; Zhao, J.; Liu, Y.; Li, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 1200.
(m) Zheng, Z.; Zhang, L. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 1556.
(n) Ji, K.; Liu, X.; Du, B.; Yang, F.; Gao, J. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 10318.
(o) Qian, D.; Hu, H.; Liu, F.; Tang, B.; Ye, W.; Wang, Y.; Zhang, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 13751.
- [5] (a) Kim, S. W.; Um, T.-W.; Shin, S. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 2733.
(b) Li, L.; Zhou, B.; Ye, L.-W. *Youji Huaxue* **2015**, *35*, 655.
(c) Nösel, P.; dos Santos Comprido, L. N.; Lauterbach, T.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15662.
(d) Wang, K.-B.; Ran, R.-Q.; Xiu, S.-D.; Li, C.-Y. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2374.
(e) Yang, L.-Q.; Wang, K.-B.; Li, C.-Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2775.
(f) Dateer, R. B.; Pati, K.; Liu, R.-S. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7200.
(g) Mukherjee, A.; Dateer, R. B.; Chaudhuri, R.; Bhunia, S.; Karad, S. N.; Liu, R.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15372.
(h) Vasu, D.; Hung, H.-H.; Bhunia, S.; Gawade, S. A.; Das, A.; Liu, R.-S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6911.
- [6] (a) Wang, C.-M.; Qi, L.-J.; Sun, Q.; Zhou, B.; Zhang, Z.-X.; Shi, Z.-F.; Lin, S.-C.; Lu, X.; Gong, L.; Ye, L.-W. *Green Chem.* **2018**, *20*, 3271.
(b) Shen, W.-B.; Sun, Q.; Li, L.; Liu, X.; Zhou, B.; Yan, J.-Z.; Lu, X.; Ye, L.-W. *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 1748.
(c) Pan, F.; Li, X.-L.; Chen, X.-M.; Shu, C.; Ruan, P.-P.; Shen, C.-H.; Lu, X.; Ye, L.-W. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 6055.

- (d) Ruan, P.-P.; Shen, C.-H.; Li, L.; Liu, C.-Y.; Ye, L.-W. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 989.
- (e) Li, L.; Zhou, B.; Wang, Y.-H.; Shu, C.; Pan, Y.-F.; Lu, X.; Ye, L.-W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 8245
- (f) Li, L.; Shu, C.; Zhou, B.; Yu, Y.-F.; Xiao, X.-Y.; Ye, L.-W. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 4057.
- (g) Pan, F.; Liu, S.; Shu, C.; Lin, R.-K.; Yu, Y.-F.; Zhou, J.-M.; Ye, L.-W. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 10726.
- [7] For recent reviews on ynamide reactivity, see: (a) Pan, F.; Shu, C.; Ye, L.-W. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 9456.
- (b) Evano, G.; Theunissen, C.; Lecomte, M. *Aldrichimica Acta* **2015**, *48*, 59.
- (c) Wang, X.-N.; Yeom, H.-S.; Fang, L.-C.; He, S.; Ma, Z.-X.; Kedrowski, B. L.; Hsung, R. P. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 560.
- (d) DeKorver, K. A.; Li, H.; Lohse, A. G.; Hayashi, R.; Lu, Z.; Zhang, Y.; Hsung, R. P. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5064.
- (e) Evano, G.; Coste, A.; Jouvin, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 2840.
- [8] For selected examples from our group, see: (a) Zhou, B.; Li, L.; Zhu, X.-Q.; Yan, J.-Z.; Guo, Y.-L.; Ye, L.-W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 4015.
- (b) Shen, W.-B.; Xiao, X.-Y.; Sun, Q.; Zhou, B.; Zhu, X.-Q.; Yan, J.-Z.; Lu, X.; Ye, L.-W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 605.
- (c) Li, L.; Chen, X.-M.; Wang, Z.-S.; Zhou, B.; Liu, X.; Lu, X.; Ye, L.-W. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 4004.
- (d) Shu, C.; Wang, Y.-H.; Shen, C.-H.; Ruan, P.-P.; Lu, X.; Ye, L.-W. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3254.
- (e) Pan, Y.; Chen, G.-W.; Shen, C.-H.; He, W.; Ye, L.-W. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 491.
- (f) Shu, C.; Wang, Y.-H.; Zhou, B.; Li, X.-L.; Ping, Y.-F.; Lu, X.; Ye, L.-W. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 9567.
- (g) Zhou, A.-H.; He, Q.; Shu, C.; Yu, Y.-F.; Liu, S.; Zhao, T.; Zhang, W.; Lu, X.; Ye, L.-W. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1265.
- [9] Pan, F.; Shu, C.; Ping, Y.-F.; Pan, Y.-F.; Ruan, P.-P.; Fei, Q.-R.; Ye, L.-W. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 10009.
- [10] (a) Wang, Y.; Ji, K.; Lan, S.; Zhang, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 1915.
- (b) Henrion, G.; Chava, T. E. J.; Le Goff, X.; Gagosz, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 6277.
- [11] For recent selected examples, see: (a) Liu, Y.; Dong, W. *Chin. J. Chem.* **2017**, *35*, 1491.
- (b) Xie, L.; Wu, Y.; Yi, W.; Zhu, L.; Xiang, J.; He, W. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9190.

(Editor)