应用科技研究

2026 年 7 月 第 1 卷第 1 期

β-磺内酰胺的新型合成方法研究

司雨 [1,2]

（1. 中地大新材料研究院（江苏）有限公司，江苏徐州 221100；
2. 盐城师范学院，江苏盐城 224007）

摘　要｜建立一种条件温和、操作简便的β-磺内酰胺合成方法，并考察底物取代基对反应的影响。以芳甲酰基-1-甲基四氮唑亚砜为烯亚砜前体，与硝酮在甲苯中于 80 ℃反应 4 h；产物经柱层析分离，并采用核磁共振氢谱、碳谱和氟谱进行结构表征。反应获得一系列β-磺内酰胺衍生物，代表性产物收率约 55%，不同芳基取代底物可参与反应。该路线反应条件温和、操作简便，可用于β-磺内酰胺的合成与底物拓展，但取代基电子效应和位阻效应仍需进一步系统研究。

关键词｜β-磺内酰胺；芳甲酰基-1-甲基四氮唑亚砜；硝酮

Copyright © 2026 by the author(s).
This article is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.
https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

0 引言

磺内酰胺是磺酰胺类化合物中重要的杂环化合物，在合成有机化学、药物化学、农业化学等领域具有广泛用途。

在合成有机化学中，磺内酰胺被广泛用作开发新型高效方法、制备复杂分子[1]和合成新化合物的关键底物。在不对称合成中，磺内酰胺还可作为手性助剂，用于立体选择性转化。β-磺内酰胺是β-内酰胺的类似物，也是氨基乙磺酸类化合物的环状形式，其结构可视为将β-内酰胺环上的羰基碳原子替换为与两个氧原子相连的硫原子。与β-内酰胺相比，β-磺内酰胺具有更高的反应活性，可发生开环生成牛磺酸类化合物，也可作为潜在手性助剂用于不对称催化反应。由于β-内酰胺类抗生素的滥用导致耐药性问题，结构类似的β-磺内酰胺受到关注；该类化合物不仅具有重要药物活性，也可作为抑制剂类药物。

例如图 1，依替米贝类似物中的β-内酰胺结构是胆固醇肠道吸收抑制剂，可用于治疗高脂血症和血脂异常。相应的β-磺内酰胺类似物有望对同一靶标表现出增强活性，并可用于动脉粥样硬化的治疗和预防[1]。

雷帕霉素是另一典型实例。该大环内酯具有免疫抑制活性，可用于预防器官移植排斥，尤其是肾移植排斥；其通过抑制 T 细胞增殖及多种细胞因子诱导的增殖反应发挥作用。雷帕霉素可抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mTOR）这一丝氨酸/苏氨酸特异性蛋白激酶，因此属于 mTOR 抑制剂。相关抑制剂还可通过直接或间接靶向肿瘤生长发挥抗癌作用。雷帕霉素结构的改变会影响其与 mTOR 的结合；接近三烯骨架甲氧基的修饰以及 R 基团变化，也会影响其与

作者简介：司雨，中地大新材料研究院（江苏）有限公司，E-mail：3369179743@qq.com。
文章引用：司雨. β-磺内酰胺的新型合成方法研究[J]. 应用科技研究，2026，1（1）：19-33.
https://doi.org/10.68070/v0rpse12

mTOR 或 FKBP 酶的相互作用。已有研究制备了含β-磺内酰胺取代甲氧基的类似物（图 2）[2]。

β-磺内酰胺还被用于开发抗慢性乙型肝炎的新型临床候选药物（图 3），目标是阻止疾病进展为肝硬化或肝细胞癌。这些分子被设计用于靶向乙型肝炎病毒衣壳。在筛选出的多种磺胺类化合物中，β-磺内酰胺候选物在 HepG2.2.15 细胞中的 EC_{50} 为 0.046 μM，表现出较强活性[3]。

因此，开发温和、简便且高效的β-磺内酰胺合成方法（图 4）具有重要意义。已知方法主要包括：磺酰氯与亚胺的[2+2]环加成反应（A）[4-6]，α-溴甲基磺酰胺与α-卤代羰基化合物的分子间反应（B）[7-8]，β-位带有离去基团的磺酰胺分子内烷基化反应（C）[9]，以及β-氨基磺酰氯的分子内环化反应（D）[10-12]。

近年来，研究者进一步发展了多种新颖方法。Arvidsson 等报道了一种操作简便、无需配体和添加剂、兼容乙烯基磺酰氟官能团的氧化偶联反应。该反应在室温下进行，具有化学选择性和 E 异构体选择性，可由商业硼酸制备多种β-芳基/杂芳基乙烯基磺酰氟（图 5）；在此基础上，可通过“一锅点击”反应将中间体直接转化为芳基取代β-磺内酰胺[13]。Yadav 课题组于 2011 年报道了由 DMF/硫酸二甲酯促进的醛亚胺与磺酸[2+2]环加成反应[14]。该方法以醛亚胺和磺酸为原料，利用易得的 DMF/硫酸二甲酯加合物，在温和条件下通过一锅法高效不对称合成顺式-2,3,4-三取代β-磺内酰胺，为高腐蚀性和吸湿性的磺酰氯提供了替代方案。

两年后，Jarrahpour 等使用 Vilsmeier 试剂，以良好至优异的产率温和高效地合成β-磺内酰胺[15]。反应中，烷基磺酸与 Vilsmeier 试剂作用，原位生成烯砜中间体，随后与亚胺发生[2+2]环加成，得到相应的顺式β-磺内酰胺。该方法通过优化溶剂、试剂摩尔比和温度，避免了有毒及腐蚀性化合物的使用（图 6）。

Zarei 报道了在室温、干燥二氯甲烷中，利用三聚磷氮二氯促进亚胺和磺酸转化为β-磺内酰胺的新方法[16]。在三乙胺作用下，磺酸脱质子后与三聚磷氮二氯反应，随后经分子内消除原位生成烯砜中间体，并进一步与亚胺发生环加成，形成顺式β-磺内酰胺（图 7）；水溶性副产物可通过水洗除去。

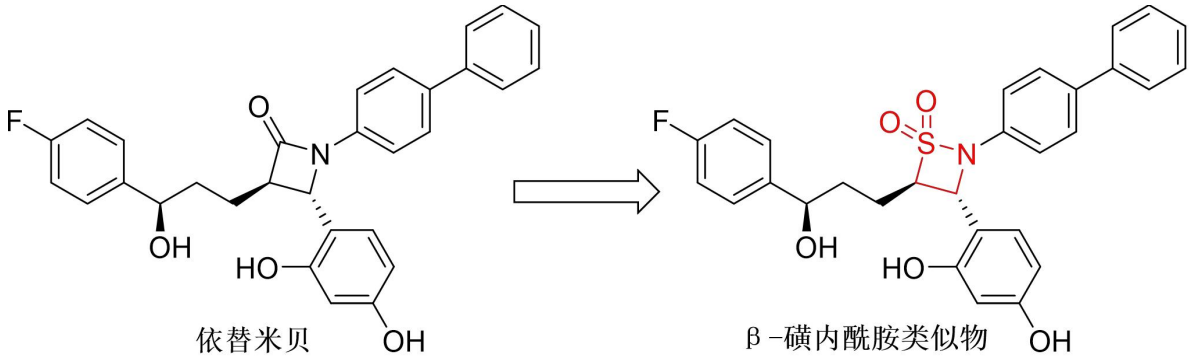


图 1 含β-磺内酰胺结构的依替米贝类似物

Figure 1 Ezetimibe Analogues Containing a β-Sultam Moiety

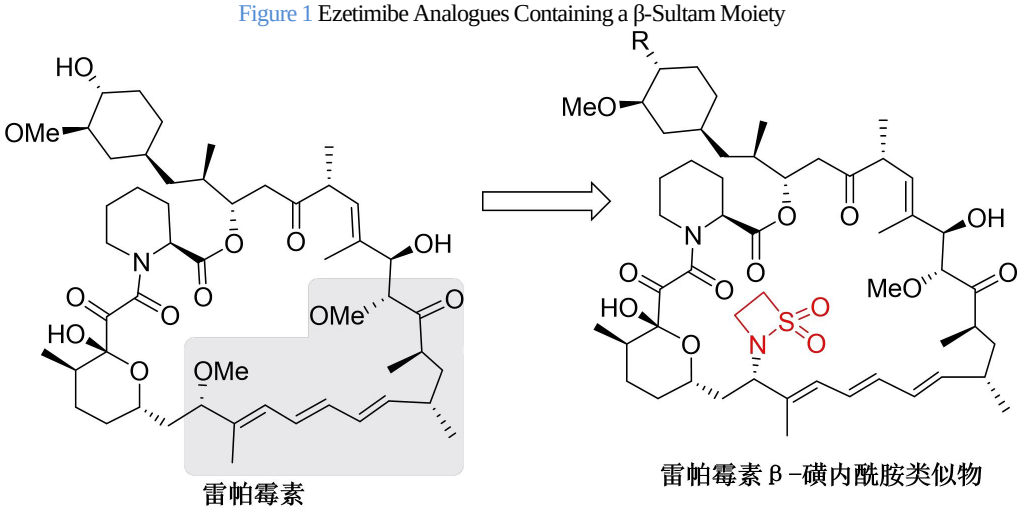


图 2 含β-磺内酰胺结构的雷帕霉素类似物

Figure 2 Rapamycin Analogues Containing a β-Sultam Moiety

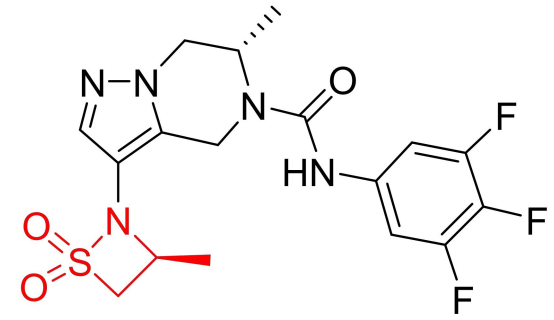


图 3 具有抗乙型肝炎病毒活性的β-磺内酰胺候选物
Figure 3 β-Sultam Candidates with Anti-Hepatitis B Virus Activity

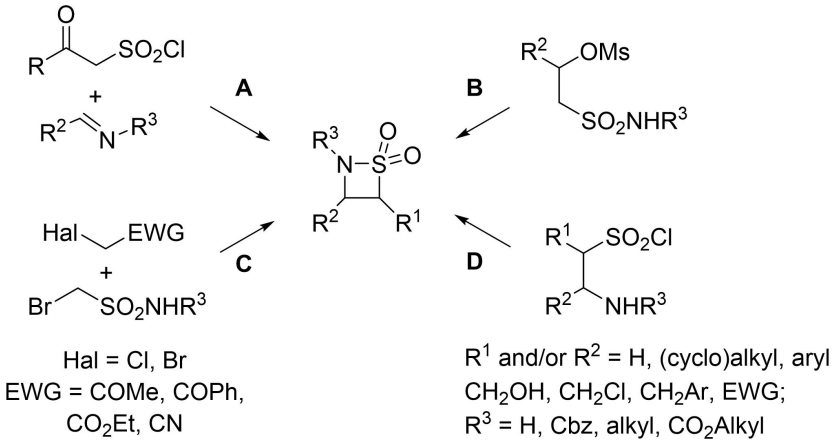


图 4 β-磺内酰胺的经典合成方法
Figure 4 Classical Synthetic Methods for β-Sultams

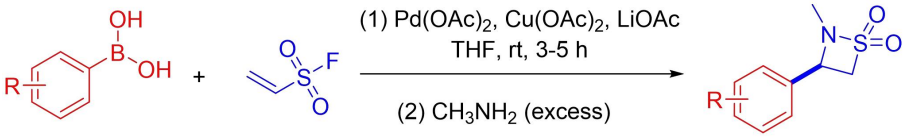


图 5 β-芳基乙烯基磺酰氟的一锅法转化
Figure 5 One-Pot Transformation of β-Aryl Ethenesulfonyl Fluorides

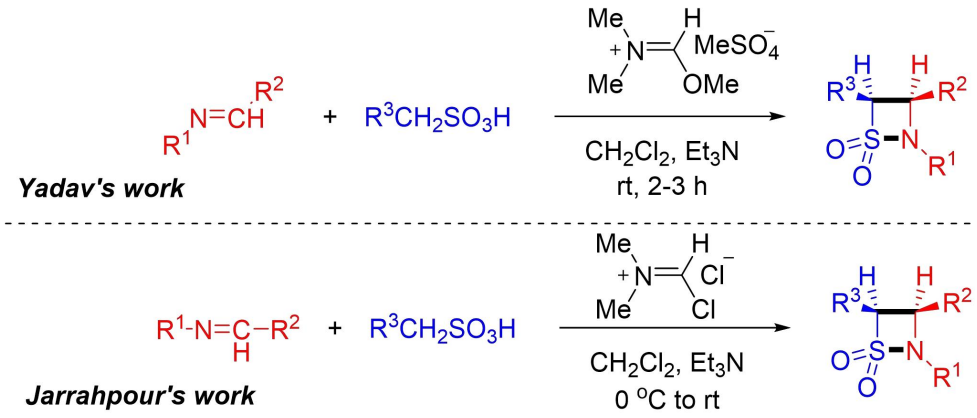


图 6 Yadav 和 Jarrahpour 报道的β-磺内酰胺合成方法
Figure 6 β-Sultam Synthetic Method Reported by Yadav and

https://doi.org/10.68070/v0rpse12

1 材料与方法

1.1 材料与设备

1.1.1 仪器设备

表 1 仪器设备
Table 1 Instruments and Equipment

仪器名称	生产厂家
DGG-9053A 型电热恒温鼓风干燥箱	上海森信实验仪器有限公司
FA1104 电子天平	杭州万特衡器有限公司
B11-3 型恒温磁力搅拌器	上海司乐仪器有限公司
ZNCL-1 智能磁力器	重庆东悦仪器有限公司
RE-201D 旋转蒸发器	巩义市予华仪器有限责任公司
SHZ-DIII 予华牌循环水真空泵	巩义市予华仪器有限责任公司
HZB-16A 制冰机	宁波惠康国际工业有限公司

1.1.2 药品试剂

表 2 药品试剂
Table 2 Chemicals and Reagents

药品试剂名称	规格	生产厂家
N-甲基羟胺盐酸盐	/	上海毕得医药科技股份有限公司
苯甲醛	/	江苏彤晟化学试剂有限公司
氘代氯仿	/	Adamas-beta
碳酸氢钠	分析纯 AR	国药集团化学试剂有限公司
无水硫酸钠	分析纯 AR	西陇科学股份有限公司
二氯甲烷	分析纯 AR	无锡市展望化工试剂有限公司
乙酸乙酯	分析纯 AR	天津市大茂化学试剂厂
石油醚	分析纯 AR	天津市大茂化学试剂厂
氯化钠	分析纯 AR	源叶生物科技有限公司
无水乙醇	分析纯 AR	江苏彤晟化学试剂有限公司
石英砂	分析纯 AR	国药集团化学试剂有限公司

1.2 实验方法

1.2.1 硝酮的制备

在 100 mL 梨形烧瓶中加入乙醇 10 mL 和苯甲醛 0.95 mL（9.5 mmol，1.0 eq），再加入 N-甲基羟胺盐酸盐 1.8 g（20.7 mmol，2.2 eq）和碳酸氢钠 1.1 g（13.2 mmol，1.4 eq）。加入磁子并组装回流装置，在 60 ℃下搅拌反应 18 h。

反应结束后，使用旋转蒸发器浓缩体系。将浓缩物以二氯甲烷 10 mL 稀释并转移至 125 mL 分液漏斗，加入水 15 mL，振荡、放气 2～3 次，静置分层。上层为无色液体，下层为淡黄色液体，分离下层有机相。用饱和氯化钠溶液 10 mL 洗涤有机相 2～3 次，再以适量无水硫酸钠干燥。将有机相转移至洁净梨形烧瓶并浓缩，得到淡黄色针状晶体；使用乙醚重结晶，最终得到淡黄色方块状晶体 2a，即硝酮。（图 8）

1.2.2 亚砜与硝酮的反应

称取 1.0 当量亚砜 1a 和 1.5 当量硝酮 2a，以甲苯 1 mL 为溶剂，一并加入 10 mL 耐压管中；加入磁子，盖上橡胶塞并加固封口。将反应体系置于恒温磁力搅拌器上，在 80 ℃下搅拌反应 4 h。

将反应体系转移至洗净并烘干的 100 mL 梨形烧瓶，以少量二氯甲烷冲洗耐压管 1～2 次并合并转移。

向梨形烧瓶中加入少量硅胶粉, 使用旋转蒸发器浓缩, 得到黄色粉末状硅胶样品。

在洗净烘干的层析柱底部塞入一小团棉花并压实, 铺一层石英砂, 再加入约 10 cm 高的硅胶。打开旋塞并在柱底连接水泵, 利用吸力使硅胶均匀紧实。将黄色粉末状硅胶样品均匀铺于硅胶层上, 并在其上覆盖一层石英砂。

先以石油醚 100 mL 润洗层析柱, 随后采用石油醚-乙酸乙酯体系作为展开剂, 并根据实际情况调节极性。使用试管收集流出液, 取样点于薄层板, 在紫外灯下观察荧光轨迹, 以确定目标产物。

将含目标产物的流出液合并并转移至洁净梨形烧瓶, 经旋转蒸发浓缩得到白色固体 3aa。取氘代氯仿约 0.5 mL 加入烧瓶, 振荡溶解后转移至核磁管, 进行核磁共振氢谱测试。（图 9）

2 结果与分析

2.1 反应过程检测

2.1.1 硝酮的制备

苯甲醛、N-甲基羟胺盐酸盐和碳酸氢钠在乙醇中反应, 经后处理得到淡黄色晶体 2a。薄层色谱检测中
a 为苯甲醛轨迹, b 为最终产物轨迹; 在石油醚-乙酸乙酯体积比 1:1 条件下, 反应 18 h 后可观察到产物轨迹。（图 10）

2.1.2 亚砜与硝酮的反应

亚砜 1a 与硝酮 2a 在甲苯中反应生成橙黄色液体, 经柱层析分离和旋转蒸发后得到白色固体 3aa。薄层色谱检测中, a 为亚砜轨迹, b 为硝酮轨迹, c 为反应体系轨迹, d 为最终产物轨迹; 在石油醚-乙酸乙酯体积比 5:1 条件下, 反应 4 h 后可观察到目标产物轨迹。（图 11）

2.2 底物拓展

在标准反应条件下, 对芳基取代底物进行了拓展, 考察了氟、氯、溴、硝基、甲基、甲氧基及萘基等不同取代形式, 并获得相应β-磺内酰胺衍生物。底物范围见图 12。

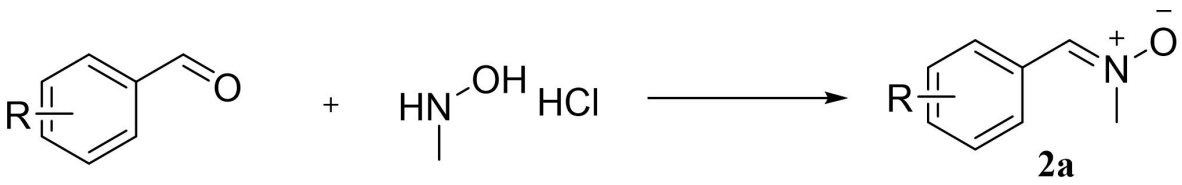


图 8 硝酮 2a 的制备

Figure 8 Preparation of Nitrone 2a

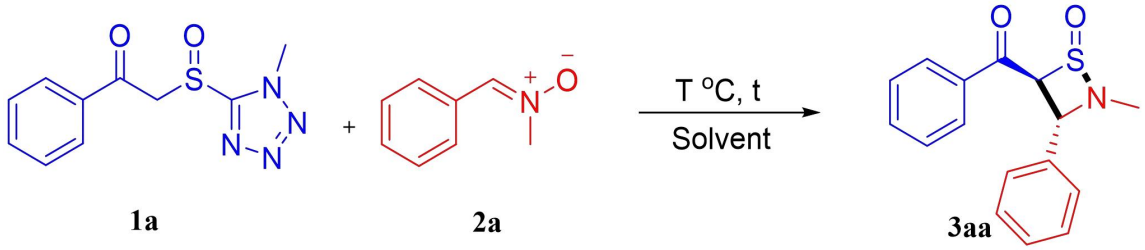


图 9 硝酮与烯亚砜的反应

Figure 9 Reaction of a Nitrone with a Vinyl Sulfoxide

https://doi.org/10.68070/v0rpse12

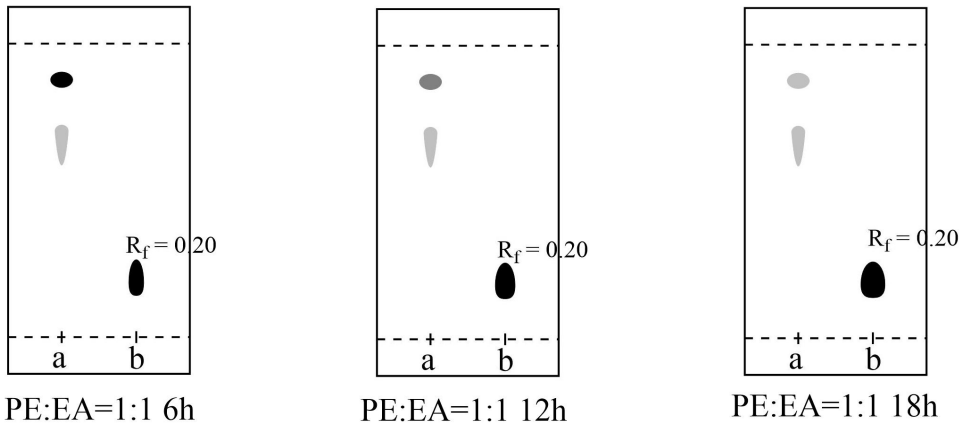


图 10 化合物 2a 的薄层色谱检测

Figure 10 Thin-Layer Chromatographic Analysis of Compound 2a

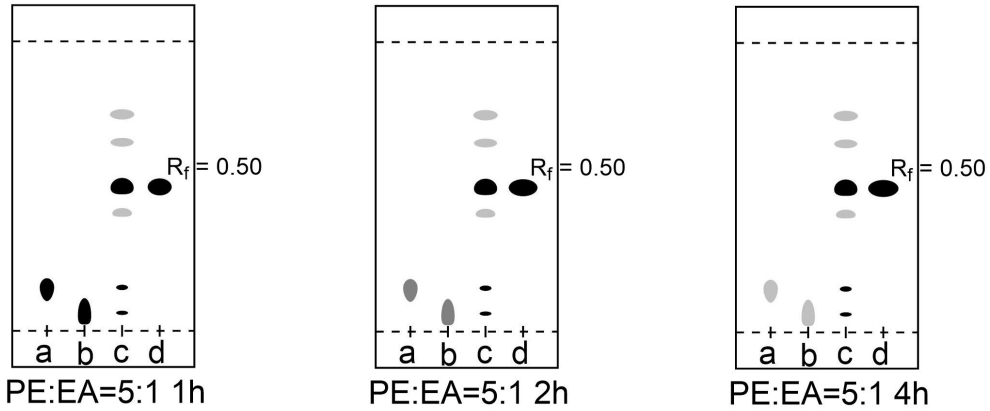


图 11 化合物 3aa 的薄层色谱检测

Figure 11 Thin-Layer Chromatographic Analysis of Compound

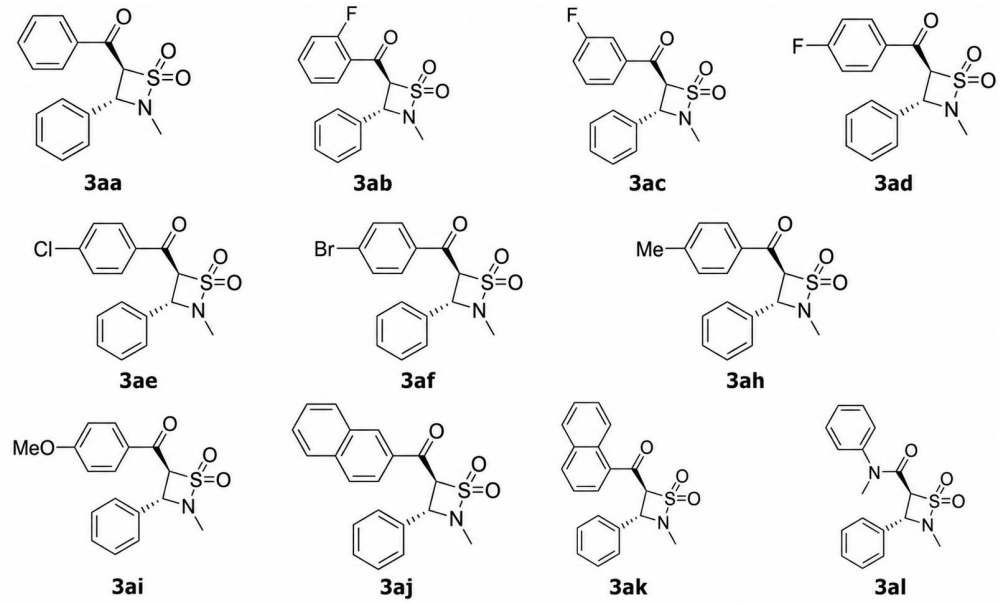
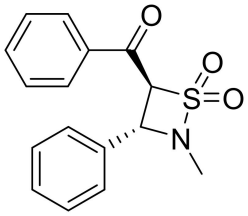


图 12 β-磺内酰胺底物拓展

Figure 12 Substrate Scope of

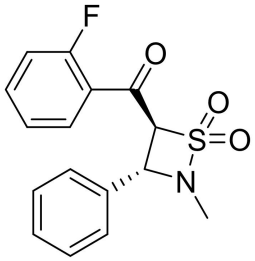
2.3 产物表征结果

产物 3aa：(3R,4S)-4-苯基羰基-2-甲基-3-苯基-1λ⁶-1,2-硫杂氮杂环丁烷-1,1-二酮



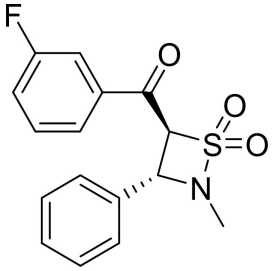
白色固体；^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）：δ = 8.11–8.00（m，2H），7.69–7.62（m，1H），7.61–7.57（m，2H），7.53（t，J = 7.8 Hz，2H），7.47–7.38（m，2H），7.39–7.33（m，1H），5.59（d，J = 6.6 Hz，1H），4.87（d，J = 6.5 Hz，1H），2.79（s，3H）。

产物 3ab：(3R,4S)-4-[(2-氟苯基)羰基]-2-甲基-3-苯基-1λ⁶-1,2-硫杂氮杂环丁烷-1,1-二酮



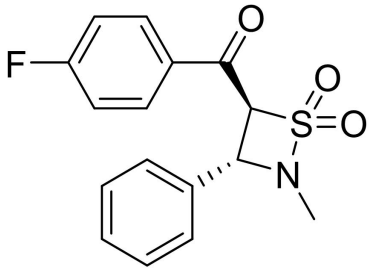
白色固体；^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）：δ = 7.99（td，J = 7.7，1.8 Hz，1H），7.68–7.55（m，3H），7.47–7.35（m，3H），7.34–7.28（m，1H），7.21（ddd，J = 11.4，8.4，1.1 Hz，1H），5.64（dd，J = 6.0，2.9 Hz，1H），4.93（dd，J = 6.0，1.5 Hz，1H），2.78（s，3H）。^{13}C NMR（101 MHz，$CDCl_3$）：δ = 183.4（d，J_F-C = 2.1 Hz），161.2（d，J_F-C = 256.5 Hz），136.8（d，J_F-C = 9.6 Hz），135.8，131.2（d，J_F-C = 1.6 Hz），129.24，129.20，126.9，125.1（d，J_F-C = 3.3 Hz），123.3（d，J_F-C = 10.8 Hz），117.0（d，J_F-C = 23.0 Hz），86.2，53.8，30.9。^{19}F NMR（376 MHz，$CDCl_3$）：δ = -109.10。

产物 3ac：(3R,4S)-4-[(3-氟苯基)羰基]-2-甲基-3-苯基-1λ⁶-1,2-硫杂氮杂环丁烷-1,1-二酮



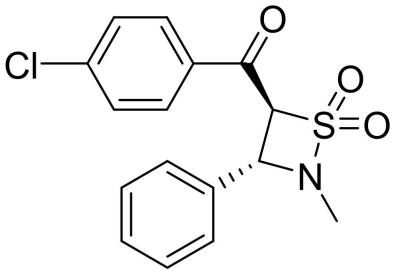
白色固体；^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）：δ = 7.83（dt，J = 7.8，1.3 Hz，1H），7.77–7.71（m，1H），7.62–7.56（m，2H），7.56–7.50（m，1H），7.48–7.31（m，4H），5.55（d，J = 6.5 Hz，1H），4.86（d，J = 6.5 Hz，1H），2.80（s，3H）。^{13}C NMR（101 MHz，$CDCl_3$）：δ = 184.6（d，J_F-C = 2.5 Hz），161.8（d，J_F-C = 250.1 Hz），136.7（d，J_F-C = 6.5 Hz），135.5，131.2（d，J_F-C = 7.8 Hz），129.3，126.7，126.9，124.5（d，J_F-C = 3.1 Hz），122.1（d，J_F-C = 21.6 Hz），115.2（d，J_F-C = 22.9 Hz），82.6，53.9，31.3。^{19}F NMR（376 MHz，$CDCl_3$）：δ = -110.1。

产物 3ad：(3R,4S)-4-[(4-氟苯基)羰基]-2-甲基-3-苯基-1λ⁶-1,2-硫杂氮杂环丁烷-1,1-二酮



白色固体；^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）：δ = 8.17–8.01（m，2H），7.66–7.56（m，2H），7.48–7.33（m，3H），7.20（t，J = 8.5 Hz，2H），5.55（d，J = 6.5 Hz，1H），4.85（d，J = 6.5 Hz，1H），2.79（s，3H）。^{13}C NMR（101 MHz，$CDCl_3$）：δ = 184.1，165.6（d，J_F-C = 258.4 Hz），135.6，131.5（d，J_F-C = 9.9 Hz），131.3（d，J_F-C = 2.9 Hz），129.29，129.26，126.8，116.6（d，J_F-C = 22.4 Hz），82.5，53.9，31.3。^{19}F NMR（376 MHz，$CDCl_3$）：δ = -101.1。

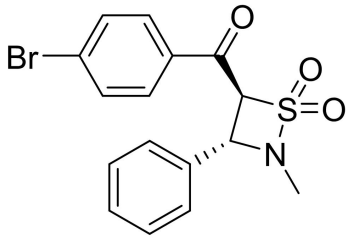
产物 3ae：(3R,4S)-4-[(4-氯苯基)羰基]-2-甲基-3-苯基-1λ⁶-1,2-硫杂氮杂环丁烷-1,1-二酮



白色固体；^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）：δ = 8.04–7.93（m，2H），7.60–7.56（m，2H），7.53–7.49（m，2H），7.47–7.34（m，3H），5.54（d，J = 6.5 Hz，1H），4.84（d，J = 6.5 Hz，1H），2.80（s，3H）。^{13}C NMR（101 MHz，$CDCl_3$）：δ = 184.6，141.8，135.5，133.1，130.0，129.8，129.30，129.29，126.7，82.5，53.9，31.3。

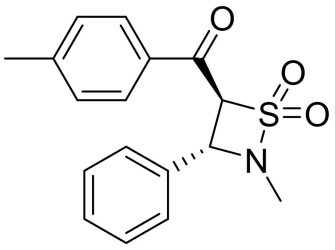
产物 3af：(3R,4S)-4-[(4-溴苯基)羰基]-2-甲基-3-苯基-1λ⁶-1,2-硫杂氮杂环丁烷-1,1-二酮

https://doi.org/10.68070/v0rpse12



白色固体；^{1}H NMR（400 MHz，CDCl$_3$）：δ = 7.94–7.87（m，2H），7.74–7.64（m，2H），7.61–7.56（m，2H），7.48–7.34（m，3H），5.53（d，J = 6.5 Hz，1H），4.84（d，J = 6.5 Hz，1H），2.79（s，3H）。^{13}C NMR（101 MHz，CDCl$_3$）：δ = 184.8，135.5，133.5，132.8，130.7，130.0，129.3，126.7，82.5，53.9，31.3。

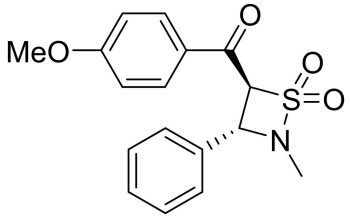
产物 3ah：(3R,4S)-2-甲基-4-[(4-甲基苯基)羰基]-3-苯基-1λ^{6}-1,2-硫杂氮杂环丁烷-1,1-二酮



白色固体；^{1}H NMR（400 MHz，CDCl$_3$）：δ = 8.10–7.84（m，2H），7.62–7.56（m，2H），7.46–7.40（m，2H），7.39–7.36（m，1H），7.35–7.31（m，2H），5.57（d，J = 6.5 Hz，1H），4.86（d，J = 6.6 Hz，1H），2.79（s，3H），2.43（s，3H）。

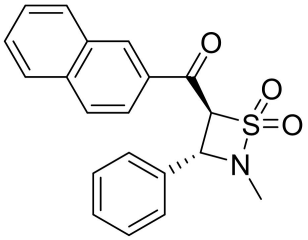
^{13}C NMR（101 MHz，CDCl$_3$）：δ = 185.1，146.4，135.8，132.4，130.1，129.2，129.1，128.8，126.7，82.6，53.9，31.4，21.9。

产物 3ai：(3R,4S)-4-[(4-甲氧基苯基)羰基]-2-甲基-3-苯基-1λ^{6}-1,2-硫杂氮杂环丁烷-1,1-二酮



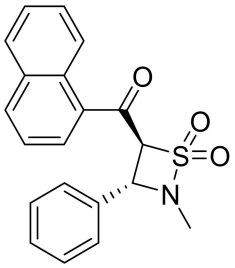
白色固体；^{1}H NMR（400 MHz，CDCl$_3$）：δ = 8.10–7.96（m，2H），7.64–7.55（m，2H），7.47–7.32（m，3H），7.04–6.89（m，2H），5.54（d，J = 6.6 Hz，1H），4.86（d，J = 6.5 Hz，1H），3.88（s，3H），2.79（s，3H）。^{13}C NMR（101 MHz，CDCl$_3$）：δ = 183.8，165.1，135.9，131.2，129.2，129.1，127.9，126.7，114.6，82.4，55.7，53.9，31.4。

产物 3aj: (3R,4S)-2-甲基-4-(萘-2-基羰基)-3-苯基-1λ^{6}-1,2-硫杂氮杂环丁烷-1,1-二酮



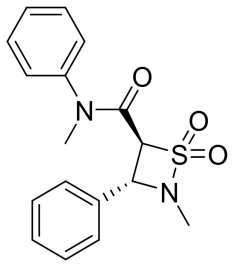
白色固体；^{1}H NMR（400 MHz，CDCl$_3$）：δ = 8.57（s，1H），8.08（dd，J = 8.7，1.9 Hz，1H），8.05–8.01（m，1H），7.95（d，J = 8.7 Hz，1H），7.89（d，J = 8.1 Hz，1H），7.69–7.55（m，3H），7.49–7.35（m，2H），5.75（d，J = 6.6 Hz，1H），4.93（d，J = 6.5 Hz，1H），2.83（s，3H）。^{13}C NMR（101 MHz，CDCl$_3$）：δ = 185.5，136.4，135.8，132.5，132.3，131.4，130.1，129.6，129.4，129.3，129.2，127.9，127.3，126.8，123.4，82.6，54.0，31.4。

产物 3ak：(3R,4S)-2-甲基-4-(萘-1-基羰基)-3-苯基-1λ^{6}-1,2-硫杂氮杂环丁烷-1,1-二酮



白色固体；^{1}H NMR（400 MHz，CDCl$_3$）：δ = 9.07（d，J = 8.7 Hz，1H），8.27–8.02（m，2H），7.90（dd，J = 8.1，1.4 Hz，1H），7.74–7.54（m，5H），7.48–7.42（m，2H），7.41–7.36（m，1H），5.76（d，J = 6.5 Hz，1H），4.94（d，J = 6.5 Hz，1H），2.82（s，3H）。^{13}C NMR（101 MHz，CDCl$_3$）：δ = 187.4，135.88，135.86，134.1，131.4，130.9，130.7，129.3，129.3，129.2，128.8，127.1，126.8，125.8，124.6，84.1，54.7，31.3。

产物 3al: (3R,4S)-2,N-二甲基-1,1-二氧亚基-3,N-二苯基-1λ^{6}-1,2-硫杂氮杂环丁烷-4-甲酰胺



白色固体；^{1}H NMR（400 MHz，CDCl$_3$）：δ = 7.52–7.41（m，5H），7.40–7.33（m，3H），7.24（d，J = 7.2 Hz，2H），4.78（d，J = 6.3 Hz，1H），4.64（d，J = 6.3 Hz，1H），3.37（s，3H），2.69（s，3H）。

2.4 核磁共振谱图

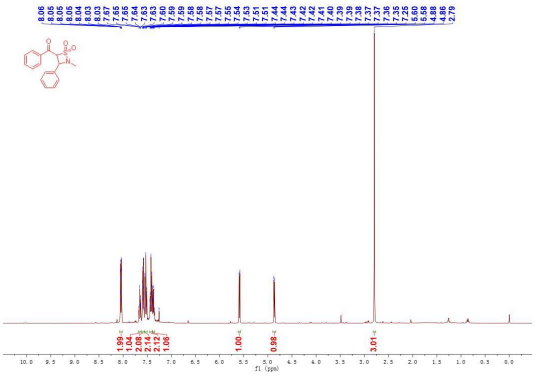


图 13 产物 3aa 的核磁共振氢谱

Figure 13 ^1H NMR Spectrum of Product 3aa

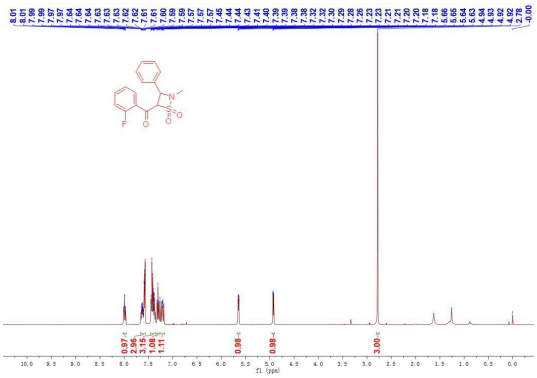


图 14 产物 3ab（2-氟苯基）的核磁共振氢谱

Figure 14 ^1H NMR Spectrum of Product 3ab (2-Fluorophenyl)

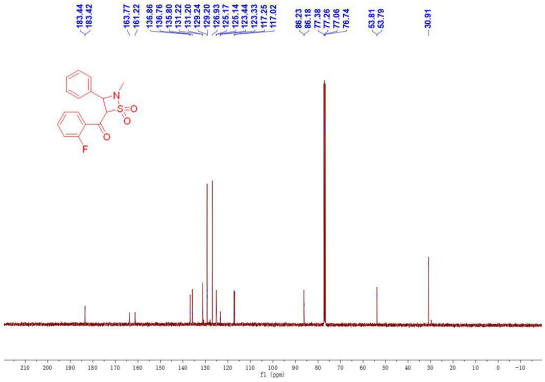


图 15 产物 3ab（2-氟苯基）的核磁共振碳谱

Figure 15 ^{13}C NMR spectrum of product 3ab (2-fluorophenyl)

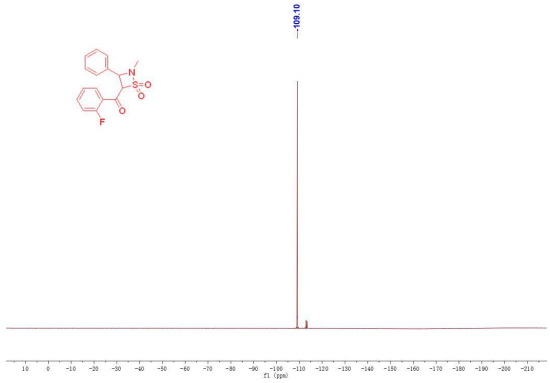


图 16 产物 3ab（2-氟苯基）的核磁共振氟谱

Figure 16 ^{19}F NMR spectrum of product 3ab (2-fluorophenyl)

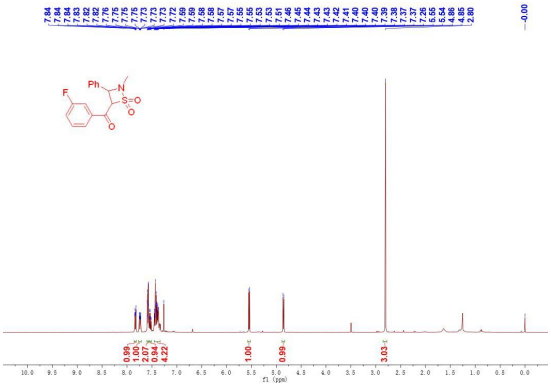


图 17 产物 3ac（3-氟苯基）的核磁共振氢谱

Figure 17 ^{1}H NMR spectrum of product 3ac (3-fluorophenyl)

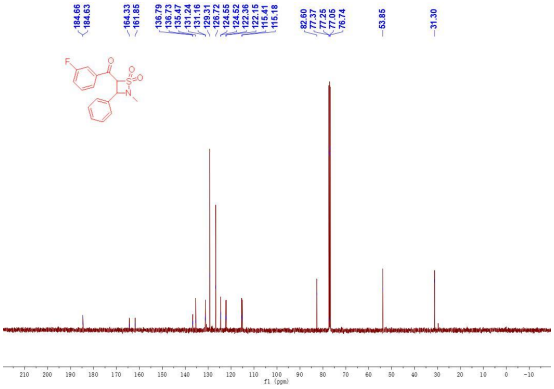


图 18 产物 3ac（3-氟苯基）的核磁共振碳谱

Figure 18 ^{13}C NMR spectrum of product 3ac (3-fluorophenyl)

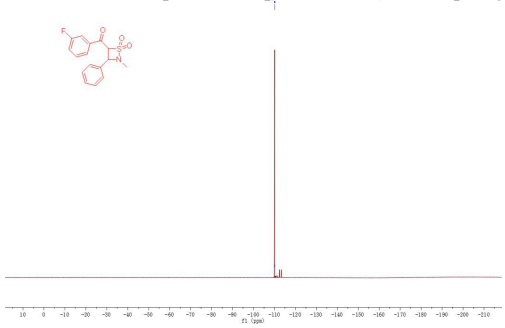


图 19 产物 3ac（3-氟苯基）的核磁共振氟谱

Figure 19 ^{19}F NMR spectrum of product 3ac (3-fluorophenyl)

https://doi.org/10.68070/v0rpse12

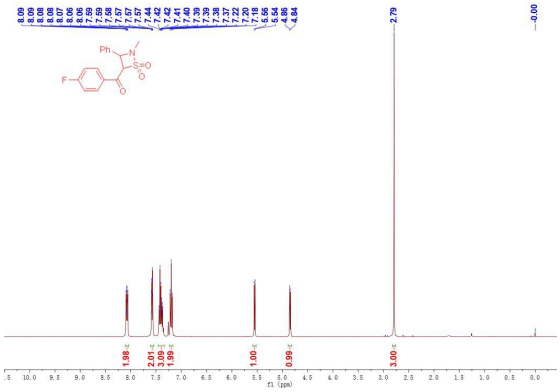


图 20 产物 3ad（4-氟苯基）的核磁共振氢谱

Figure 20 ^{1}H NMR spectrum of product 3ad (4-fluorophenyl)

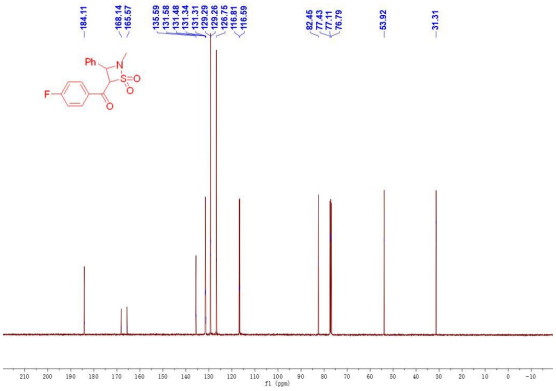


图 21 产物 3ad（4-氟苯基）的核磁共振碳谱

Figure 21 ^{13}C NMR spectrum of product 3ad (4-fluorophenyl)

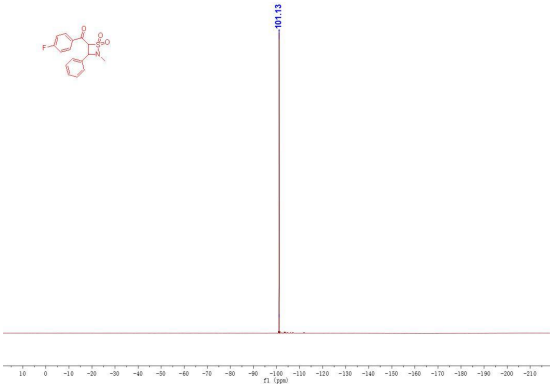


图 22 产物 3ad（4-氟苯基）的核磁共振氟谱

Figure 22 ^{19}F NMR spectrum of product 3ad (4-fluorophenyl)

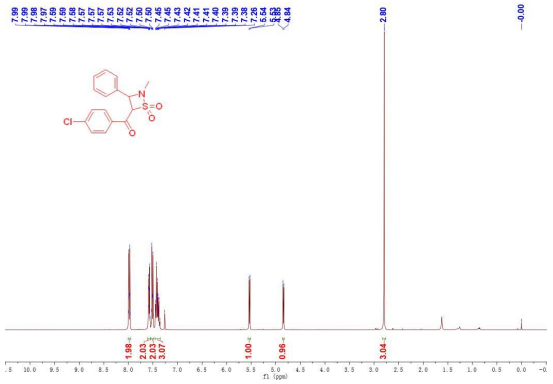


图 23 产物 3ae（4-氯苯基）的核磁共振氢谱

Figure 23 ^{1}H NMR spectrum of product 3ae (4-chlorophenyl)

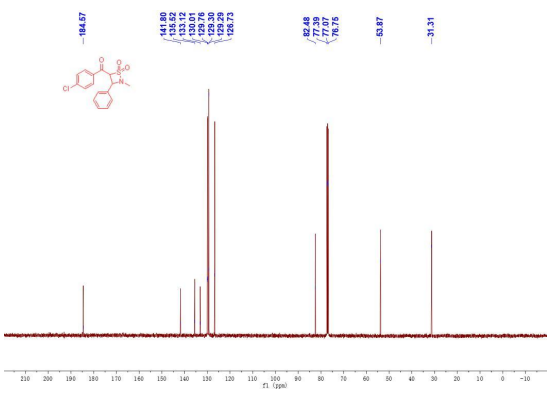


图 24 产物 3ae（4-氯苯基）的核磁共振碳谱

Figure 24 ^{13}C NMR spectrum of product 3ae (4-chlorophenyl)

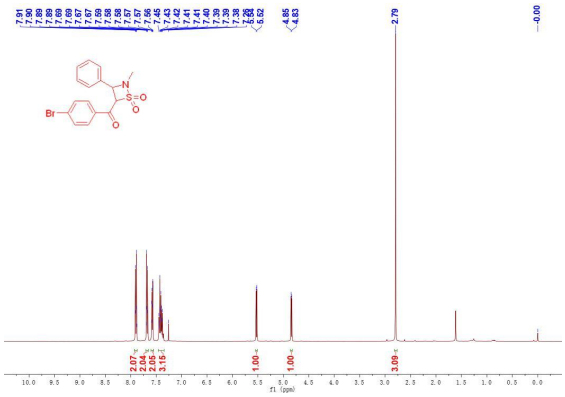


图 25 产物 3af（4-溴苯基）的核磁共振氢谱

Figure 25 ^{1}H NMR spectrum of product 3af (4-bromophenyl)

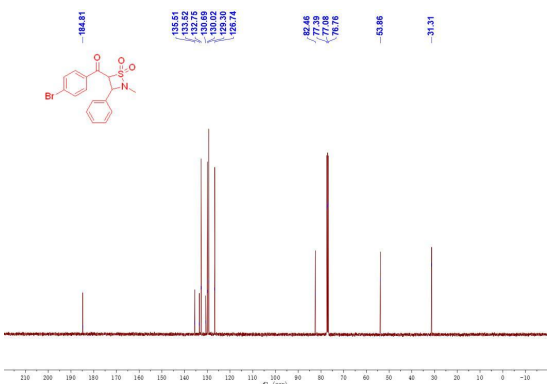


图 26 产物 3af（4-溴苯基）的核磁共振碳谱

Figure 26 ^{13}C NMR spectrum of product 3af (4-bromophenyl)

图 27 产物 3ah（4-甲基苯基）的核磁共振氢谱

Figure 27 ^{1}H NMR spectrum of product 3ah (4-methylphenyl)

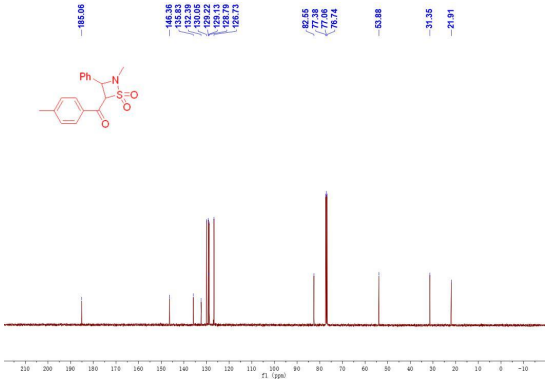


图 28 产物 3ah（4-甲基苯基）的核磁共振碳谱

Figure 28 ^{13}C NMR spectrum of product 3ah (4-methylphenyl)

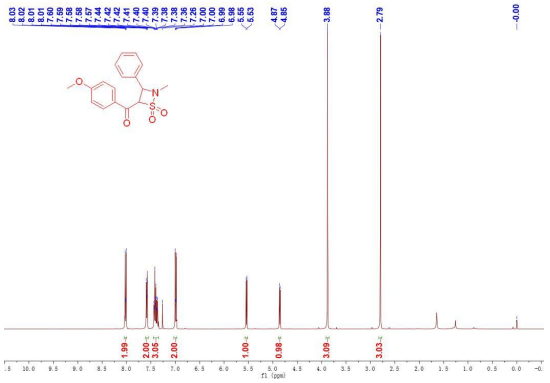


图 29 产物 3ai（4-甲氧基苯基）的核磁共振氢谱

Figure 29 ^{1}H NMR spectrum of product 3ai (4-methoxyphenyl)

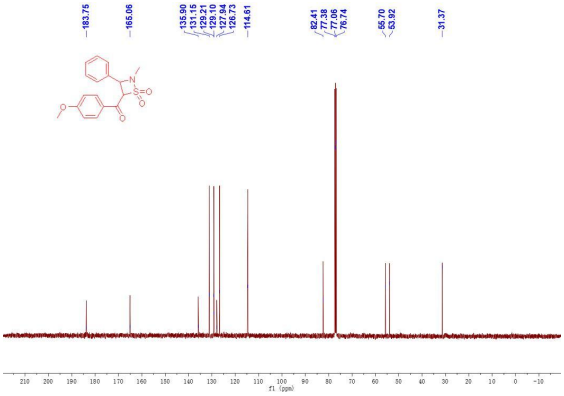


图 30 产物 3ai（4-甲氧基苯基）的核磁共振碳谱

Figure 30 ^{13}C NMR spectrum of product 3ai (4-methoxyphenyl)

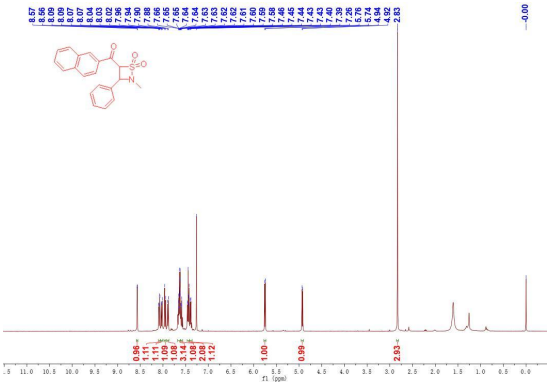


图 31 产物 3aj（萘-2-基）的核磁共振氢谱

Figure 31 ^{1}H NMR spectrum of product 3aj (naphthalen-2-yl)

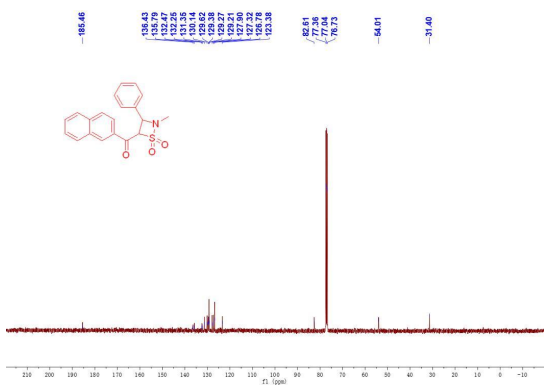


图 32 产物 3aj（萘-2-基）的核磁共振碳谱

Figure 32 ^{13}C NMR spectrum of product 3aj (naphthalen-2-yl)

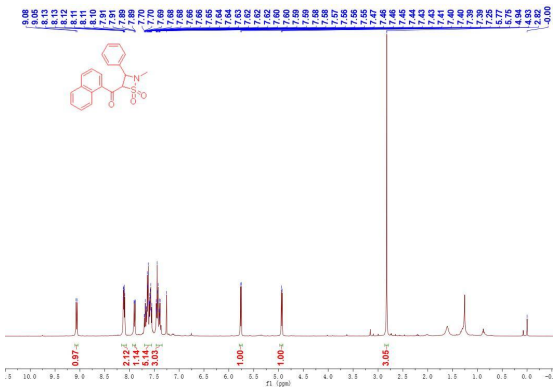


图 33 产物 3ak（萘-1-基）的核磁共振氢谱

Figure 33 ^{1}H NMR spectrum of product 3ak (naphthalen-1-yl)

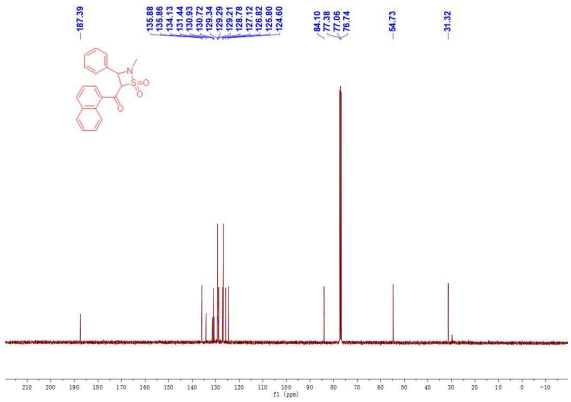


图 34 产物 3ak（萘-1-基）的核磁共振碳谱

Figure 34 ^13C NMR Spectrum of Product 3ak (Naphthalen-1-yl)

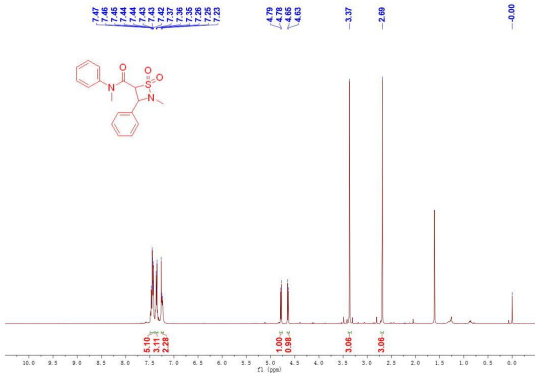


图 35 产物 3al 的核磁共振氢谱

Figure 35 ^1H NMR Spectrum of Product 3al

https://doi.org/10.68070/v0rpse12

3 讨论

3.1 可能的反应机理

结合含杂芳基 phenacyl sulfoxide 的热解研究以及近年来 α-酮基烯亚砜（α-keto sulfine）化学的报道，本反应的第一阶段可推测为芳甲酰基-1-甲基四氮唑亚砜 1 在加热条件下发生热消除，原位生成 α-酮基烯亚砜 I。Morita 等发现，含四氮唑等杂芳基的 phenacyl sulfoxide 热解时能够形成 sulfine，并可被共轭二烯捕获；后续研究进一步证明，含 1-甲基-1H-四氮唑的芳甲酰甲基亚砜可通过热解消除产生 α-酮基 sulfine，并参与多种加成或环化反应[17-20]。据此，本文体系中 1a 在 80 ℃下可视为烯亚砜的“储存型前体”，其热解过程伴随 α-C–H 键断裂及 S–四氮唑基键断裂，最终释放 1-甲基四氮唑并形成 ArCO–CH=S=O 型中间体 I。该解释与本实验无需另加强碱、金属催化剂或氧化剂即可发生后续成环的现象相吻合。

在第二阶段，硝酮 2 可作为典型 1,3-偶极体与 I 的 C=S 键发生区域选择性环加成。根据最终 β-磺内酰胺中 S–N–C–C 四元环的原子连接关系，本文提出如下工作假说：硝酮的 O–N–C 片段首先跨越烯亚砜的 C=S 键发生高度异步的 formal [3+2] 环加成，形成含 O–N–C–C–S 骨架的五元环中间体 II；随后经 N–O 键断裂、氧向硫中心转移以及分子内 S–N 成键，实现五元环向四元 β-磺内酰胺骨架的环缩。从原子守恒角度看，该模型能够解释产物中硫原子由单个 S=O 转化为 SO_2 单元：第二个氧原子可合理地来源于硝酮氧。需要强调的是，目前尚未直接观察到中间体 II，也未进行同位素示踪，因此该过程应作为“推测机理”而非已证实机理。经典亚胺/烯砜的 sulfa-Staudinger 成环通常被解释为逐步的磺酰化、去质子化和闭环过程[21]；而本文反应物为 S(IV) 烯亚砜与硝酮，不能简单等同于传统 sulfa-Staudinger 反应。后续可通过低温或原位核磁捕获中间体、使用 ^{18}O 标记硝酮以及 DFT 计算进一步验证氧转移和环缩路径。

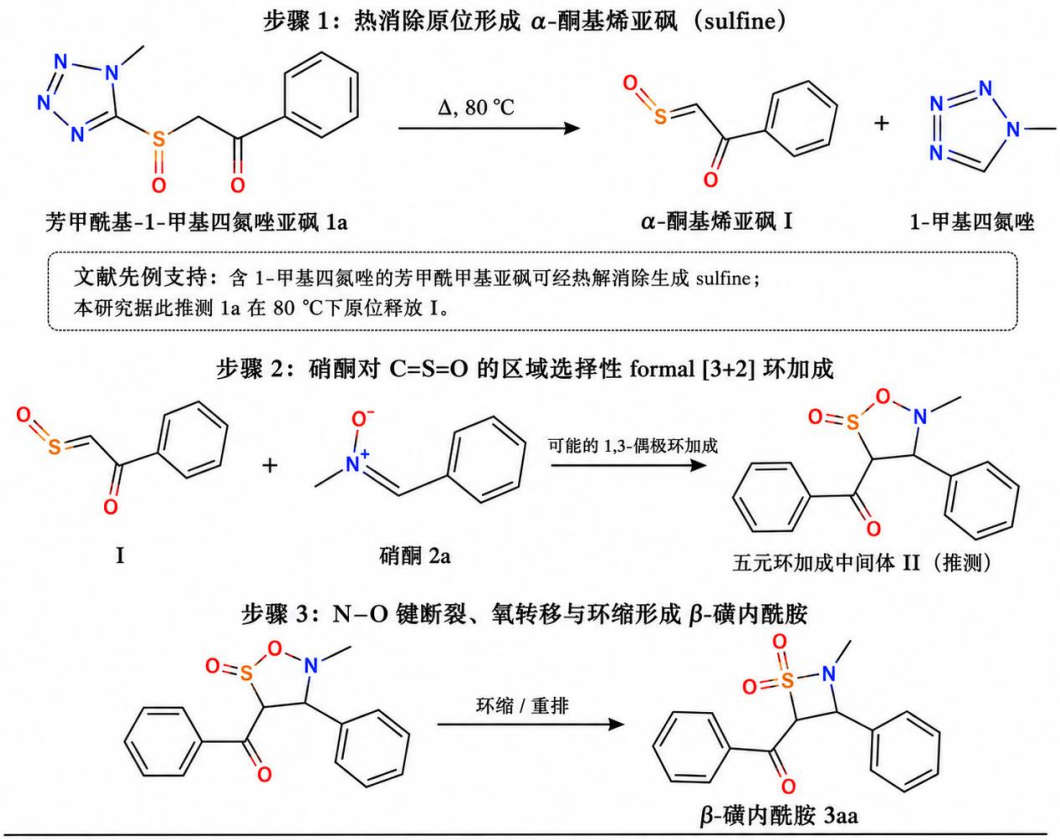


图 36 芳甲酰基-1-甲基四氮唑亚砜与硝酮生成β-磺内酰胺的推测反应机理

Figure 36. Proposed reaction mechanism for the formation of β-sultams from 1-methyl-1H-tetrazole-bearing aroyl sulfoxides and nitrones

3.2 底物取代基效应及与已有 β-磺内酰胺方法的比较

本文底物拓展表明，卤素、给电子基及萘基底物在当前条件下均可形成相应产物，说明该反应具有一定的电子与空间兼容性。但因缺少各底物逐一的分离收率、转化率和 dr 数据，目前只能确认“能够成环”，尚不能建立取代基电子效应或位阻效应与反应效率、非对映选择性之间的定量关系。因此，下文比较主要围绕反应条件、底物证据完整度、操作安全性及方法局限展开。

与已有方法相比，Rai 等报道的醛亚胺/磺酸[2+2]环加成可在温和条件下以 35%～93%的收率得到β-磺内酰胺，并表现出完全的 cis 非对映选择性[14]，其收率和立体选择性数据比本文当前底物矩阵更完整。经典 sulfa-Staudinger 体系的系统研究进一步表明，底物电子性质能够显著改变成环竞争路径：亚胺 C 端吸电子取代可促进关键两性离子中间体异构化而增加 trans 选择性，而给电子取代更有利于直接闭环形成 cis 产物；磺酰氯取代基的电子性质同样能够改变环化速率和顺/反比例[23-24]。这些结果说明“取代基效应”不仅应通过最终收率评价，还应同时考察非对映选择性。需要强调的是，本文反应经历的是原位α-酮基烯亚砜与硝酮的成环过程，并非传统亚胺/磺酰氯 sulfa-Staudinger 反应，因此上述规律只能作为对照，不能直接套用于本文体系。

从操作与安全性看，本方法的成环步骤不需要额外加入金属催化剂、强碱或专门的活化试剂，活泼的 α-酮基烯亚砜在反应体系内原位生成并即时被硝酮捕获，避免了对高活性中间体的分离和储存；与使用腐蚀性、吸湿性磺酰氯的经典路线相比，试剂体系相对简化[4-6,14]。同时也应客观看到，本方法仍需预先制备四氮唑亚砜前体，反应采用甲苯并在 80 ℃耐压管中加热，且产物需柱层析纯化，因此在规模化、安全性和绿色化方面尚有优化空间。综合而言，本方法现阶段的优势是“无需外加催化/活化体系、烯亚砜原位生成、可直接构建含酰基 β-磺内酰胺”，不足则是“代表性收率中等、需加热封管、硝酮底物范围及立体控制尚未系统展开”。这一比较能够更准确地界定本方法相对于已有路线的创新点与适用边界。

从底物广度来看，Chinthakindi 等的乙烯基磺酰氟路线能够由商业芳基/杂芳基硼酸构建多种前体并一锅转化为β-磺内酰胺[13]；2025 年报道的 silica gel 促进 SuFEx 方法则已在 26 种一级胺（包括药物和天然产物衍生底物）上验证，并总体获得高收率[22]。与这些成熟方法相比，本文当前底物数量和定量数据仍较有限，但其特色在于通过原位生成α-酮基烯亚砜，直接构建带有酰基取代的β-磺内酰胺，并且成环步骤无需外加金属催化剂、强碱或专门活化剂。后续最有价值的优化方向不是简单增加若干孤立底物，而是建立成套电子系列（如 p-OMe、p-Me、H、p-F、p-Cl、p-CF_3 、p-NO_2 ）和位阻系列（o-/m-/p-取代、1-/2-萘基），同步报告分离收率、转化率和 dr，并在数据量允许时尝试 Hammett 相关分析，从而把目前的“定性兼容性”提升为可量化的结构-反应性关系。

4 结论

（1）建立了以芳甲酰基-1-甲基四氮唑亚砜为烯亚砜前体、与硝酮反应制备β-磺内酰胺的新型合成路线。

（2）反应在甲苯中于 80 ℃进行 4 h，经柱层析分离可获得多种β-磺内酰胺衍生物，代表性产率约为 55%。

（3）结合文献先例，推测芳甲酰基-1-甲基四氮唑亚砜热消除生成α-酮基烯亚砜，随后与硝酮成环并经氧转移/环缩形成β-磺内酰胺。F、Cl、Br、CH_3 、OCH_3 及萘基底物均可生成相应产物，显示一定的电子与空间兼容性；但缺少逐一分离收率和 dr 数据，尚不能建立定量取代基效应。该方法的成环步骤无需额外金属催化剂、强碱或专门活化剂，但代表性收率约 55%、需 80 ℃封管加热，底物广度与立体选择性仍需进一步完善。

参考文献

[1] Microbia, Inc. Diphenylheterocycle cholesterol absorption inhibitors: WO 2008/039829 A2[P]. 2008-04-03.

[2] Novartis AG. Rapamycin derivatives: WO 2019/064182 A1[P]. 2019-04-04.

[3] F. Hoffmann-La Roche AG, Hoffmann-La Roche Inc. 6,7-Dihydro-4H-pyrazolo[1,5-a]pyrazine and 6,7-dihydro-4H-triazolo[1,5-a]pyrazine compounds for the treatment of infectious diseases: WO 2018/011163 A1[P]. 2018-01-18.

[4] Zajac M, Peters R. Catalytic asymmetric synthesis of β-sultams as precursors for taurine derivatives[J]. Chemistry - A European Journal, 2009, 15(33): 8204-8222.

[5] Zajac M, Peters R. Catalytic asymmetric formation of β-sultams[J]. Organic Letters, 2007, 9(10): 2007-2010.

[6] Iwama T, Takagi A, Kataoka T. Stereospecific C-N bond cleavage of 4-silylated 1,2-thiazetidine 1,1-dioxides with $EtAlCl_2$ or $AlCl_3$: Formation of (E)-vinylsulfonamides[J]. Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1998, 46(5): 757-766.

[7] Baldoli C, Del Buttero P, Perdicchia D, et al. Stereoselective synthesis of β-sultams using chiral tricarbonyl(η^6-arene)chromium(0) complexes[J]. Tetrahedron, 1999, 55(49): 14089-14096.

https://doi.org/10.68070/v0rpse12

[8] Thompson M E. α,N-Alkanesulfonamide dianions: Formation and chemoselective C-alkylation[J]. The Journal of Organic Chemistry, 1984, 49(10): 1700-1703.

[9] Barton W R, Paquette L A. Generic synthesis of β-sultams via domino alkylation of bromomethanesulfonamides[J]. Canadian Journal of Chemistry, 2004, 82(2): 113-119.

[10] Enders D, Wallert S. Efficient asymmetric synthesis of 3-substituted β-sultams[J]. Tetrahedron Letters, 2002, 43(29): 5109-5111.

[11] Leit S M, Paquette L A. Intramolecular cyclization of radicals generated from α-halomethylsulfonamides[J]. The Journal of Organic Chemistry, 1999, 64(25): 9225-9229.

[12] Otto H H, Schwenkkraus P. β-Sultams II: Synthesis of tri-, tetra- and pentamethylene-1,2-thiazetidine 1,1-dioxides[J]. Tetrahedron Letters, 1982, 23(51): 5389-5390.

[13] Chinthakindi P K, Govender K B, Kumar A S, et al. A synthesis of “dual warhead” β-aryl ethenesulfonyl fluorides and one-pot reaction to β-sultams[J]. Organic Letters, 2017, 19(3): 480-483.

[14] Rai A, Rai V K, Singh A K, et al. [2+2] Annulation of aldimines with sulfonic acids: A novel one-pot cis-selective route to β-sultams[J]. European Journal of Organic Chemistry, 2011, 2011(23): 4302-4306.

[15] Zarei M, Jarrahpour A. A simple and one-pot synthesis of β-sultams by using the Vilsmeier reagent[J]. Journal of Heterocyclic Chemistry, 2013, 50(2): 438-441.

[16] Zarei M. Phosphonitrilic chloride as an efficient reagent for the synthesis of β-sultams[J]. Tetrahedron Letters, 2013, 54(9): 1100-1102.

[17] Morita H, Takeda M, Yoshimura T, et al. Novel type elimination reactions of sulfoxides bearing several heteroaromatics: Trapping of sulfines with 2,3-dimethyl-1,3-butadiene[J]. The Journal of Organic Chemistry, 1999, 64(18): 6730-6737.

[18] Dong J, Chen Y W, Huang X C. Facile synthesis of quinoxaline-2-thiol and quinoxaline from α-oxosulfines and o-arylenediamines[J]. Synthesis, 2022, 54(11): 2616-2628.

[19] Dong J, Chang W, Chen Y W, et al. Regiospecific formal [3+2] annulations of α-keto sulfines and N-substituted thioureas[J]. Advanced Synthesis & Catalysis, 2023, 365(11): 1777-1781.

[20] Dong J, Zhang T J, Chen Y W, et al. A tandem regiospecific [3+2] annulation/ring cleavage reaction for the synthesis of β-ketoenamides[J]. The Journal of Organic Chemistry, 2024, 89(4): 2800-2806.

[21] Yang Z H, Xu J X. Insights into the β-sultam ring formation in the sulfa-Staudinger cycloadditions[J]. The Journal of Organic Chemistry, 2014, 79(21): 10703-10708.

[22] Qin X S, Wang M L, Hou J M, et al. Base-free SuFEx reaction promoted by silica gel for the synthesis of β-sultams[J]. Organic Letters, 2025, 27(7): 1596-1601.

[23] Yang Z H, Chen N, Xu J X. Substituent-controlled annuloselectivity and stereoselectivity in the sulfa-Staudinger cycloadditions[J]. The Journal of Organic Chemistry, 2015, 80(7): 3611-3620.

[24] Yang Z H, Xu J X. Substituent effect on the diastereoselectivity in the sulfa-Staudinger cycloaddition[J]. Tetrahedron, 2015, 71(19): 2844-2852.

Study on a Novel Synthetic Method for β-Sultams

SI Yu[1,2]
1.Zhongdida New Materials Research Institute (Jiangsu) Co., Ltd., Xuzhou Jiangsu; 2. Yancheng Teachers University, Yancheng Jiangsu

Abstract: This study aimed to establish a mild and convenient synthetic method for β-sultams and to investigate the effects of substrate substituents. Aroyl-1-methyltetrazolyl sulfoxide was used as an alkene-sulfoxide precursor and reacted with a nitrone in toluene at 80 ℃ for 4 h. The products were isolated by column chromatography and characterized by ^{1}H, ^{13}C and ^{19}F NMR spectroscopy. A series of β-sultam derivatives was obtained, and the representative yield was approximately 55%. Aromatic substrates bearing different substituents participated in the reaction. The route features mild conditions and convenient operation and is suitable for β-sultam synthesis and substrate expansion; however, the electronic and steric effects of substituents require further systematic investigation.
Keywords: β-sultam; aroyl-1-methyltetrazolyl sulfoxide; nitrone

https://doi.org/10.68070/v0rpse12