

次磺酰胺氧化磺胺化合成亚磺脒 ——推荐一个大学有机化学综合实验

王芬, 杨棋, 叶倩菲, 肖纪超*

陕西师范大学化学化工学院, 西安 710119

摘要: 本文报道了一种无过渡金属参与的次磺酰胺氧化磺胺化, 实现磺酰胺-亚磺脒分子的高效快速合成。非常适合作为高年级本科生综合实验教学, 整个实验流程涵盖底物与产物的制备、反应进程监测与分离纯化、产物结构表征等。不仅可以系统提升有机合成与结构解析等核心实验技能; 更通过引入原创性研究成果, 激发学生科研探索兴趣, 强化实践能力与创新意识, 为复合型人才的成长奠定基础。该实验已经在本科生实验教学中进行了验证。

关键词: 亚磺脒; 磺亚胺; 磺酰胺; 教学综合实验

中图分类号: G64; O6

Synthesis of Sulfinamidines via the Oxidative Sulfonamination of Sulfenamides: A Recommended Comprehensive Organic Chemistry Experiment

Fen Wang, Qi Yang, Qianfei Ye, Jichao Xiao *

School of Chemistry & Chemical Engineering, Shaanxi Normal University, Xi'an 710119, China.

Abstract: This study presents a transition-metal-free, hypervalent iodine-mediated oxidative sulfonamidation of sulfenamides for the efficient and rapid synthesis of sulfinamidines. Designed as an advanced undergraduate laboratory experiment, this comprehensive protocol encompasses substrate preparation, reaction monitoring, product purification, and structural characterization. The experiment systematically enhances students' core competencies in organic synthesis and structural analysis while stimulating scientific curiosity through exposure to original research. By integrating innovative findings with practical training, it effectively cultivates students' experimental skills, innovative thinking, and research capabilities, providing solid foundation for developing interdisciplinary talents. The pedagogical value of this experiment has been successfully validated in undergraduate teaching laboratories.

Key Words: Sulfinamidine; Sulfilimine; Sulfamide; Comprehensive teaching experiment

双一流高校建设的核心要义在于构建世界一流专业体系与创新人才培养范式, 这既是高等教育内涵式发展的必然要求, 更是服务国家战略需求的关键支撑^[1]。当前中国经济正经历从规模扩张向质量提升的历史性转变, 二十届三中全会提出的“健全新质生产力发展体制机制”战略部署, 实质上构建了以原始创新为驱动的经济发展新范式^[2]。在此背景下, 化学作为连接微观与宏观世界的枢纽学科, 其学科交叉属性正催生出纳米材料、智能传感、绿色能源等前沿领域, 成为培育新质生产力的重要知识引擎。张树永、朱亚先等学者^[3,4]在解读教育部高等学校化学类专业教学指导委员会制

收稿: 2025-06-13; 录用: 2025-09-02; 网络发表: 2025-10-23

*通讯作者, Email: jichaoxiao@snnu.edu.cn

基金资助: 国家自然科学基金(22301171); 陕西师范大学基本科研业务费(GK202304038)

定的《化学类专业本科教学质量国家标准》时强调，面对“化学新方法、新工艺迅猛发展，新理念与新突破持续涌现”的行业态势，实验教学内容设计应突出前瞻性与创新性。他们建议将有前沿性、突破性的科研成果有机融入本科实验教学体系，有效提升实验教学的新颖性、应用价值和探索趣味，培养学生的创新实践能力。

硫手性化合物的合成与应用研究自1932年百浪多息作为首个抗菌磺胺药物问世以来，始终是有机化学与药物化学交叉领域的前沿方向。这类化合物通过硫原子立体化学的精准调控，在药物分子设计中展现出独特优势——全球年销售额前200名的小分子药物中，28%含有硫原子^[5]，其中埃索美拉唑等质子泵抑制剂更成为重大疾病治疗的里程碑药物。当前研究焦点已从传统的六价硫手性分子(如砜、磺胺)转向更具挑战性的四价硫氮杂环体系^[6,7]，特别是亚磺脒及其磺酰胺双氮杂类似物的构建。

亚磺脒类化合物因其独特的四价硫氮双键(S=N)与硫氮单键(S-N)杂合结构，在药物分子设计中展现出重要价值。碱性氮原子的引入显著影响其理化性质和药理学参数，而通过硫原子进一步引入磺酰胺基团构建的磺酰胺-亚磺脒双氮杂类似物，可产生多维度的构效调控空间，为创新药物开发提供新策略。传统合成路径多依赖硫二亚胺前体，通过Diels-Alder反应^[8]或格氏试剂亲核加成^[9]实现，但存在底物适用性窄、官能团耐受性差等瓶颈。近年来，次磺酰胺的S-NH键特殊亲核性引发研究热潮。研究者成功开发了次磺酰胺的亚胺化^[10-12]及氧化胺化^[13,14]等新型合成策略，显著拓展了亚磺脒的构建途径。然而，现有方法仍面临过渡金属残留、多步反应流程复杂等挑战，因此开发无过渡金属参与的、快速绿色合成磺酰胺-亚磺脒分子结构仍非常重要，是一个未解决的挑战。

本综合实验设计基于团队在无过渡金属催化硫/氮杂键构建领域的突破性进展，创新性地开发了高价碘介导的次磺酰胺氧化磺胺化合成磺酰胺-亚磺脒分子。该实验设计体现了绿色化学理念与可持续发展思想，具有环境友好、操作条件温和及创新性突出等多重优势。实验内容既涵盖了基础实验技能的系统训练，又融入了学科前沿知识，能够有效促进学生实践能力、创新思维与科学素养的协同提升。通过将理论知识与实际操作相结合，该实验不仅强化了学生的实验操作技巧和数据分析能力，还培养了其环保意识与科学探索精神。此外，实验设计新颖独特，紧密跟踪学科发展动态，能够激发学生对科学研究的热情与创新潜能，是一门兼具教学实用性与学术前瞻性的高校综合实验，非常适合作为创新人才培养的教学实践环节，对构建新质生产力发展所需的创新型人才储备体系具有重要意义。

1 实验目的

- (1) 掌握亲核取代、氧化磺胺化的基本原理；
- (2) 掌握无水无氧操作规范(Schlenk技术作)，实现空气敏感化合物的安全转移；
- (3) 掌握薄层色谱(TLC)监测跟踪反应和硅胶柱层析分离产物，学习使用核磁共振波谱仪(NMR)和高分辨色谱仪(HRMS)表征产物。

2 实验原理

本实验使用次磺酰胺**1**和苯磺酰胺**2**为反应原料，碘苯二乙酸(PhI(OAc)₂)做氧化剂，乙腈为反应溶剂，在室温下反应1 h。反应方程式如图1所示。

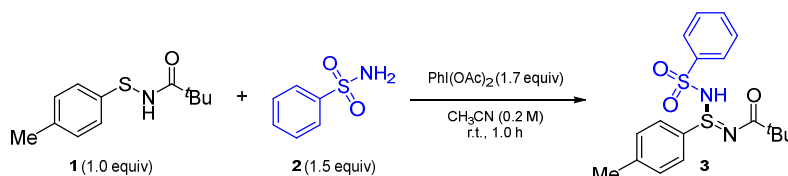


图1 氧化磺胺化合成磺酰胺-亚磺脒

具体反应机理如图2所示：首先次磺酰胺1和碘苯二乙酸(PhI(OAc)₂)发生加成反应生成中间体Int-1，随后该中间体和苯磺酰胺2发生配体交换得到中间体Int-2，经还原消除生成目标产物磺酰胺-亚磺脒3。

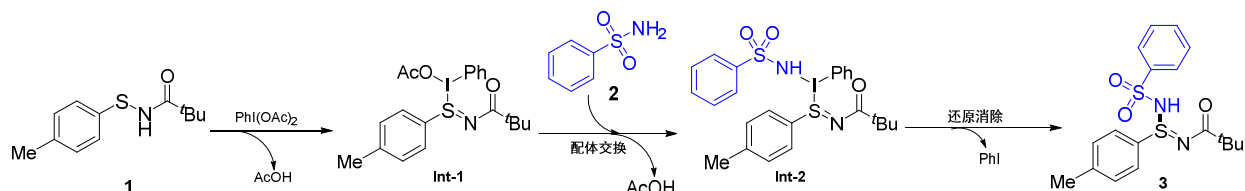


图2 反应机理

3 试剂和仪器

试剂和材料见表1。

表1 实验试剂

药品名称	纯度	价格	生产厂家
苯磺酰胺	98%	27元/100 g	上海阿达玛斯试剂
碘苯二乙酸	98%	98元/100 g	上海阿达玛斯试剂
4-甲基苯磺酚	98%	148元/100 g	上海阿达玛斯试剂
2,2-二甲基丙酰胺	97%	132元/100 g	安徽安耐吉化学
N-氯代丁二酰亚胺	98%	19元/100 g	安徽安耐吉化学
三乙胺	Water ≤ 50 ppm (by K.F.), 99.5%	38元/100 mL	上海阿达玛斯试剂
氯化钠	60% dispersion in mineral oil	35元/100 g	安徽安耐吉化学
无水硫酸钠	特优级	78元/100 g	上海泰坦科技
乙腈	99.5%	60元/500 mL	上海阿达玛斯试剂
二氯甲烷	精馏级	290元/4 L	上海泰坦科技
四氢呋喃	Water ≤ 50 ppm (by K.F.), 99.5%	450元/4 L	上海阿达玛斯试剂
石油醚	精馏级(60-90 °C)	180元/4 L	上海泰坦科技
乙酸乙酯	精馏级	190元/4 L	上海泰坦科技

实验仪器见表2。

表2 实验仪器

仪器	生产厂家	型号
电子天平	瑞士梅特勒-托利多	ME PL-E
磁力搅拌器	德国Heidolph (Heidolph)	MR Hei-Tec
旋转蒸发器	德国Heidolph	Hei-VAP Expert
恒压滴液漏斗	重庆欣维尔仪器	F621960
核磁共振波谱仪	美国布鲁克	Bruker Ascxbd 600
高分辨质谱仪	美国Thermo Scientific	LTQ Orbitrap Discovery spectrometer
显微熔点仪	上海测维光电技术	测维X-4

4 实验步骤

4.1 制备底物次磺酰胺1

如图3所示, 向50 mL圆底烧瓶中依次加入4-甲基苯硫酚S1 (620 mg, 5.0 mmol, 1.0 equiv)、20 mL二氯甲烷(DCM)和*N*-氯代丁二酰亚胺S2 (665 mg, 5.0 mmol, 1.0 equiv), 室温下搅拌1 h。将三乙胺(1.1 mL, 7.5 mmol, 1.5 equiv)溶于5 mL DCM中, 然后缓慢滴加入上述反应体系(橙红色溶液变为黄色, 并伴有白色烟雾产生), 30 min滴加完毕, 将反应加热到40 °C搅拌, 薄层色谱(TLC)监测跟踪反应($V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=3:1$), 大约4 h反应完毕。降至室温, 用水淬灭, DCM萃取3次, 合并下层有机相, 用饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后得到S3, 直接进行下一步。

向50 mL圆底烧瓶中加入氢氧化钠(500 mg, 7.5 mmol, 2.5 equiv)和搅拌子, 安装恒压滴液漏斗, 随后双排管抽换气3次, 氮气保护下加入15 mL干燥四氢呋喃(THF), 移至0 °C冰水浴中反应。将2,2-二甲基丙酰胺S4 (505 mg, 5.0 mmol, 1.0 equiv)溶于5 mL THF中, 然后加入到上述反应体系中, 移至室温搅拌30 min。随后将上一步得到的S3溶于10 mL THF后, 转移至恒压滴液漏斗中, 缓慢滴入上述反应体系中(灰色悬浮液缓慢变为粉红色悬浮液, 有气泡产生), 滴加完毕后继续室温搅拌, 薄层色谱(TLC)监测跟踪反应($V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=5:1$), 大约1 h反应完毕。用水淬灭, 乙酸乙酯(EA)萃取3次, 合并上层有机相, 用饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩除去溶剂, 将粗产品通过柱色谱法纯化(梯度洗脱剂为 $V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=8:1-4:1$), 得白色固体产物次磺酰胺1 (847 mg, 两步总收率76%)。

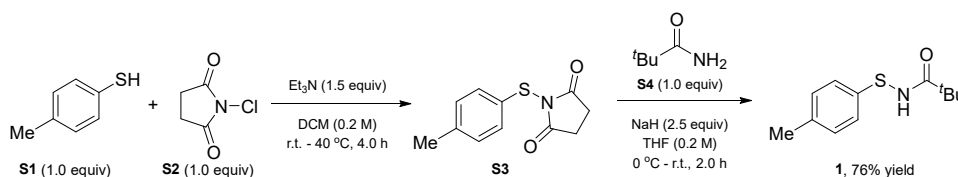


图3 次磺酰胺原料1的合成路线

4.2 氧化磺胺化合成磺酰胺-亚磺脒3

如图4所示, 向50 mL圆底烧瓶中依次加入次磺酰胺1 (446 mg, 2.0 mmol, 1.0 equiv)、10 mL乙腈、搅拌子、碘苯二乙酸(1.0 g, 3.4 mmol, 1.7 equiv)和苯磺酰胺(471 mg, 3.0 mmol, 1.5 equiv), 氮气保护下室温搅拌, 薄层色谱(TLC)监测跟踪反应($V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=2:1$), 大约1 h反应完毕。用水淬灭, EA萃取3次, 合并上层有机相, 用饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩除去溶剂, 将粗产品通过柱色谱法纯化(梯度洗脱剂为 $V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=4:1-1:1$), 得到白色固体产物磺酰胺-亚磺脒3 (567 mg, 收率75%)。

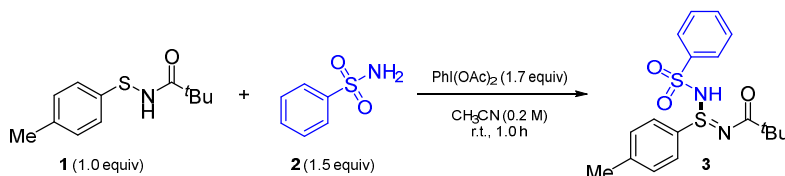


图4 磺酰胺-亚磺脒3的合成

5 结果讨论

5.1 反应过程与薄层色谱TLC分析

反应过程: 反应液始终为淡黄色(图5), 反应前后没有明显的颜色变化, 目标产物是白色固体(图6)。经过两次平行实验, 产物平均质量为567 mg, 平均收率为75%。

TLC分析：反应完后TLC结果如图7所示($V_{\text{石油醚}} : V_{\text{乙酸乙酯}} = 2 : 1$)，计算出 R_f 值为0.1。

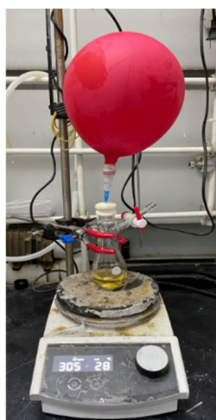


图5 反应装置图



图6 产物3

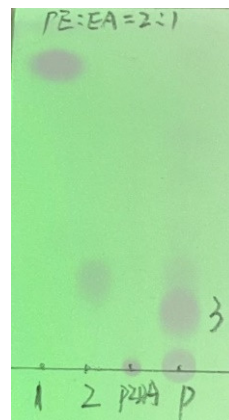


图7 TLC

5.2 产物表征

5.2.1 熔点测定

使用显微熔点仪将纯化后的磺酰胺-亚磺脒**3**进行熔点测定，熔程为156–158 °C。

5.2.2 产物的核磁共振分析

目标产物**3**的核磁数据如下： ^1H NMR (600 MHz, Chloroform- d) δ 7.89–7.85 (m, 2H), 7.66–7.62 (m, 2H), 7.49–7.46 (m, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.4, 6.9$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.12 (s, 9H); ^{13}C NMR (151 MHz, Chloroform- d) δ 176.9, 142.6, 142.3, 132.0, 130.8, 129.5, 127.7, 127.3, 125.5, 38.9, 25.8, 20.4。 ^1H NMR谱图如图8所示， ^{13}C NMR谱图如图9所示。

5.2.3 高分辨质谱测定

目标产物**3**的高分辨数据如图10所示。HRMS (ESI): m/z : calculated for $[\text{M}+\text{Na}]^+$: $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2\text{Na}^+$: 401.0964, found: 401.0971。

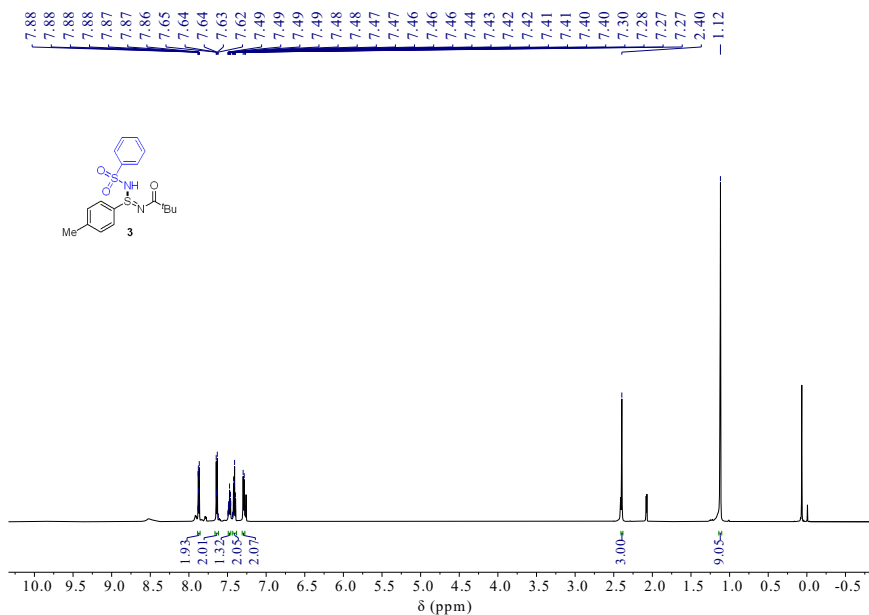


图8 磺酰胺-亚磺脒**3**的核磁共振氢谱

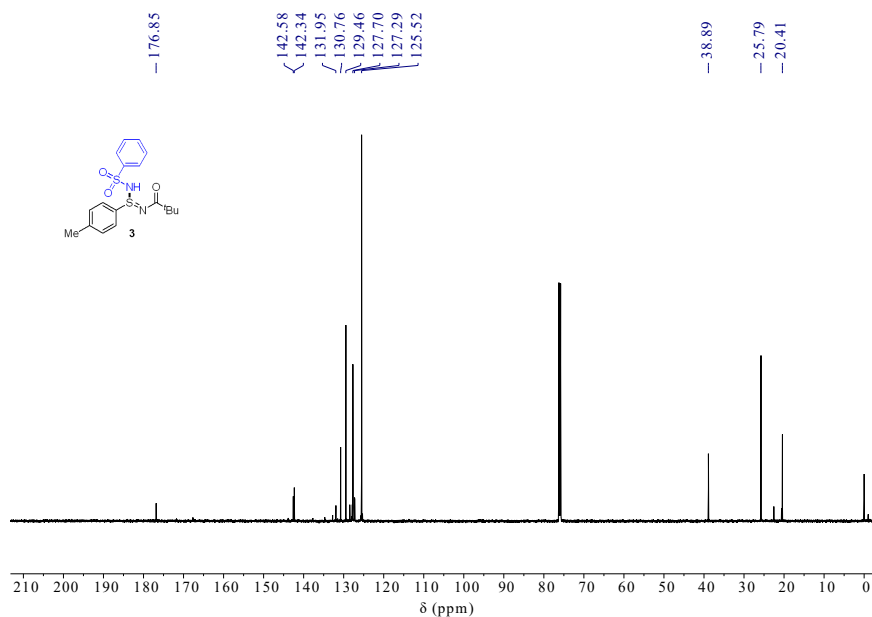


图9 磺酰胺-亚磺脒3的核磁共振碳谱

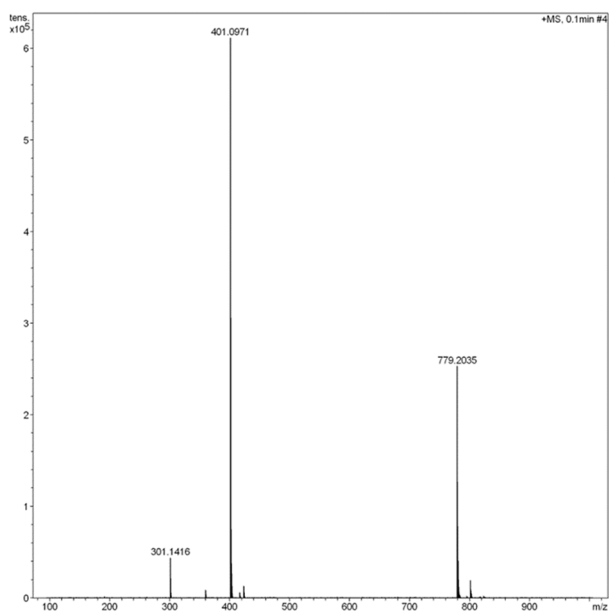


图10 磺酰胺-亚磺脒3的高分辨质谱

6 教学实验安排

在本综合实验的底物制备环节中，原反应时间较长这一问题在实际教学中可通过优化教学流程予以解决。具体改进方案包含两方面：其一，针对反应耗时较长的特点，可预先录制完整的实验操作视频供学生课前系统观看预习，学生进入实验室后直接搭建反应装置启动反应；在反应进行过程中，教师同步开展实验原理的详细讲解，同时可根据实际反应进度适当缩短反应时间(需注意此操作可能导致收率略有下降)。其二，更为高效的优化策略是由教师提前批量完成关键原料S3的制备工作。需特别说明的是，本实验的核心教学目标并非单纯追求产物收率，而是通过实践操作使学生接触最新科学研究前沿动态，并系统掌握无水无氧操作流程、薄层色谱(TLC)与柱层析分离技术、核磁共振

(NMR)及高分辨(HRMS)表征等关键实验技能——上述核心能力的训练目标均贯穿于S3-1中间体合成及后续次磺酰胺1的氧化磺胺化制备目标产物3的关键步骤中。因此,通过教师提前规模化制备S3,可有效节省学生实验操作时间,确保教学重点聚焦于核心技能的训练与前沿知识的理解。

改进后的总时长设定9学时,2名学生为一组,分三个阶段完成,具体教学安排如下:

第一阶段(4学时):完成底物S3到次磺酰胺1的制备。需教师提前批量制备S3并录制全程操作视频供课前学习。学生需提前调研文献、梳理反应路径并理解设计逻辑;课上重点掌握无水无氧操作流程,初步建立反应监测与产物分离纯化能力。

第二阶段(4学时):开展氧化磺胺化合成磺酰胺-亚磺脒3。在此过程中,重点掌握实验原理及熟练巩固TLC实时监测反应、萃取、干燥、过滤、柱层析等操作,完成产率计算。

第三阶段(1学时):完成产物3的表征,学习熔点测定、核磁共振波谱仪和高分辨质谱的基本操作,并复习上述仪器的基本原理。整理实验数据,完成思考题并撰写实验报告。

7 实验的组织实施

由课程主讲教师提前在实验室完成关键原料S3的制备工作后,陕西师范大学化学化工学院化学2201班20名学生被有序组织参与本次综合实验教学活动中。实验教学历时两天:第一天开展次磺酰胺1的合成制备,第二天完成磺酰胺-亚磺脒3的制备及表征。实验数据显示,S3-1反应步骤的产率在72%–80%之间,次磺酰胺1-产物3反应步骤的产率在70%–77%之间,产率均与实验结果吻合,充分验证了该综合实验方案的高度可重复性(表3)。

本次实验教学获得参与学生的一致好评。学生普遍反馈,实验内容设计新颖、操作流程规范简洁、重复性表现优异,能够系统强化有机实验操作技能,同时实践掌握了多种产物鉴定手段。值得强调的是,实验高度模拟实际科研过程,通过实践有效接触学科前沿动态,促进新知识整合吸收,对综合素质与创新能力的培养具有显著推动作用。

表3 10组综合实验数据

组号	化合物1的产率	化合物3的产率	组号	化合物1的产率	化合物3的产率
1	77%	75%	6	74%	75%
2	78%	75%	7	78%	76%
3	75%	75%	8	72%	71%
4	72%	70%	9	77%	74%
5	80%	77%	10	79%	75%

8 课后思考题

(1) S3-1中间体合成步骤中为什么要进行无水无氧操作,无水无氧操作中需要注意的事项有哪些?

(2) TLC监测反应时,产物和两种原料的 R_f 值不一样的原理是什么?

(3) 柱层析洗脱剂的比例如何确定?

(4) 核磁共振波谱和高分辨质谱测试的注意事项?

9 结语

磺亚胺结构作为一类重要的含硫官能团,广泛存在于活性天然产物、药物分子及功能材料中,近年来已成为化学领域的研究热点。基于此,本综合实验以课题组最新科研成果为依托,创新性地设计了一种无过渡金属参与、高效合成磺亚胺衍生物(磺酰胺-亚磺脒类化合物)的方法,并将其转化

为本科生综合实验教学内容。该实验不仅引领学生追踪含硫功能分子高效绿色合成的前沿动态，还可以系统掌握无水无氧操作规范(Schlenk技术)及空气敏感化合物的安全转移技能；同时通过TLC监测反应进程、萃取、干燥、过滤、柱层析等基础有机操作的实践，强化学生对经典有机实验技术的掌握；此外，实验还涵盖熔点测定、核磁共振波谱(NMR)及高分辨质谱(HRMS)等现代分析手段的应用，全面提升学生的实验操作能力与结构解析水平，为其后续在相关领域的深造奠定坚实基础。通过开展这一创新性综合实验，可有效促进学生实践能力、创新思维与科学素养的协同发展，激发其对科学研究的热情与创新潜能，为培养具有开拓精神的复合型创新人才提供有力支撑。

参 考 文 献

- [1] 稳中求进, 锐意创新 深入推动“双一流”高质量发展. [2025-10-22].
http://www.moe.gov.cn/jyb_xwfb/moe_2082/2022/2022_zl04/202202/t20220214_599086.html
- [2] 何立峰: 健全因地制宜发展新质生产力体制机制. [2025-10-22]. https://www.gov.cn/yaowen/liebiao/202407/content_6965136.htm
- [3] 张树永, 朱亚先, 张剑荣. *大学化学*, **2018**, *33* (10), 1.
- [4] 张树永, 朱亚先. *中国大学教学*, **2018**, No. 7, 55.
- [5] McGrath, N. A.; Brichacek, M.; Njardarson, J. T. *J. Chem. Educ.* **2010**, *87* (12), 1348.
- [6] Vanacore, R.; Ham, A. J. L.; Voehler, M.; Sanders, C. R.; Conrads, T. P.; Veenstra, T. D.; Sharpless, K. B.; Dawson, P. E.; Hudson, B. G. *Science* **2009**, *325*, 1230.
- [7] Greenwood, N. S.; Champlin, A. T.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144* (39), 17808.
- [8] Natsugari, H.; Whittle, R. R.; Weinreb, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106* (25), 7867.
- [9] Bao, H.; Bayeh, L.; Tambar, U. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1664.
- [10] Andresini, M.; Spennacchio, M.; Romanazzi, G.; Ciriaco, F.; Clarkson, G.; Degennaro, L.; Luisi, R. *Org. Lett.* **2020**, *22* (18), 7129.
- [11] Huang, G.; Ye, J.; Bashir, M.; Chen, Y.; Chen, W.; Lu, X. *J. Org. Chem.* **2023**, *88* (16), 11728.
- [12] Fimm, M.; Saito, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2024**, *63*, e202408380.
- [13] Yang, G.-f.; Huang, H.-s.; Nie, X.-k.; Zhang, S.-q.; Cui, X.; Tang, Z.; Li, G.-x. *J. Org. Chem.* **2023**, *88* (7), 4581.
- [14] Zhang, Z.; Yuan, Y.; Peng, H.; Han, Y.; Zhang, J.; Yang, J. *J. Org. Chem.* **2024**, *89* (23), 17609.