(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0033367
(43) 공개일자 2021년03월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 295/26 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 295/26 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-0115018
(22) 출원일자 2019년09월18일
심사청구일자 2019년09월18일

(71) 출원인
인천대학교 산학협력단
인천광역시 연수구 아카데미로 119 (송도동)
(72) 발명자
김진호
인천광역시 연수구 경원대로119번길 21, 107동 904호
(74) 대리인
차준용

전체 청구항 수 : 총 7 항

(54) 발명의 명칭 **구리 촉매를 이용한 술폰아미드의 유산소 산화적 합성방법**

(57) 요 약

본 발명은 구리 촉매를 이용한 술폰아미드의 유산소 산화적 합성방법으로, 구체적으로는 산소(O_2)가 공급되는 조건에서, 1차 또는 2차 아민과 술포닐 히드라지드(sulfonyl hydrazide)을 용매상에서 구리 촉매와 함께 반응시키는 단계를 포함하는 술폰아미드(sulfonamide)의 유산소 산화적 합성방법에 관한 것이다. 본 발명의 산화 커플링은 2차 아민, 1차 아민 및 아민 히드로클로라이드 염을 포함하는 아민에서 광범위한 기질 범위를 나타냈다. 이전에 보고된 혐기성 시스템에서 비반응성인 지방족 술포닐 히드라지드가 본 발명의 호기성 산화 커플링에 사용될 수 있다는 것이 주목할 만하다. 본 발명의 산화 커플링은 큰 규모에서 더욱 효과적이었다.

명 세 서

청구범위

청구항 1

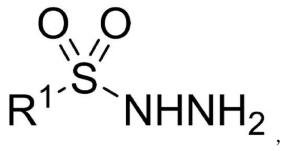
산소(O_2)가 공급되는 조건에서, 1차 또는 2차 아민과 술포닐 히드라지드(sulfonyl hydrazide)를 용매상에서 구리 촉매와 함께 반응시키는 단계를 포함하는 술폰아미드(sulfonamide)의 유산소 산화적 합성방법.

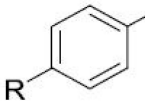
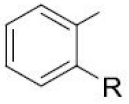
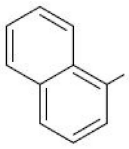
청구항 2

제1항에 있어서,

상기 술포닐 히드라지드는 [화학식 1]로 표시되는 것을 특징으로 하는 술폰아미드의 유산소 산화적 합성방법;

[화학식 1]



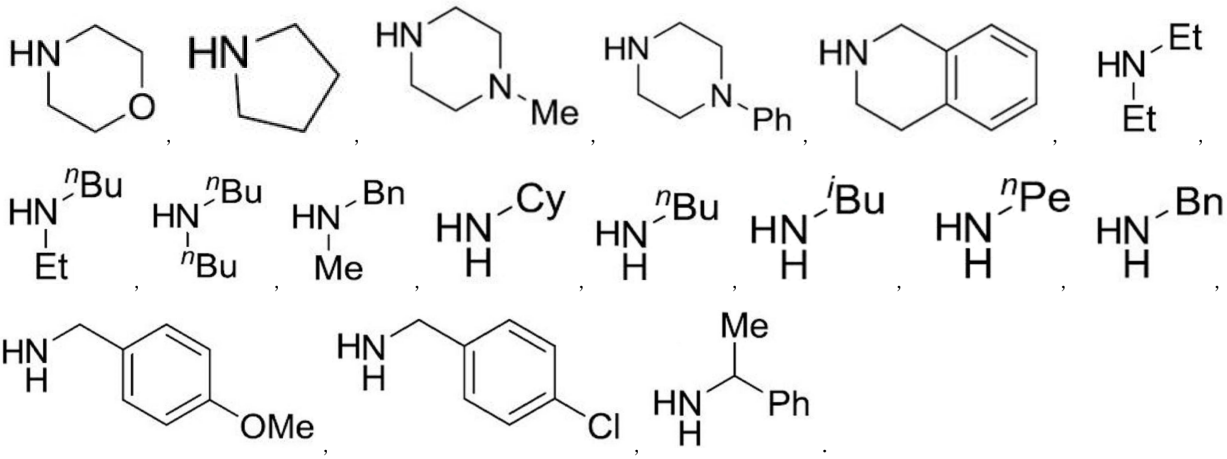
여기서, R^1은 페닐, , ,  또는 C_1-C_6 알킬이고,

R은 -OMe, Cl, Br, CF_3 또는 NO_2이다.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 아민은 하기 화합물 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 술폰아미드의 유산소 산화적 합성방법;



청구항 4

제1항에 있어서,

상기 용매는 CH_3CN, DMF, DMSO 또는 톨루엔(toluene) 중 어느 하나인 것을 특징으로 하는 술폰아미드의 유산소 산화적 합성방법.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 구리 촉매는 CuCl, CuBr, CuI 또는 $CuBr_2$ 중 어느 하나인 것을 특징으로 하는 술폰아미드의 유산소 산화적 합성방법.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 반응은 25 내지 50℃의 온도에서 수행되는 것을 특징으로 하는 술폰아미드의 유산소 산화적 합성방법.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 반응은 술포닐 히드라지드의 구리 촉매 호기성 산화에 의하여 술포닐 라디칼을 생성시킴으로써 시작되는 것을 특징으로 하는 술폰아미드의 유산소 산화적 합성방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 구리 촉매를 이용한 술폰아미드의 유산소 산화적 합성방법으로, 구체적으로는 산소(O_2)가 공급되는 조건에서, 1차 또는 2차 아민과 술포닐 히드라지드(sulfonyl hydrazide)을 용매상에서 구리 촉매와 함께 반응시키는 단계를 포함하는 술폰아미드(sulfonamide)의 유산소 산화적 합성방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 술폰아미드(sulfonamide) 부분은 많은 천연물, 의약품 및 생물 활성 화합물의 주요 구조적 모티프 일뿐만 아니라 다목적 아민 보호기이기 때문에 의약 및 합성 화학에서 술폰아미드 작용기의 합성이 중요하다. 유기 화합물에 술폰아미드 부분을 도입하기 위해, S-N 결합의 구조가 결정적인 과정으로 여겨져왔다. 전통적으로, S-N 결합 형성은 염기의 존재하에 술포닐 클로라이드(sulfonyl chloride)를 아민으로 친핵성 치환함으로써 달성될 수 있다.

[0003] 술폰아미드 합성을 위한 대안적인 S-N 결합 형성은 Jiang과 동료들에 의해 2013년에 보고되었다. 그들은 나트륨 술핀산염(sodium sulfinate) 및 아민의 산화적 커플링이 촉매 및 산화제로서 각각 $CuBr_2$ 및 DMSO의 존재하에 S-N 결합 형성을 촉진시켜 술폰아미드를 생성하는 것을 증명하였다. 제안된 메커니즘에서, 사용된 나트륨 술핀산염(sodium sulfinate)은 Cu(II)에 의해 하나의 전자 산화를 겪고 술포닐 라디칼(sulfonyl radical) 중간체가 생성된다. 마지막으로, 생성된 술포닐 라디칼을 구리 아민 착물과 조합하여 원하는 술폰아미드 생성물에 대한 S-N 결합 형성을 야기시킨다. Jiang의 보고 후, 화학량론적 양(stoichiometric amount)의 요오드 또는 촉매량(catalytic amount)의 요오드를 외부 산화제와 함께 사용하는 나트륨 술핀산염의 다양한 산화 커플링 방법이 보고 되었다.

[0004] 2016년에는 술포닐 라디칼의 전구체로 술포닐 히드라지드(sulfonyl hydrazide)를 사용한 술폰아미드용 S-N 결합 형성이 Yotphan, Yu, Peddinti에 의해 독립적으로 개발되었다(Scheme 1A). 이들 프로토콜의 조건은 술포닐 히드라지드로부터 술포닐 라디칼을 생성하기 위해 I_2 또는 NH_4I 및 tert-부틸히드로퍼옥시드(TBHP) 산화제와 같은 매우 유사하고 일반적으로 요구되는 요오드 촉매이다. 이들 반응은 술포닐 라디칼의 생성을 통해 술폰아미드에 대

한 술포닐 히드라지드의 흥미로운 이용을 나타내었지만, 술포닐 히드라지드의 기질 범위는 방향족 술포닐 히드라지드로 제한되었고 초화학량론적 TBHP의 사용은 덜 매력적이었다.

[0005] 산화제로서 산소를 사용하는 호기성 산화적 전환은 쉽게 접근할 수 있고 저렴한 분자 산소를 이용하고 부산물로서 물만을 생성하기 때문에 환경 친화적 프로토콜로서 등장하였다. 그러나 술포닐 히드라지드로부터의 술폰아미드 합성을 위한 호기성 방법은 보고된 바 없다.

선행기술문헌

비특허문헌

[0006] (비특허문헌 0001) S. Yotphan, L. Sumunnee, D. Beukeaw, C. Buathongjan, V. Reutrakul, Org. Biomol. Chem. 14 (2016) 590.

발명의 내용

해결하려는 과제

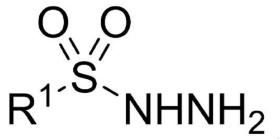
[0007] 최근 본 발명자는 구리의 사용이 디-터트-부틸 히드라조디카르복실레이트(di-tert-butyl hydrazodicarboxylate) 및 알킬 2-페닐히드라진카르복실레이트(2-phenylhydrazinecarboxylate)와 같은 몇몇 히드라진의 호기성 산화를 효율적으로 촉매한다는 것을 밝혀냈다. 이러한 결과와 호기성 산화에 대한 우리의 지속적인 관심에 기초하여, 본 발명자는 술포닐 히드라지드 및 아민의 산화 커플링에 구리 및 산소 시스템을 적용하려고 시도했다. 본 명세서에서 본 발명자는 술포닐 히드라지드와 아민에서 술폰아미드의 Cu 촉매 호기성 산화 합성을 설명한다. 본 발명의 술폰아미드 합성은 첨가물이나 염기없이 Cu 촉매만 필요하고 물과 질소 가스가 부산물로 생성되기 때문에 친환경적이고 지속 가능한 화학에 대한 요구를 충족시킨다.

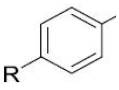
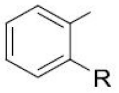
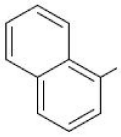
과제의 해결 수단

[0008] 상기 기술적 과제를 달성하고자, 본 발명은 산소(O_2)가 공급되는 조건에서, 1차 또는 2차 아민과 술포닐 히드라지드(sulfonyl hydrazide)을 용매상에서 구리 촉매와 함께 반응시키는 단계를 포함하는 술폰아미드(sulfonamide)의 유산소 산화적 합성방법을 제공한다. 본 발명의 산소(O_2) 분위기는 산소 풍선(O_2 balloon)을 이용해 조성될 수 있다.

[0009] 상기 술포닐 히드라지드는 [화학식 1]로 표시될 수 있으나 이에 제한되지 않는다;

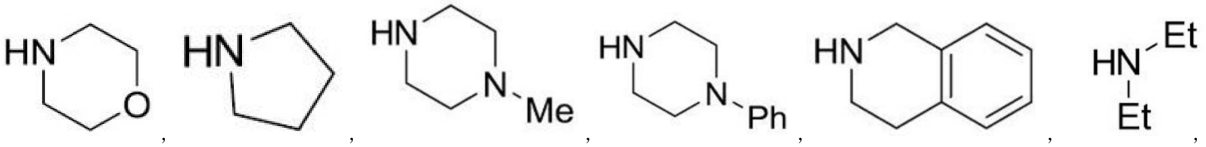
[0010] [화학식 1]

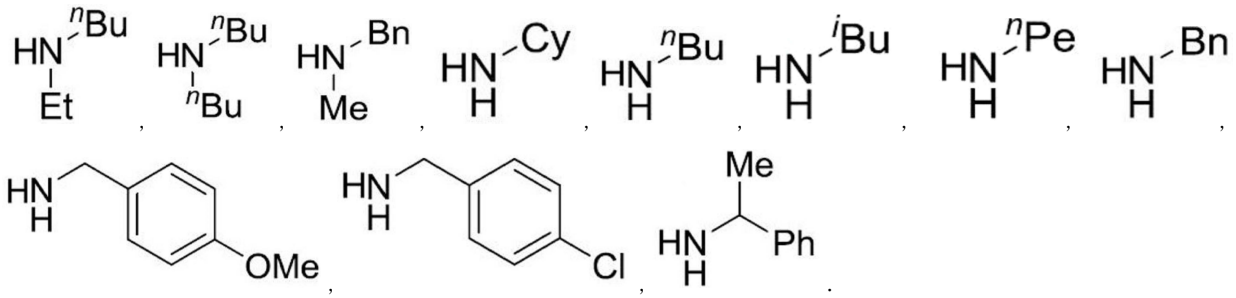
[0011] 

[0012] 여기서, R^1은 페닐, , ,  또는 C_1-C_6 알킬이고,

[0013] R은 -OMe, Cl, Br, CF_3 또는 NO_2이다.

[0014] 또한 상기 아민은 하기 화합물 중에서 선택될 수 있으나 이에 제한되지 않는다;

[0015] 



[0016] 상기 용매는 CH_3CN, DMF, DMSO 또는 톨루엔(toluene) 중 어느 하나이며, CH_3CN를 사용하는 것이 수율 증대 측면에서 더욱 바람직하다.

[0017] 상기 구리 촉매는 CuCl, CuBr, CuI 또는 $CuBr_2$ 중 어느 하나이며, $CuBr_2$를 사용하는 것이 수율 증대 측면에서 더욱 바람직하다. 상기 구리 촉매는 반응에 적합한 촉매량(Catalytic amount), 예컨대 술포닐 히드라지드 대비 5 내지 20 mol%의 양으로 사용될 수 있으며, 구리 촉매량이 증가할수록 술폰아미드의 합성 수율이 증가하는 특징을 나타낸다.

[0018] 상기 반응은 25 내지 50℃의 온도에서 수행되는 것을 특징으로 하며, 본 발명자들은 온도를 50℃로 증가시키는 것이 일반적으로 다양한 술포닐 히드라지드에 대해 더 나은 결과를 나타냄을 발견하였다.

[0019] 상기 반응은 술포닐 히드라지드의 구리 촉매 호기성 산화에 의하여 술포닐 라디칼을 생성시킴으로써 시작되는 것을 특징으로 하며, 상기 생성된 술포닐 라디칼은 구리와 착물을 형성하고 상기 술포닐 라디칼-구리 복합체는 아민과 리간드 치환에 의하여 새로운 술포닐라디칼-구리-아민 복합체를 형성한다. 이후 술폰아미드는 환원성 제거에 의하여 상기 복합체로부터 형성된다.

발명의 효과

[0020] 본 발명자는 술폰아미드에 대한 친환경 프로토콜을 개발했다. 술포닐 히드라지드 및 아민의 Cu-촉매된 호기성 산화 커플링은 부산물로서 물 및 질소 가스와 함께 원하는 술폰아미드를 생성하였다. 본 발명의 산화 커플링은 2차 아민, 1차 아민 및 아민 히드로클로라이드 염을 포함하는 아민에서 광범위한 기질 범위를 나타냈다. 이전에 보고된 혐기성 시스템에서 비반응성인 지방족 술포닐 히드라지드가 본 발명의 호기성 산화 커플링에 사용될 수 있다는 것이 주목할 만하다. 본 발명의 산화 커플링은 큰 규모에서 더욱 효과적이었다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0021] 이하, 실시예 및 실험예를 통해 본 발명을 보다 구체적으로 설명한다. 그러나 이들 예는 본 발명의 이해를 돕기 위한 것일 뿐 어떠한 의미로든 본 발명의 범위가 이들 예로 한정되는 것은 아니다.

[0023] **실시예**

[0024] **(1) 실험 조건**

[0025] 모든 화합물 및 용매는 다른 특별한 언급이 없는 한 상업적으로 입수한 그대로 사용한 것이다. 분석용 박층 크로마토그래피(TLC)는 프리코트 실리카 겔 60 F254 플레이트 상에서 수행하였다. TLC 가시화(Visualization)는 UV 광(254 nm)의 사용 및 인몰리브덴산 착색(Phosphomolybdic acid stain) 처리 후 가열을 통해 수행하였다. 플래쉬 크로마토그래피(Flash chromatography)는 실리카 겔 60(Merck, 입자 크기 40~63um, 230~400mesh)을 사용해 수행하였다. ^{1}H 및 ^{13}C NMR 스펙트럼은 400 MHz NMR(400 MHz for ^{1}H, 101 MHz for ^{13}C) 분광계 상에 기록되었다. 화학 시프트 값은 내부 TMS(0.00 ppm for ^{1}H) 또는 $CDCl_3$(77.06 ppm for ^{13}C)에 대해 ppm 단위로 얻었다. 다음 약어들을 적절히 사용하여 피크 스플리팅(Peak splitting) 패턴을 기술하였다: br = broad, s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, p = pentet, m = multiplet, dd = double of doublet, dt = double of triplet, td = triple of doublet. 커플링 상수(J)는 헤르츠 단위(Hz)로 기록하였다.

[0027] **(2) 1a-1i의 제조**

[0028] 자기 교반 막대가 장착된 100mL 둥근-바닥 플라스크에 술포닐 클로라이드(1 equiv, 2 mmol) 및 THF(10mL)를 첨가하였다. 용액을 0℃로 냉각시키고, 히드라진 모노하이드레이트(2.5 equiv, 5 mmol)을 질소 분위기 하에서 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 0.5 시간 동안 교반하였다. EtOAc를 첨가하여 혼합물을 희석하고 포화 염수로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$상에서 건조시키고, 여과하고, 회전 증발기에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc 및 헥산을 사용하여 컬럼크로마토그래피(1b) 또는 재결정(기타)에 의해 정제하였다.

[0030] **(3) 1j 및 1l의 제조**

[0031] 자기 교반 막대가 장착된 100mL 둥근-바닥 플라스크에 술포닐 클로라이드(1 equiv, 2 mmol) 및 THF(6mL)를 첨가하였다. 용액을 0℃로 냉각시키고, 히드라진 모노하이드레이트 (10 equiv, 20mmol)을 질소 분위기 하에서 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. EtOAc를 첨가하여 혼합물을 희석하고 포화 염수로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$상에서 건조시키고, 여과하고, 회전 증발기에서 농축시켰다. 수득한 히드라지드를 추가 정제없이 사용하였다(1j). 잔류물을 $CHCl_3$ 및 헥산(1l)을 사용한 재결정 화에 의해 정제하였다.

[0033] **(4) 벤젠 술포닐 히드라지드와 모르폴린의 Cu 촉매 산화 커플링의 최적화**

[0034] 자석 교반 막대가 장착된 50 mL 둥근 바닥 플라스크에 벤젠 술포닐 히드라지드(0.5 mmol), 구리 촉매(10 mol%, 0.05 mmol) 및 용매(2.0 mL)를 첨가하였다. 모르폴린(3 equiv, 1.5 mmol) 및 용매(2.0 mL)를 첨가한 후, 반응 혼합물을 공기하에 50℃에서 교반하였다. 12시간 후, 혼합물을 EtOAc를 첨가하여 희석하고 NH_4Cl의 포화 수용액으로 켄칭하였다. 2개의 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 추출하였다.혼합한 유기층을 $MgSO_4$상에서 건조시키고, 여과하고, 회전 증발기에서 농축시켰다.목적 생성물의 ^1H NMR 수율은 내부 표준(1,1,2,2-테트라클로로에탄)을 사용하여 적분에 의해 결정되었다.

[0036] **(5) Cu-촉매 호기성 산화 커플링 반응에 대한 일반적인 절차**

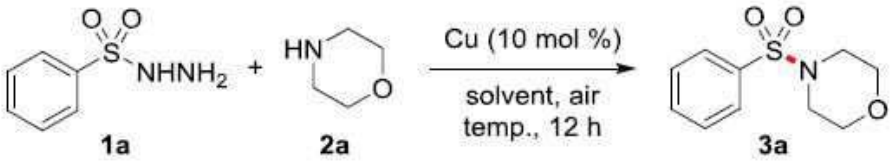
[0037] 자석 교반 막대가 장착된 50mL 둥근 바닥 플라스크에 술포닐 히드라지드(0.5mmol), $CuBr_2$(10mol%, 0.05mmol) 및 CH_3CN(2.0mL)을 첨가하였다. 아민(3 equiv, 1.5 mmol) 및 CH_3CN(2.0 mL)을 첨가한 후, 반응 혼합물을 공기하에 50℃에서 교반하였다. 12시간 후, 혼합물을 EtOAc를 첨가하여 희석하고 NH_4Cl의 포화 수용액으로 켄칭하였다. 2개의 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 혼합한 유기층을 $MgSO_4$상에서 건조시키고, 여과하고, 회전 증발기에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼크로마토그래피로 정제하여 술폰아미드 생성물을 수득하였다.

[0039] **실험 결과**

[0040] **(1) 벤젠 술포닐 히드라지드와 모르폴린의 Cu 촉매 산화 커플링의 최적화**

[0041] 모델 기판으로서 벤젠 술포닐 히드라지드(1a) 및 모르폴린(2a)을 사용하여, 다양한 구리 공급원의 반응성을 공기 하의 아세토니트릴 용매에서 스크리닝 하였다(표 1).

[0042] [표 1]



Entry	Cu source	Solvent	Temp. (°C)	Yield (%)[b]
1	CuCl	CH_3CN	50	68
2	CuBr	CH_3CN	50	64
3	CuI	CH_3CN	50	50
4	$Cu(CH_3CN)_4PF_6$	CH_3CN	50	29
5	$CuBr_2$	CH_3CN	50	78
6	$Cu(OAc)_2$	CH_3CN	50	20
7	$CuBr_2$	DMF	50	52
8	$CuBr_2$	DMSO	50	40
9	$CuBr_2$	toluene	50	63
10[c]	$CuBr_2$	CH_3CN	50	80
11[c]	$CuBr_2$	CH_3CN	50	57[d], 81[e]
12[c]	$CuBr_2$	CH_3CN	25	79
13[c]	$CuBr_2$	CH_3CN	70	61
14[c,f]	$CuBr_2$	CH_3CN	50	50

[a] Reaction conditions: **1a** (0.5 mmol), **2a** (2.0 mmol, 4.0 equiv), and Cu source (10 mol %) in solvent (4.0 mL) under air for 12 h.
[b] Yield determined by ^1H NMR spectroscopy (internal standard: 1,1,2,2-tetrachloroethane).
[c] 3.0 equiv of **2a** was used.
[d] The use of 5 mol % of $CuBr_2$.
[e] The use of 20 mol % of $CuBr_2$.
[f] Under O_2 balloon.

[0043]

[0044] 사용된 구리 공급원은 1a 및 2a의 산화 커플링을 촉매하였고, $CuBr_2$는 다른 구리 공급원보다 우수한 결과를 나타냈다(항목 1-6).

[0045] DMF, DMSO 및 톨루엔과 같은 다른 용매를 사용하여 원하는 술폰아미드(3a)를 적당한 수율로 얻었다(항목 7-9).

[0046] Cu-촉매된 호기성 산화 커플링은 감소된 양의 2a (3.0 equiv)를 사용한 경우에도 효과적이었다(항목 10).

[0047] 감소된 양의 $CuBr_2$의 사용은 적당한 수율을 나타내었고, $CuBr_2$의 높은 로딩에서도 수율의 현저한 증가는 관찰되지 않았으나, $CuBr_2$의 사용량이 증가할수록 수육이 증가하는 경향을 나타내었다(항목 11).

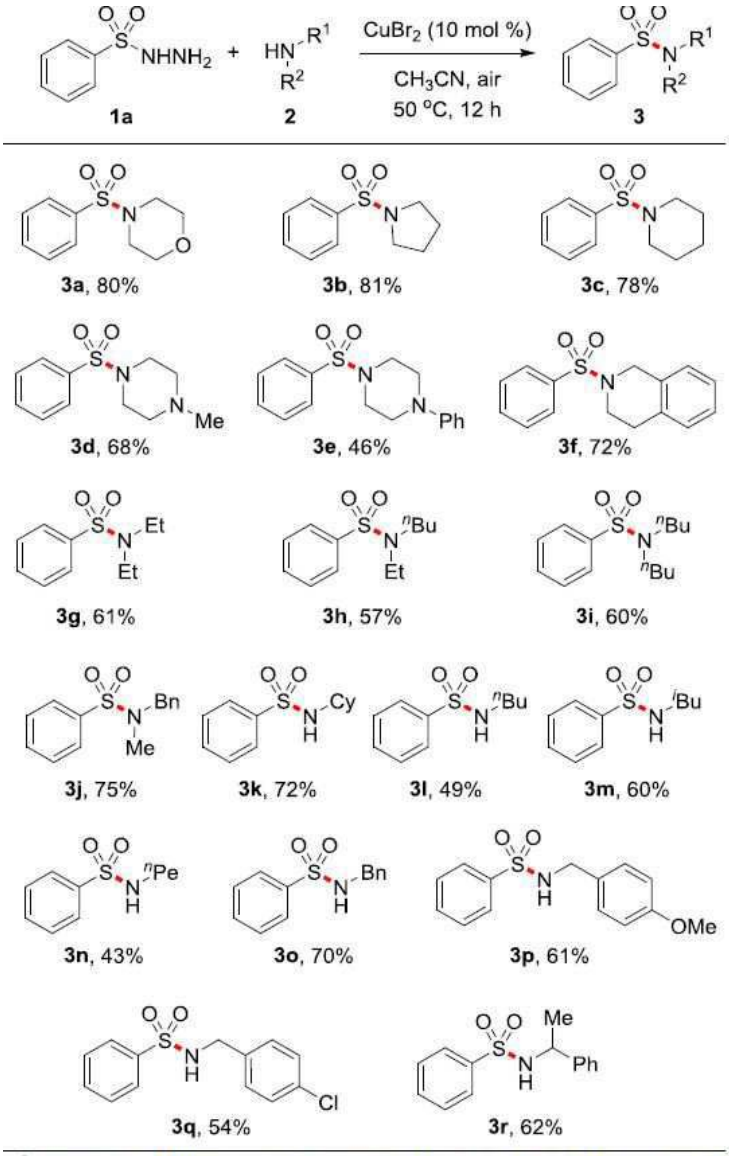
[0048] 본 반응은 25℃에서 수행한 경우 50℃에서 수행한 경우와 수율 측면에서 크게 차이가 없었으나(항목 12), 본 발명자들은 온도를 50℃로 증가시키는 것이 일반적으로 다양한 술포닐 히드라지드에 대해 더 나은 결과를 나타냄을 발견하였다.

[0049] 본 반응은 1a의 완전한 전환에도 불구하고 70℃에서 감소된 수율을 나타냈다(항목 13). 본 반응을 공기 대신에 O_2 풍선하에 수행할 때, 3a가 50% 수율로 생성되었다(항목 14).

[0051] **(2) Cu-촉매 호기성 산화 커플링을 위한 아민의 기질 범위**

[0052] 최적화된 반응 조건을 1a의 호기성 산화 커플링 및 다수의 상이한 아민에서 시험하였다(표 2).

[0053] [표 2]



[a] Reaction conditions: **1a** (0.5 mmol), **2** (1.5 mmol), and $CuBr_2$ (10 mol %) in CH_3CN (4.0 mL) under air at 50 °C for 12 h, isolated yield. [b] n.r.: no reaction.

[0054]

[0055] 피롤리딘 및 피페리딘과 같은 시클릭 아민의 사용은 상응하는 술폰아미드를 우수한 수율로 효율적으로 생산하였다(3b 및 3c).

[0056] 질소에 메틸 또는 페닐기를 갖는 피페라진은 적당한 수율을 나타냈다(3d 및 3e).

[0057] 1a 및 1,2,3,4-테트라하이드로 퀴놀린의 산화 커플링이 느리지만, 1a 및 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린(3f)의 산화 커플링에서 성공적인 전환이 관찰되었다.

[0058] 디에틸아민, N-에틸부틸아민, 디부틸아민 및 N-메틸벤질아민을 포함한 다양한 2차 비환식(acyclic) 아민은 중간 내지 양호한 수율(3g-3j)을 나타내었다.

[0059] 1차 아민의 반응성도 본 산화 커플링에서 조사되었으며, 원하는 2차 술폰아미드는 적당한 수율로 효율적으로 합성되는 것으로 밝혀졌다(3k-3n).

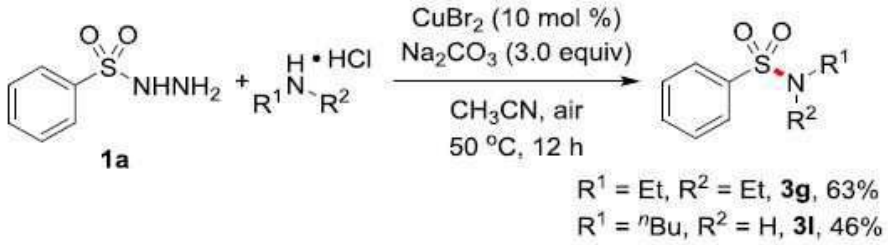
[0060] 사용된 벤질 아민에서 파라-치환의 의미있는 영향은 관찰되지 않았다(3o-3q). 1a와 α-메틸벤질아민(2r)의 본 호기성 산화 커플링은 62% 수율로 상응하는 술폰아미드(3r)을 생성하였다.

[0061] 아쉽게도, 아닐린, 2-피롤리디논, 피롤, 이미다졸 및 피라졸은 염기성이 열악하여 술폰아미드를 생성하지 않았다.

[0062] 본 반응 조건에서 2a와 함께 7mmol의 1a를 사용하면 72% 수율(1.15g)로 3a를 제공한다. 최적화된 조건은 1a 및

아민 히드로클로라이드 염의 산화 커플링에 효과적이지 않았지만, 화학량론적 양의 염기, 예를 들어 Na_2CO_3의 존재하에서 단순 아민 기질의 반응에 대한 유사한 결과가 관찰되었다(반응식 1).

[0063] [반응식 1]

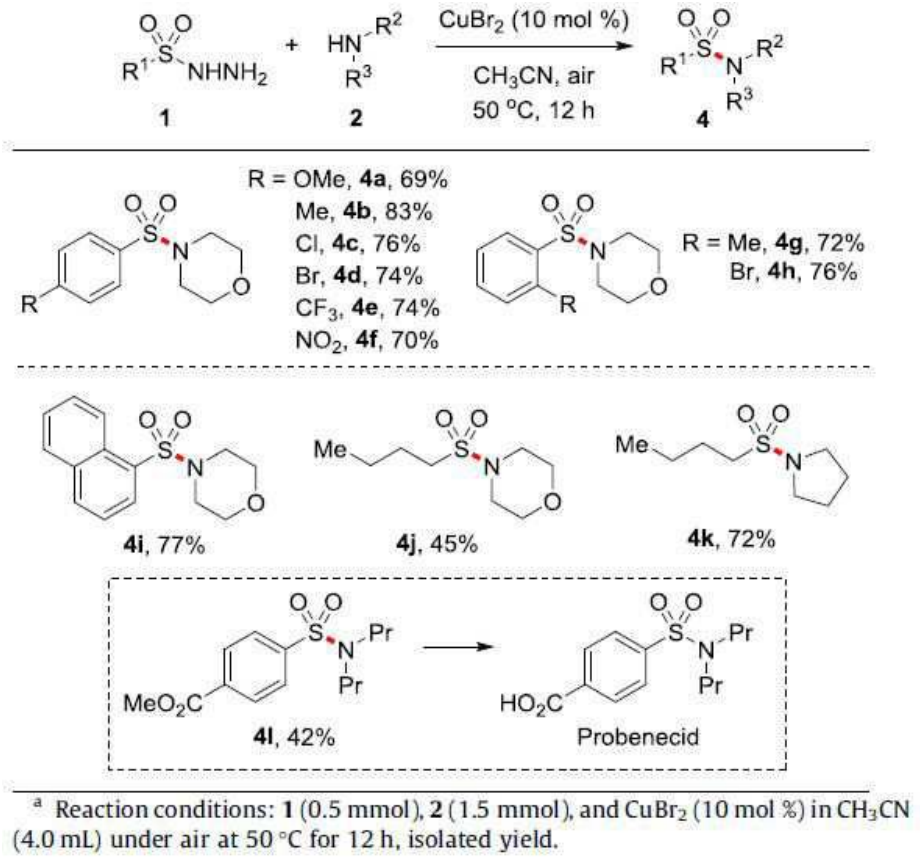


[0064]

[0066] **(3) 술포닐 히드라지드의 기질 범위**

[0067] 다음으로, 술포닐 히드라지드의 기질 범위를 조사하였고, 결과를 [표 3]에 나타내었다.

[0068] [표 3]



[a] Reaction conditions: **1** (0.5 mmol), **2** (1.5 mmol), and $CuBr_2$ (10 mol %) in CH_3CN (4.0 mL) under air at 50 °C for 12 h, isolated yield.

[0069]

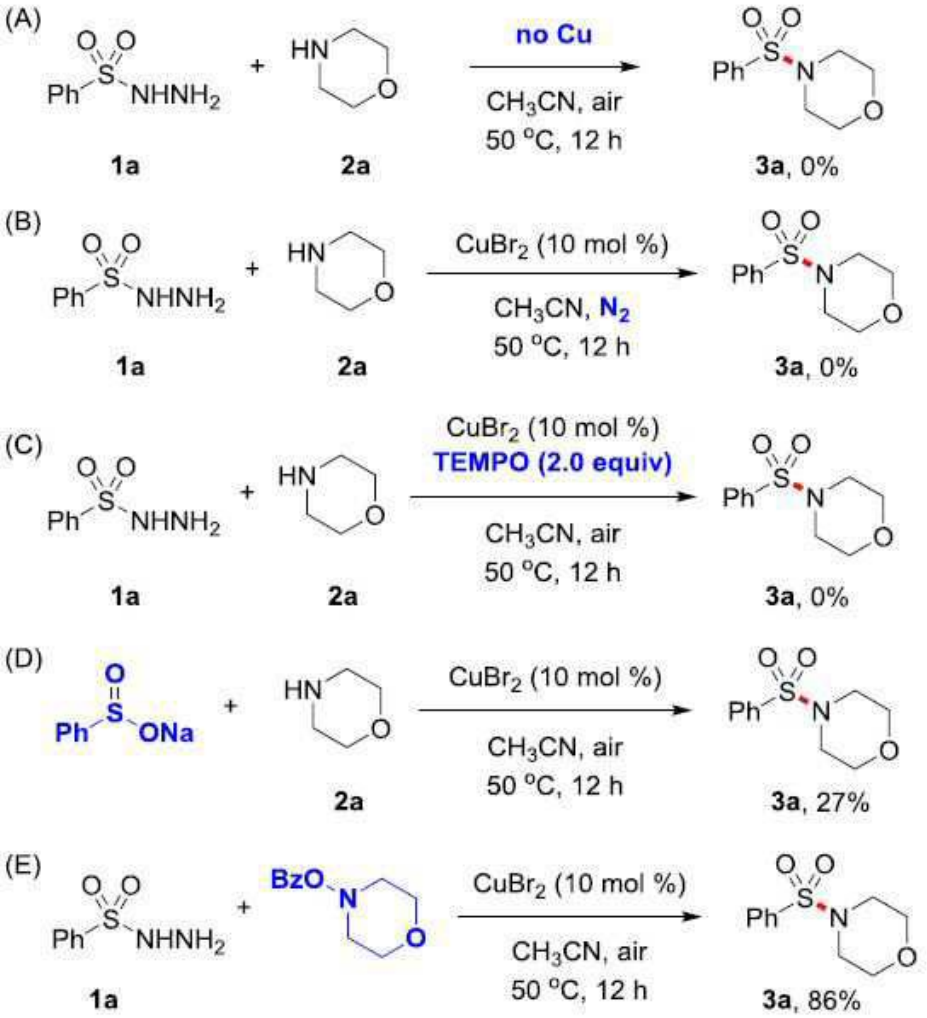
[0070] 다양한 파라-치환된 술포닐 히드라지드는 전자 환경(4a-4f)에 관계없이 우수한 수율로 상응하는 술폰아미드를 생성하였다. 오르토-치환된 벤젠 술포닐 히드라지드뿐만 아니라 1-나프탈렌 술포닐 히드라지드는 본 발명의 산화 커플링을 효과적으로 수행하여 상응하는 술폰아미드를 생성하였다(4g-4i).

[0071] 이전에 보고된 요오드 시스템은 지방족 기질에서 효과적이지 않았으나, 지방족 술포닐 히드라지드가 본 발명의 Cu-촉매 호기성 산화 커플링에 사용될 수 있다는 것이 주목할 만하다(4j 및 4k). 특히, 프로베네시드(probenecid)용 중간체인 의약적으로 관련된 술폰아미드 4l은 42% 수율로 본 발명의 커플링 반응에 의해 합성될 수 있었다.

[0073] **(4) 제안된 메커니즘**

[0074] 본 프로토콜의 메커니즘을 이해하기 위해 여러 실험이 수행되었다.

[0075] [반응식 2]

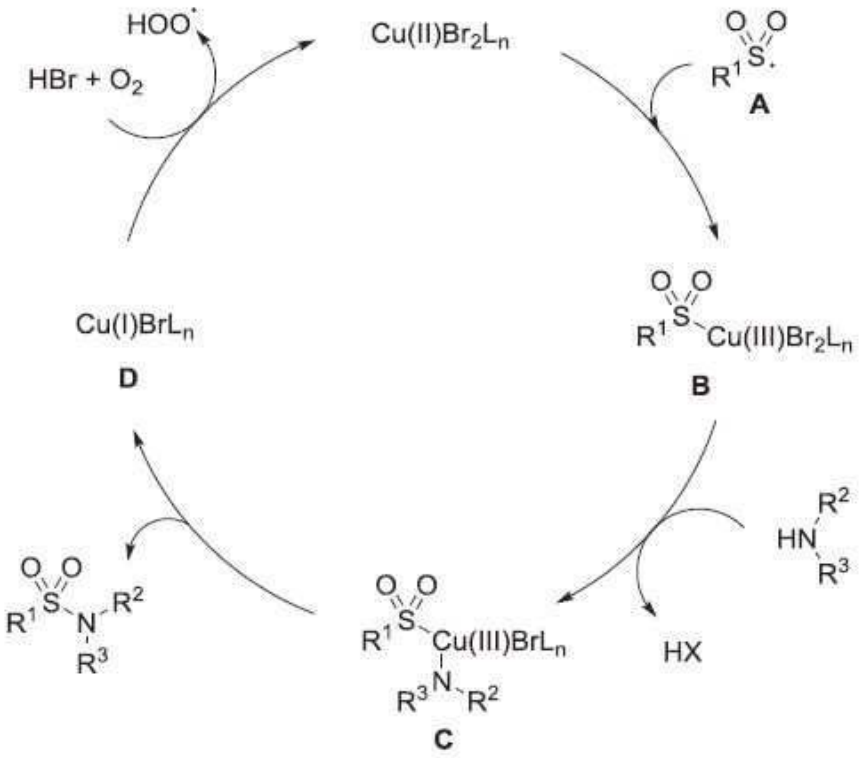


[0076]

[0077] 1a 및 2a의 호기성 산화 커플링이 구리없이 또는 N_2 풍선하에 수행될 때, 3a는 생성되지 않았고, 1a의 78% 또는 14%가 각각 회수되었다(반응식 2A 및 B). 이러한 결과는 구리 촉매 및 산소가 술폰아미드의 합성에 필수적이며, 술포닐 히드라지드의 분해가 산소보다는 구리에 의해 촉진되었다는 것을 나타낸다. 1a의 완전한 전환에도 불구하고, 본 발명의 반응에 TEMPO(2.0 equiv)의 첨가는 술폰아미드의 생성을 억제하는 것으로 관찰되었다(반응식 2C). 또한, 모델 반응에서 1a 대신에 벤젠설피네이트 나트륨(sodium benzenesulfinate)을 사용하여 27% 수율로 3a를 생성 하였다(반응식 2D). 이러한 관찰은 본 발명의 산화 커플링이 벤젠 술포닐 라디칼을 통해 진행됨을 암시한다. 모르폴린 대신에 4-(벤조일옥시)모르폴린을 사용하는 경우, 상응하는 술폰아미드(3a)가 효율적으로 생성되어 구리 아민 복합체가 반응 경로에 관여할 수 있음을 시사한다(반응식 2E).

[0079] 본 발명과 관련된 그럴듯한 메커니즘이 반응식 3에서 제안되었다.

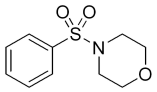
[0080] [반응식 3]



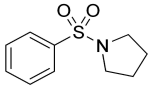
[0081]

[0082] 초기에, 술포닐 라디칼(A)는 술포닐 히드라지드의 Cu-촉매 호기성 산화에 의하여 생성된다. 생성된 술포닐 라디칼(A)는 Cu(II)와 반응하여 Cu(III) 착물(B)를 제공한다. 이어서, 리간드 치환이 일어나서 Cu(III) 중간체 C를 형성한다. 원하는 술폰아미드 및 Cu(I) 종(species) D는 중간체 C의 환원성 제거에 의해 생성된다. 마지막으로, HBr의 존재하에서 D의 호기성 산화에 의한 $Cu(II)Br_2$의 재생은 반응의 촉매 사이클을 마무리한다.

[0084] **(5) NMR 데이터**

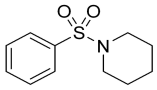
[0085] 

[0086] **4-(Phenylsulfonyl)morpholine (3a)**; 80 % (90.9 mg), white solid, EtOAc/hexane=1:5, ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78-7.76 (m, 2H), δ 7.66-7.62 (m, 1H), δ 7.58-7.55 (m, 2H), 3.75 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 3.01 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 135.0, 133.1, 129.1, 127.8, 66.0, 46.0.

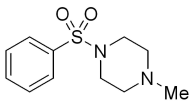
[0088] 

[0089] **1-(Phenylsulfonyl)pyrrolidine (3b)**; 81 % (85.6 mg), yellow solid, EtOAc/hexane=1:5, ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88-7.80 (m, 2H), δ 7.64-7.57 (m, 1H), δ 7.57-7.49 (m, 2H), δ 3.29-3.21 (m, 4H),

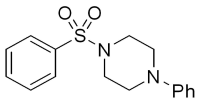
[0090] δ 1.78-1.72 (m, 4H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 136.8, 132.5, 129.0, 127.4, 47.9, 25.2.

[0092] 

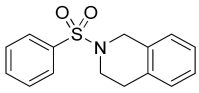
[0093] **1-(Phenylsulfonyl)piperidine (3c)**; 78 % (87.9 mg), pale yellow solid, EtOAc/hexane=1:5, ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80-7.73 (m, 2H), δ 7.64-7.57 (m, 1H), δ 7.57-7.50 (m, 2H), δ 2.99 (t, *J* = 5.4 Hz, 4H), δ 1.69 -1.60 (m, 4H), δ 1.46-1.38 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 136.2, 132.5, 128.9, 127.6, 46.9, 25.1, 23.5.

[0095] 

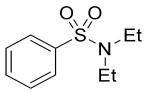
[0096] **1-Methyl-4-(phenylsulfonyl)piperazine (3d)**; 68 % (81.7 mg), pale yellow solid, EtOAc/hexane=50:1, ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79-7.72 (m, 2H), δ 7.63-7.57 (m, 1H), δ 7.56-7.49 (m, 2H), δ 3.04 (br, 4H), δ 2.55-2.43 (m, 4H), δ 2.26 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 135.2, 132.8, 129.0, 127.8, 54.0, 45.9, 45.7.

[0098] 

[0099] **1-Phenyl-4-(phenylsulfonyl)piperazine (3e)**; 46 % (69.5 mg), pale yellow solid, EtOAc/hexane=1:5, ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83-7.76 (m, 2H), δ 7.65-7.51 (m, 3H), δ 7.28-7.21 (m, 2H), δ 6.92-6.83 (m, 3H), δ 3.28-3.20 (m, 4H), δ 3.20-3.12 (m, 4H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 150.6, 135.3, 133.0, 129.2, 129.1, 127.8, 120.8, 116.9, 49.1, 46.1.

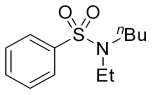
[0101] 

[0102] **1,2,3,4-Tetrahydro-2-(phenylsulfonyl)isoquinoline (3f)**; 72 % (98.4 mg), pale orange solid, EtOAc/hexane=1:5, ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87-7.82 (m, 2H), δ 7.62-7.50 (m, 3H), δ 7.17-7.11 (m, 2H), δ 7.09-6.99 (m, 2H), δ 4.27 (s, 2H), δ 3.37 (t, *J*=5.9 Hz, 2H), δ 2.92 (t, *J*=5.9 Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 136.3, 133.0, 132.8, 131.5, 129.1, 128.8, 127.6, 126.7, 126.3, 126.3, 47.5, 43.7, 28.8.

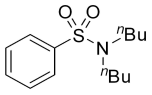
[0104] 

[0105] ***N,N*-diethylbenzenesulfonamide (3g)**; 61 % (65.1 mg), yellow oil, EtOAc/hexane=1:5, ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85-7.78 (m, 2H), δ 7.59-7.53 (m, 1H), δ 7.53-7.46 (m, 2H), δ 3.25 (q, *J*=7.2 Hz, 4H), δ

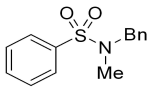
1.13 (t, *J*=7.2 Hz, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 140.3, 132.2, 129.0, 126.9, 42.0, 14.1.

[0107] 

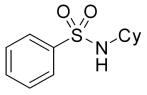
[0108] ***N*-butyl-*N*-ethylbenzenesulfonamide (3h)**; 57 % (68.8 mg), yellow oil, EtOAc/hexane=1:5, ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84-7.78 (m, 2H), δ 7.59-7.53 (m, 1H), δ 7.53-7.46 (m, 2H), δ 3.23 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), δ 3.14 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), δ 1.57-1.46 (m, 2H), δ 1.37-1.24 (m, 2H), δ 1.10 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), δ 0.90 (t, *J*=7.3 Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 140.2, 132.2, 128.9, 126.9, 47.2, 42.5, 30.7, 19.8, 14.0, 13.7; HRMS (EI) m/z calcd. for $C_{12}H_{19}NO_2S$ $[M]^+$: 241.1138, found 241.1137.

[0110] 

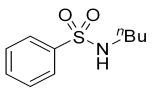
[0111] ***N,N*-dibutylbenzenesulfonamide (3i)**; 60 % (80.8 mg), brown oil, EtOAc/hexane=1:10, ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84-7.78 (m, 2H), δ 7.59-7.53 (m, 1H), δ 7.53-7.46 (m, 2H), δ 3.12 (t, *J*=7.7 Hz, 4H), δ 1.55-1.44 (m, 4H), δ 1.35-1.23 (m, 4H), δ 0.89 (t, *J*=7.3 Hz, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 140.1, 132.2, 128.9, 127.0, 47.9, 30.7, 19.9, 13.7.

[0113] 

[0114] ***N*-benzyl-*N*-methylbenzenesulfonamide (3j)**; 75 % (98.0 mg), pale yellow oil, EtOAc/hexane=1:5, ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89-7.81 (m, 2H), δ 7.66-7.59 (m, 1H), δ 7.59-.7.51 (m, 2H), δ 7.37-7.24 (m, 5H), δ 4.15 (s, 2H), δ 2.60 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 137.3, 135.6, 132.7, 129.2, 128.6, 128.3, 127.9, 127.4, 54.1, 34.3.

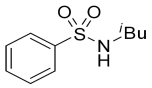
[0116] 

[0117] ***N*-cyclohexylbenzenesulfonamide (3k)**; 72 % (86.2 mg), yellow solid, EtOAc/hexane=1:5, ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98-7.89 (m, 2H), δ 7.61-7.54 (m, 1H), δ 7.53-7.46 (m, 2H), δ 5.21 (br, 1H), δ 3.21-3.05 (m, 1H), δ 1.81-1.68 (m, 2H), δ 1.67-1.56 (m, 2H), δ 1.53-1.43 (m, 1H), δ 1.29-1.03 (m, 5H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 141.4, 132.4, 129.0, 126.8, 52.6, 33.8, 25.1, 24.6.

[0119] 

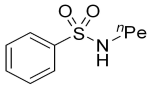
[0120] ***N*-butylbenzenesulfonamide (3l)**; 49 % (52.3 mg), pale yellow oil, EtOAc/hexane=1:5, ^{1}H NMR (400 MHz,

$CDCl_3$) δ 7.93-7.85 (m, 2H), δ 7.62-7.55 (m, 1H), δ 7.55-7.48 (m, 2H), δ 4.65 (br, 1H), δ 2.99-2.90 (m, 2H), δ 1.55-1.36 (m, 2H) , δ 1.35-1.22 (m, 2H) δ 0.84 (t, *J*=7.3 Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 139.9, 132.5, 129.0, 127.0, 42.9, 31.5, 19.6, 13.5.

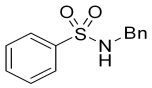
[0122] 

[0123] ***N*-isobutylbenzenesulfonamide (3m)**; 60 % (64.0 mg), colorless oil, EtOAc/hexane=1:5, ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91-7.85 (m, 2H), δ 7.61-7.55 (m, 1H), δ 7.55-7.49 (m, 2H), δ 4.90 (br, 1H), δ 2.76 (t, *J*=6.7 Hz, 2H), δ 1.78-1.66 (m, 1H), δ 0.87 (d, *J*=6.7 Hz, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$)

[0124] δ 140.0, 132.5, 129.0, 127.0, 50.5, 28.4, 19.8.

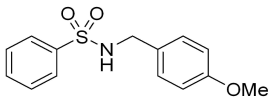
[0126] 

[0127] ***N*-pentylbenzenesulfonamide (3n)**; 43 % (48.9 mg), yellow oil, EtOAc/hexane=1:5, ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92-7.85 (m, 2H), δ 7.62-7.55 (m, 1H), δ 7.55-7.48 (m, 2H), δ 4.91 (br, 1H), δ 2.94 (q, *J*=6.5 Hz, 2H), δ 1.45 (p, *J*=7.1 Hz, 2H), δ 1.28-1.18 (m, 4H), δ 0.83 (t, *J*=6.8 Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 139.9, 132.5, 129.0, 127.0, 43.2, 29.2, 28.6, 22.1, 13.8.

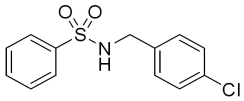
[0129] 

[0130] ***N*-benzylbenzenesulfonamide (3o)**; 70 % (86.6 mg), white oil, EtOAc/hexane=1:5, ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87-7.79 (m, 2H), δ 7.60-7.52 (m, 1H), δ 7.51-7.43 (m, 2H), δ 7.28-7.20 (m, 3H), δ 7.19-7.14 (m, 2H), δ 5.14 (t, *J*=6.0 Hz, 1H) , δ 4.11 (d, *J*=6.2 Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$)

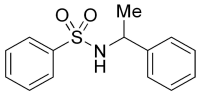
[0131] δ 139.9, 136.2, 132.7, 129.1, 128.6, 127.8, 127.8, 127.1, 47.2.

[0133] 

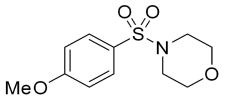
[0134] ***N*-(4-methoxybenzyl)benzenesulfonamide (3p)**; 61 % (84.6 mg), colorless oil, EtOAc/hexane=1:10, ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98-7.81 (m, 2H), δ 7.60-7.52 (m, 1H), δ 7.52-7.45 (m, 2H), δ 7.11-7.03 (m, 2H), δ 6.81-6.72 (m, 2H), δ 5.00 (t, *J*=5.9 Hz, 1H), δ 4.05 (d, *J*=6.1 Hz, 2H), δ 3.75 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 159.2, 139.9, 132.6, 129.2, 129.1, 128.2, 127.1, 114.0, 55.3, 46.8.

[0136] 

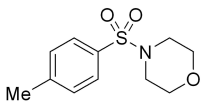
[0137] ***N*-(4-chlorobenzyl)benzenesulfonamide (3q)**; 54 % (76.1 mg), white solid, EtOAc/hexane=1:10, ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86-7.81 (m, 2H), δ 7.61-7.55 (m, 1H), δ 7.53-7.45 (m, 2H), δ 7.21 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), δ 7.11 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), δ 5.14 (t, *J*=5.7 Hz, 1H), δ 4.10 (d, *J*=6.1 Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 139.7, 134.8, 133.6, 132.8, 129.2, 129.1, 128.7, 127.0, 46.5.

[0139] 

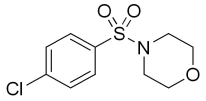
[0140] ***N*-(α-methylbenzyl)benzenesulfonamide (3r)**; 62 % (81.0 mg), white solid, EtOAc/hexane=1:5, ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75-7.69 (m, 2H), δ 7.49-7.42 (m, 1H), δ 7.38-7.31 (m, 2H), δ 7.19-7.06 (m, 5H), δ 5.46 (d, *J*=7.2, 1H) , δ 4.48 (p, *J*=6.9 Hz, 1H), δ 1.41 (d, *J*=6.9 Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 141.9, 140.6, 132.3, 128.8, 128.5, 127.4, 127.0, 126.1, 53.7, 23.6.

[0142] 

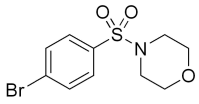
[0143] **4-((4-Methoxyphenyl)sulfonyl)morpholine (4a)**; 69 % (88.8 mg), white solid, EtOAc/hexane=1:2, ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (dt, *J*=9.8, 2.5, 2H), δ 7.02 (dt, *J*=9.8, 2.5 Hz, 2H), δ 3.89 (s, 3H), δ 3.74 (t, *J*=4.7 Hz, 4H), δ 2.98 (t, *J*=4.8 Hz, 4H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 163.2, 129.9, 126.5, 114.3, 66.0, 55.6, 46.0.

[0145] 

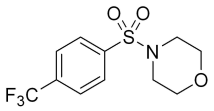
[0146] **4-Tosylmorpholine (4b)**; 83 % (100.1 mg), white solid, EtOAc/hexane=1:5, ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), δ 7.35 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), δ 3.73 (t, *J*=4.7 Hz, 4H), δ 2.98 (t, *J*=4.7 Hz, 4H), δ 2.44 (s, 3H) ; ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 143.9, 132.0, 129.7, 127.8, 66.0, 46.0, 21.5.

[0148] 

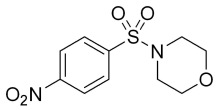
[0149] **4-((4-Chlorophenyl)sulfonyl)morpholine (4c)**; 76 % (95.5 mg), white solid, EtOAc/hexane=1:2, ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), δ 7.54 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), δ 3.74 (t, *J*=4.7 Hz, 4H), δ 3.00 (t, *J*=4.6 Hz, 4H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 139.7, 133.7, 129.4, 129.2, 66.0, 45.9.

[0151] 

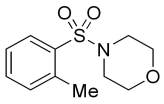
[0152] **4-((4-Bromophenyl)sulfonyl)morpholine (4d)**; 74 % (113.3 mg), white solid, EtOAc/hexane=1:2, ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), δ 7.62 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), δ 3.74 (t, *J*=4.7 Hz, 4H), δ 3.00 (t, *J*=4.7Hz, 4H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 134.2, 132.4, 129.3, 128.2, 66.0, 45.9.

[0154] 

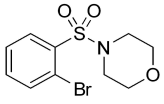
[0155] **4-((4-(Trifluoromethyl)phenyl)sulfonyl)morpholine (4e)**; 74 % (109.3 mg), yellow solid, EtOAc/hexane=1:5, ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), δ 7.84 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), δ 3.75 (t, *J*=4.7 Hz, 4H), δ 3.04 (t, *J*=4.7 Hz, 4H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 138.9, 134.7 (q, *J*=33.3 Hz), 128.3, 126.3 (q, *J*=3.7 Hz), 123.2 (q, *J*=274.2 Hz), 66.0, 45.9.

[0157] 

[0158] **4-(4-Nitrobenzenesulfonyl)morpholine (4f)**; 70 % (95.3 mg), yellow solid, EtOAc/hexane=1:2, ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.45-8.39 (m, 2H), δ 8.00-7.92 (m, 2H), δ 3.77 (t, *J*=4.7 Hz, 4H), δ 3.07 (t, *J*=4.7 Hz, 4H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 150.3, 141.3, 128.9, 124.4, 66.0, 45.9.

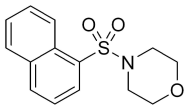
[0160] 

[0161] **4-(*o*-Tolylsulfonyl)morpholine (4g)**; 72 % (86.9 mg), white solid, EtOAc/hexane=1:2, ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93-7.85 (m, 1H), δ 7.52-7.43 (m, 1H), δ 7.38-7.30 (m, 2H), δ 3.72 (t, *J*=4.8 Hz, 4H), δ 3.15 (t, *J*=4.8 Hz, 4H), 2.64 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 138.1, 134.9, 133.1, 132.9, 130.4, 126.1, 66.3, 45.3, 20.8.

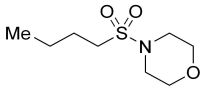
[0163] 

[0164] **4-((2-Bromophenyl)sulfonyl)morpholine (4h)**; 76 % (116.3 mg), white solid, EtOAc/hexane=1:2, ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (dd, *J*=7.7 Hz, 1.8 Hz, 1H), δ 7.69 (dd, *J*=7.7 Hz, 1.2 Hz, 1H), δ 7.43-7.31 (m, 2H), δ 3.65 (t, *J*=4.8 Hz, 4H), δ 3.22 (t, *J*=4.8 Hz, 4H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 137.2, 135.9,

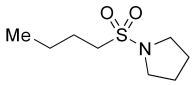
133.8, 132.4, 127.6, 120.5, 66.4, 45.7.

[0166] 

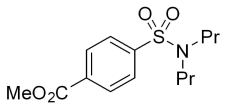
[0167] **4-(Naphthalen-1-ylsulfonyl)morpholine (4i)**; 77 % (106.8 mg), white solid, EtOAc/hexane=1:2, ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.77 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), δ 8.23-8.18 (m, 1H), δ 8.08 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), δ 7.96-7.90 (m, 1H), δ 7.69-7.51 (m, 3H), δ 3.67 (t, *J*=4.7 Hz, 4H), δ 3.15 (t, *J*=4.7 Hz, 4H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 134.7, 134.3, 131.9, 130.8, 129.0, 128.9, 128.1, 126.9, 125.1, 124.1, 66.2, 45.6.

[0169] 

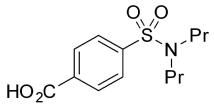
[0170] **4-(Butylsulfonyl)morpholine (4j)**; 45 % (46.6 mg), yellow oil, EtOAc/hexane=1:5, ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.69 (t, *J*=4.7 Hz, 4H), δ 3.20 (t, *J*=4.7 Hz, 4H), δ 2.84 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), δ 1.79-1.69 (m, 2H), δ 1.40 (sext, *J*=7.4 Hz, 2H), δ 0.89 (t, *J*=7.4 Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 66.6, 48.6, 45.8, 24.9, 21.7, 13.5.

[0172] 

[0173] **1-(Butan-1-sulfonyl)pyrrolidine (4k)**; 72 % (68.9 mg), yellow oil, EtOAc/hexane=1:2, ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.39-3.32 (m, 4H), δ 3.00-2.92 (m, 2H), δ 1.98-1.91 (m, 4H), δ 1.86-1.74 (m, 2H), δ 1.46 (sext, *J*=7.4 Hz, 2H), δ 0.95 (t, *J*=7.4 Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 49.2, 47.6, 25.8, 25.2, 21.7, 13.6; HRMS (EI) m/z calcd. for $C_8H_{17}NO_2S$ $[M]^+$: 191.0977, found 191.0980.

[0175] 

[0176] **Methyl 4-(N,N-dipropylsulfamoyl)benzoate (4l)**; 42 % (62.9 mg), white solid, EtOAc/hexane=1:5, ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), δ 7.88 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), δ 3.96 (s, 3H), δ 3.11 (t, *J*=7.7 Hz, 4H), δ 1.56 (sext, *J*=7.5 Hz, 4H), δ 0.87 (t, *J*=7.4 Hz, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 165.7, 144.2, 133.4, 130.2, 126.9, 52.6, 49.9, 21.9, 11.1.

[0178] 

[0179] **4-[(Dipropylamino)sulfonyl]benzoic acid (Probenecid)**; 90 % (42.8 mg), white solid, EtOAc/hexane=1:5,

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), δ 7.92 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), δ 3.12 (t, *J*=7.6 Hz, 4H), δ 1.56 (sext, *J*=7.5 Hz, 4H), δ 0.88 (t, *J*=7.4 Hz, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 170.2, 145.1, 132.4, 130.8, 127.1, 49.9, 21.9, 11.1.