IPrAuCl/AgOTf 催化下合成 *N*-磺酰基四氢吡咯类化合物原东鹏^a 曾 明^a 柏春美^a 崔冬梅^{*,a} 张 辰^{*,b}^(a) 浙江工业大学药学院 杭州 310014)^(b) 浙江大学药学院 杭州 310058)

摘要 在 IPrAuCl 和 AgOTf 催化体系作用下, 通过一系列磺酰胺和四氢呋喃类化合物反应, 合成了 *N*-磺酰基四氢吡咯类化合物, 实现了五元氧杂环到氮杂环类化合物的转换.

关键词 磺酰胺; 催化剂; 四氢呋喃; 四氢吡咯

Synthesis of *N*-Sulfonyl Pyrrolidines Catalyzed by IPrAuCl/AgOTfYuan, Dongpeng^a Zeng, Ming^a Bai, Chunmei^a Cui, Dongmei^{*,a} Zhang, Chen^{*,b}^(a) College of Pharmaceutical Science, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014)^(b) School of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058)

Abstract 6-Bromofuro[2,3-*d*]pyrimidine bicyclic nucleosides are the key intermediates for the preparation of novel furo[2,3-*d*]pyrimidine bicyclic nucleoside derivatives with remarkable antiviral potency. The literature protocol for their synthesis involves a multi-step procedure and palladium catalyst. In this paper, an economical and practical method was developed for their preparation via condensation of the easily obtainable 5-formyl pyrimidine nucleosides with carbon tetrabromide and subsequent cyclization promoted by copper iodide.

Keywords sulfonamide; catalyst; tetrahydrofuran; pyrrolidine

氮杂环类化合物是天然产物常见的基本骨架, 具有多种生物活性. 其中, *N*-磺酰基四氢吡咯类化合物是具有良好应用潜力的一类. 迄今为止, *N*-磺酰基四氢吡咯类化合物已经不仅仅局限于抗菌用途, 在医治糖尿病、肿瘤、抑郁、寄生虫等诸多方面均有广泛的应用^[1-4]. 该类化合物的主要合成方法有: 以磺酰氯与四氢吡咯取代^[5], 1,4-二溴丁烷与磺酰胺取代^[6], 1,4-丁二醇与磺酸制成酯再与磺酰胺取代^[7], 亚磺酸甲酯与四氢吡咯制成亚磺酰胺再氧化等^[8]. 但上述合成方法仍存在很多缺陷: 如有的原料不稳定、昂贵难以得到, 有的方法适用范围不广, 局限性较大, 有的方法操作步骤繁琐, 条件苛刻, 有的方法产生大量副产物. 因此开发高效、简便合成 *N*-磺酰基四氢吡咯类化合物具有一定的理论及应用价值.

近年, 我们在研究碳-氮键偶联反应过程中, 开发了在 (PPh₃)AuCl 和 AgOTf 催化剂作用下, 在甲苯溶剂中通过磺酰胺类化合物对炔烃的加成反应, 生成 *N*-磺酰基四氢吡咯类化合物的新方法^[9]. 针对该反应当改变反应条

件, 使用四氢呋喃代替甲苯作为反应溶剂时, 发现除目标产物 *N*-磺酰基四氢吡咯类化合物外, 有少量 *N*-磺酰基四氢吡咯生成 (Eq. 1). 对于后者, 作为常用的保护基团磺酰基可以通过简单的反应脱保护, 从而可以制得四氢吡咯. 结合前期实验结果, 本文以 IPrAuCl 和 AgOTf 为催化剂, 通过磺酰胺和四氢呋喃类化合物反应合成了 *N*-磺酰基四氢吡咯类化合物, 其结构经 ¹H NMR 确证, 实现了氧杂环到氮杂环的转换.

1 结果与讨论

为了筛选最佳反应条件, 以对甲苯磺酰胺和四氢呋喃为底物合成 *N*-对甲苯磺酰基四氢吡咯作为反应模板,

* E-mail: chen Zhang@zju.edu.cn

Received December 19, 2013; revised January 21, 2014; published online February 14, 2014.

Project supported by the Natural Science Foundation of Zhejiang Province (No. Y4100558).

浙江省自然科学基金 (No. Y4100558) 资助项目.

考查了金属催化剂种类、反应时间及反应温度对产率的影响, 结果见表 1. 由表 1 可见, 该模型反应中四氢呋喃既作为反应物又作为溶剂, 当使用 $(\text{PPh}_3)_3\text{AuCl}$ 和 AgOTf 催化体系, 在 $100\text{ }^\circ\text{C}$ 反应 10 h , 只有微量的目标产物 **3a** 生成. 在相同反应条件下, 用 IMesAuCl 代替 $(\text{PPh}_3)_3\text{AuCl}$ 时, 收率为 16% . 我们也考查了反应温度和反应时间对产率的影响. 温度升至 $140\text{ }^\circ\text{C}$ 时, 收率提高到 43% ; 当使用 IPrAuCl 和 AgOTf 催化体系, 反应时间为 15 h 时, 产物收率有所提高, 为 65% , 说明升高反应温度及延长反应时间有利于反应进行. 但当反应温度进一步升至 $160\text{ }^\circ\text{C}$ 时, 产物的收率并没有随之增加. 在此基础上, 我们又考察了催化剂的用量对收率的影响, 当

表 1 化合物 **3a** 的合成反应条件优化^a

Table 1 Optimization of the reaction conditions for the synthesis of compound **3a**

Entry	Reaction condition ^b	Temp./ $^\circ\text{C}$	Time/h	Yield ^b / $\%$
1	$(\text{PPh}_3)_3\text{AuCl}$ (2 mol%)/ AgOTf (8 mol%)	120	10	Trace
2	IMesAuCl (2 mol%)/ AgOTf (8 mol%)	120	10	16
3	IMesAuCl (2 mol%)/ AgOTf (8 mol%)	140	9	43
4	IPrAuCl (2 mol%)/ AgOTf (8 mol%)	140	9	49
5	IPrAuCl (2 mol%)/ AgOTf (8 mol%)	140	15	65
6	IPrAuCl (2 mol%)/ AgOTf (8 mol%)	140	20	66
7	IPrAuCl (2 mol%)/ AgOTf (20 mol%)	140	15	80
8	IPrAuCl (4 mol%)/ AgOTf (20 mol%)	140	15	90
9	IPrAuCl (4 mol%)/ AgOTf (20 mol%)	160	15	91
10	No catalyst	140	20	0
11	IMesAuCl (2 mol%)	130	10	0
12	AgOTf (8 mol%)	130	10	trace

^a 反应条件: 对甲苯磺酰胺(0.5 mmol)和四氢呋喃(1 mL)加入放有金催化剂(0~4 mol%)和 AgOTf (0~20 mol%) 的反应器中, 封管加热反应; ^b 分离收率.

催化剂 IPrAuCl 和 AgOTf 的用量分别增加至 $4\text{ mol}\%$ 及 $20\text{ mol}\%$ 时, 产率达到 90% . 当不添加催化剂 IPrAuCl 和 AgOTf 时, 反应无法进行. 由此确定该反应的最佳工艺条件是: 催化剂 IPrAuCl 用量为 0.04 equiv. , 催化剂 AgOTf 用量为 0.2 equiv. , 反应温度为 $140\text{ }^\circ\text{C}$, 反应时间为 15 h .

在上述最优反应条件下, 我们研究了一系列磺酰胺类化合物和四氢呋喃类化合物的反应, 结果见表 2. 由表 2 可见, 当邻甲苯磺酰胺作为原料, 与对甲苯磺酰胺时, 收率只有 60% , 可能是由于苯环的邻位甲基的位阻影响使反应收率降低(表 2, Entries 1, 2). 使用苯环上带有吸电子基团卤素取代的苯磺酰胺, 均能以较好的收率得到目标产物(表 2, Entries 4~6). 其他的脂肪族磺酰胺如甲磺酰胺, 也较好的适用于该反应, 收率为 80% (表 2, Entry 7). 为了拓宽反应的范围, 我们把该方法延伸到其他的四氢呋喃类化合物, 不管四氢呋喃的 2 位是由甲基或氯甲基取代, 还是 3 位由苄基取代, 都分别以 92% , 70% 和 85% 的良好收率得到了 *N*-磺酰基四氢吡咯类化合物 **3h**~**3j** (表 2, Entries 8~10).

表 2 *N*-磺酰基四氢吡咯类化合物 **3** 的合成^a

Table 2 The synthesis of *N*-sulfonyl pyrrolidines **3**

Entry	R^1	R^2	R^3	Product 3	Time/h	Yield ^b / $\%$
1	4-MeC ₆ H ₄	H	H	3a	15	90
2	2-MeC ₆ H ₄	H	H	3b	20	60
3	C ₆ H ₅	H	H	3c	15	85
4	4-ClC ₆ H ₄	H	H	3d	10	81
5	4-BrC ₆ H ₄	H	H	3e	9	83
6	4-IC ₆ H ₄	H	H	3f	20	75
7	Me	H	H	3g	15	80
8	4-MeC ₆ H ₄	Me	H	3h	15	92
9	4-MeC ₆ H ₄	ClCH ₂	H	3i	25	70
10 ^c	4-MeC ₆ H ₄	H	Bn	3j	20	86

^a 反应条件: 磺酰胺 **1** (0.5 mmol) 和环醚 **2** (1 mL) 加入放有 IPrAuCl (4 mol%) 和 AgOTf (20 mol%) 的反应器中, 封管加热反应; ^b 分离收率; ^c 环醚 **2** (2.0 mmol), 加入甲苯 (1 mL) 作为溶剂.

参考相关文献[10], 我们推测反应机理如 Scheme 1. 在金属催化剂作用下, 首先磺酰胺进攻四氢呋喃的 2 位碳原子形成中间体 **II**, 中间体 **II** 再在金属催化剂作用下进一步脱水环合生成 *N*-磺酰基四氢吡咯类化合物.

Scheme 1

2 结论

在 IPrAuCl 和 AgOTf 催化体系作用下, 通过一系列磺酰胺和四氢呋喃类化合物反应, 合成了 *N*-磺酰基四氢吡咯类化合物, 实现了氧杂环到氮杂环的转换。该反应具有操作方便, 产率优良等优点。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

X-4 型数字显示显微熔点仪(温度计未经校正); Breker AC-80 500 MHz 型核磁共振仪(CDCl_3 为溶剂, TMS 为内标)。所用试剂均为化学纯。

3.2 *N*-磺酰基四氢吡咯类化合物的合成

在反应器中依次加入磺酰胺(0.5 mmol), 环醚(1 mL), IPrAuCl (4 mol%)和 AgOTf (20 mol%), 在 $140\text{ }^\circ\text{C}$ 封管反应 9~25 h; 将反应液冷却至室温, 加水 10 mL, 用乙酸乙酯(5 mL×3)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗, 有机相用无水硫酸钠干燥, 旋蒸除去溶剂, 剩余物经硅胶柱色谱分离, 以乙酸乙酯: 石油醚($V:V=3:1$)为洗脱剂, 得到目标产物 **3a~3j**。

1-(4-甲基苯磺酰基)-吡咯(**3a**): 白色固体, 产率 90%; m.p. $132\sim133\text{ }^\circ\text{C}$ (文献值^[11]: $123\text{ }^\circ\text{C}$); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.71 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.32 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 3.22 (t, $J=7.8\text{ Hz}$, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.74 (t, $J=7.8\text{ Hz}$, 4H)。

1-(2-甲基苯磺酰基)-吡咯(**3b**)^[9]: 无色液体, 产率 60%; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.89~7.91 (m, 1H), 7.42~7.45 (m, 1H), 7.29~7.32 (m, 2H), 3.29~3.31 (m, 4H), 2.64 (s, 3H), 1.88~1.91 (m, 4H)。

1-(苯磺酰基)-吡咯(**3c**): 白色固体, 产率 85%; m.p. $161\sim162\text{ }^\circ\text{C}$ (文献值^[9]: $154\sim155\text{ }^\circ\text{C}$); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.84~7.82 (m, 2H), 7.59~7.57 (m, 1H), 7.54~7.51 (m, 2H), 3.26~3.22 (m, 4H), 1.76~1.73 (m,

4H)。

1-(4-氯苯磺酰基)-吡咯(**3d**)^[9]: 无色液体, 产率 81%; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.76 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.49 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 3.24~3.21 (m, 4H), 1.78~1.75 (m, 4H)。

1-(4-溴苯磺酰基)-吡咯(**3e**)^[12]: 淡黄色固体, 产率 83%; m.p. $95\sim96\text{ }^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.70 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H), 7.67 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H), 3.25~3.22 (m, 4H), 1.79~1.76 (m, 4H)。

1-(4-碘苯磺酰基)-吡咯(**3f**)^[13]: 淡黄色固体, 产率 75%; m.p. $143\text{ }^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.88 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.54 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 3.25~3.21 (m, 4H), 1.79~1.76 (m, 4H)。

1-(甲磺酰基)-吡咯(**3g**): 淡黄色固体, 产率 80%; m.p. $74\sim75\text{ }^\circ\text{C}$ (文献值^[14]: $68\sim69\text{ }^\circ\text{C}$); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 3.32~3.28 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 1.94~1.91 (m, 4H)。

2-甲基-1-(4-甲基苯磺酰基)-吡咯(**3h**): 淡黄色固体, 产率 92%; m.p. $102\sim104\text{ }^\circ\text{C}$ (文献值^[15]: $94\sim95\text{ }^\circ\text{C}$); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.72 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 2H), 7.31 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 2H), 3.73~3.69 (m, 1H), 3.46~3.41 (m, 1H), 3.17~3.12 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.85~1.80 (m, 1H), 1.71~1.67 (m, 1H), 1.56~1.31 (m, 2H), 1.31 (d, $J=6.5\text{ Hz}$, 3H)。

2-氯甲基-1-(4-甲基苯磺酰基)-吡咯(**3i**)^[16]: 黄色固体, 产率 70%; m.p. $45\sim47\text{ }^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.73 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 2H), 7.33 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 2H), 3.89~3.86 (m, 1H), 3.82~3.78 (m, 1H), 3.51~3.44 (m, 2H), 3.16~3.11 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.97~1.92 (m, 1H), 1.88~1.82 (m, 1H), 1.75~1.55 (m, 2H)。

3-苄基-1-(4-甲基苯磺酰基)-吡咯(**3j**)^[17]: 淡黄色液体, 产率 86%; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.72 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 2H), 7.34~7.32 (m, 2H), 7.29~7.26 (m, 2H), 7.22~7.18 (m, 1H), 7.06 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 2H), 3.42~3.33 (m, 2H), 3.23~3.18 (m, 1H), 2.95~2.92 (m, 1H), 2.55 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.35~2.32 (m, 1H), 1.90~1.86 (m, 1H), 1.54~1.46 (m, 1H)。

References

- [1] Jain, P.; Saravanan, C.; Singh, S. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *60*, 89.
- [2] Souers, A. J.; Wodka, D.; Gao, J.; Lewis, J. C.; Vasudevan, A.; Brodjian, S.; Dayton, B.; Ogiela, C. A.; Fry, D.; Hernandez, L. E.; Marsh, K. C.; Collins, C. A.; Kym, P. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4883.
- [3] Saku, O.; Ohta, K.; Arai, E.; Nomoto, Y.; Miura, H.; Nakamura, H.; Fuse, E.; Nakasato, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 1053.
- [4] Podichetty, A. K.; Wagner, S.; Schröder, S.; Faust, A.; Schäfers, M.;

- Schober, O.; Kopka, K. Haufe, G. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 3484.
- [5] (a) De Boer, T. J.; Backer, H. J. *Org. Synth.* **1954**, *34*, 96.
(b) Yasuhara, A.; Kameda, M.; Sakamoto, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 809.
(c) Kamal, A.; Reddy, S. J.; Bharathi, E. V.; Dastagiri, D. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 348.
- [6] Kim, S. K.; Gross, D. E.; Cho, D. G.; Lynch, V. M.; Sessler, J. L. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1005.
- [7] Borén, L.; Leijondahl, K.; Bäckvall, J.E. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3237.
- [8] Ruano, J. L.; Parra, A.; Marzo, L.; Yuste, F.; Mastranzo, V. M. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2905.
- [9] Cui, D. M.; Zheng, J. Z.; Yang, L.Y. Zhang, C. *Synlett* **2010**, 809.
- [10] (a) Chen, J. Y.; Dang, L.; Li, Q.; Ye, Y.; Fu, S. M.; Zeng, W. *Synlett* **2012**, *23*, 595.
(b) Dang, L.; Li, Q.; Ma, T. M.; Sheng, S.; Zeng, W. *Int. J. Org. Chem.* **2011**, *1*, 176.
- [11] Omar, W. A. E.; Heiskanen, J. P.; Hormi, O. E. O. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 593.
- [12] Tang, X. D.; Huang, L. B.; Qi, C. R.; Wu, X.; Wu, W. Q.; Jiang, H. F. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 6102.
- [13] Heinrich, D. M.; Flanagan, J. U.; Jamieson, S. M. F.; Silva, S.; Rigoreau, L. J. M.; Trivier, E.; Raynham, T.; Turnbull, A.P.; Denny, W. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *62*, 738.
- [14] Zhou, G.; Ting, P.; Aslanian, R.; Piwinski, J. J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2517.
- [15] Yin, Y.; Zhao, G. J. *Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 40.
- [16] Yin, G. Y.; Wu, T.; Liu, G. S. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 451.
- [17] Zhang, G. Z.; Cui, L.; Wang, Y. Z.; Zhang, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1474.

(Lu, Y.)