

DOI:10.13364/j.issn.1672-6510.20160078

α -芳基磺酰基取代的丙基异腈的合成

丁 芳, 秦 龙, 盛亚茹, 芦 逵
(天津科技大学生物工程学院, 天津 300457)

摘 要: 异腈是一类重要的有机合成中间体, 可以参与多种反应. 其中对甲基苯磺酰甲基异腈(TosMIC)在杂环化合物的合成中有着广泛的应用. α -芳基磺酰基取代的烷基异腈是一种新型的 TosMIC 的类似物, 文献表明这种类型的化合物可以用来合成多取代的杂环化合物. 文献中报道的 α -对甲基苯磺酰取代的烷基异腈的合成都是通过对 TosMIC 烷基化的方法来实现的. 对于苯磺酰基上带有其他取代基的该类化合物不能用上述方法合成, 因而未见报道. 本文以取代的苯磺酰氯为起始原料, 经过水解、酸化、Mannich 反应和脱水反应合成了 3 个 α -芳基磺酰基取代的丙基异腈. 这 3 个新化合物的结构分别通过红外光谱(IR)、核磁共振氢谱(^1H NMR)、碳谱(^{13}C NMR)以及高分辨质谱(HRMS)进行了确证.

关键词: 磺酰基; 丙基异腈; 合成

中图分类号: R914.5

文献标志码: A

文章编号: 1672-6510(2016)06-0017-04

Synthesis of α -Aryl Sulfonyl Substituted Propylisocyanide

DING Fang, QIN Long, SHENG Yaru, LU Kui

(College of Biotechnology, Tianjin University of Science & Technology, Tianjin 300457, China)

Abstract: Isocyanide is an important intermediate in organic synthesis, which can participate in many reactions. Among those, tosylmethyl isocyanide(TosMIC) was widely used in the synthesis of heterocycles. Sulfonyl substituted alkylisocyanide is a novel TosMIC analogue. Previous researches showed that α -tosylmethyl substituted alkylisocyanide, which was synthesized by alkylation of TosMIC, was used in the synthesis of poly-substituted heterocycles. However, other α -aryl sulfonyl substituted alkylisocyanide could not be prepared with this method. In this research, we synthesized four α -aryl sulfonyl substituted propylisocyanide from substituted benzenesulfonyl chloride through hydrolysis, acidification, Mannich and dehydration reaction. The structure of the new synthesized compounds was confirmed by IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR and high resolution mass spectrum(HRMS).

Key words: sulfonyl; propylisocyanide; synthesis

异腈化学开始于 1859 年, Lieke 首次得到这类化合物^[1]. 1958 年, 异腈化合物首次通过酰胺脱水得到^[2]. 异腈及其衍生物能参与多种反应, 如无机反应、聚合反应、多组分反应^[3-7]等, 其中比较经典的是异腈参与的 Ugi 反应(图 1). 因此, 异腈及其衍生物已广泛地应用于复杂的天然产物和药物的合成.

对甲基苯磺酰甲基异腈(tosylmethyl isocyanide, TosMIC)作为一种特殊的异腈在有机合成中有着广泛的应用^[8], 尤其是在杂环化合物的合成中. TosMIC

参与合成吡咯的方法非常多, 如经典的 Van Leusen 反应和 Barton-Zard(BZ)反应. Van Leusen 反应(图 2)是甲基苯磺酰甲基异腈(TosMIC)在加入 1 个非亲核性碱的情况下, 与 Michael 受体(硝基烯烃、丙烯酸衍生物等)反应得到 3, 4-二取代的吡咯^[9-10].

除了 TosMIC 外, 对于 α -位有取代的 TosMIC 的应用也非常广泛, 如图 3 所示为 α -位有取代的 TosMIC 在碱性条件下和具有拉电子官能团的 α, β -不饱和双键化合物反应, 高效地合成了 2, 3, 4-三取

收稿日期: 2016-03-09; 修回日期: 2016-04-13

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(21202118)

作者简介: 丁 芳(1990—), 女, 天津人, 硕士研究生; 通信作者: 芦 逵, 副教授, lukui@tust.edu.cn.

数字出版日期: 2016-07-11; 数字出版网址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/12.1355.N.20160711.1619.012.html>.

代吡咯^[11].

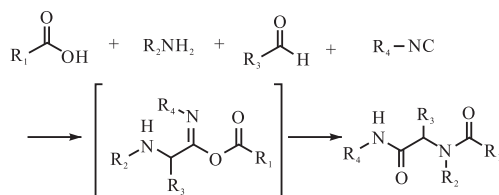


图1 Ugi反应

Fig. 1 Ugi reaction

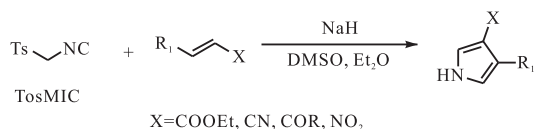


图2 TosMIC与Michael受体的反应

Fig. 2 Reaction of TosMIC with Michael acceptor

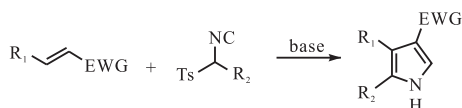


图3 α-位甲基取代的TosMIC的反应

Fig. 3 Reaction of α-substituted TosMIC

对于α-位带有不同取代基对甲基苯磺酰甲基异腈的合成方法,如烷基、芳基等取代基均有报道^[12-13]. α-位乙基取代TosMIC化合物可以通过在碱性条件下对TosMIC烷基化来制备(图4)^[12].但是,这种方法只适用于TosMIC的α-位烷基取代,对于α-位芳基取代TosMIC衍生物则需要合成α-位芳基取代的酰胺,然后通过脱水制备(图5)^[13].然而对于苯磺酰基上带有其他取代基的该类化合物的合成方法却未见文献报道.

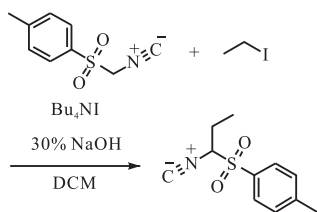


图4 α-位乙基取代的TosMIC合成路线

Fig. 4 Synthesis of TosMIC substituted by α-ethyl

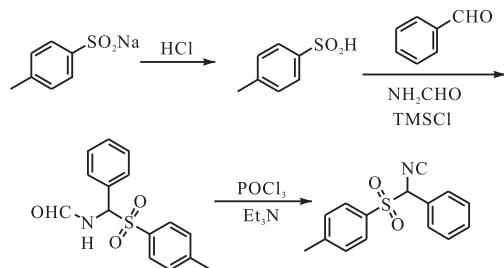


图5 α-位苯基取代的TosMIC合成路线

Fig. 5 Synthesis of TosMIC substituted by α-phenyl

1 材料与方法

1.1 试剂与仪器

三甲基氯硅烷、三氯氧磷、对氟苯磺酰氯、对甲氧基苯磺酰氯、对氯苯磺酰氯、丙醛、盐酸、碳酸氢钠、亚硫酸钠、氯化钠、无水硫酸钠、二氯甲烷、乙醇、石油醚、乙酸乙酯、四氢呋喃、正己烷、乙腈、甲苯,化学纯,市售.

循环水式真空泵,河南省予华仪器有限公司;集热式恒温加热磁力搅拌器,郑州长城科工贸有限公司;低温恒温反应浴,巩义市京华仪器有限公司;Av-400 MHz 型核磁共振仪,瑞士 Bruker 公司.

1.2 合成路线

α-芳基磺酰基取代的丙基异腈的合成路线如图6所示.

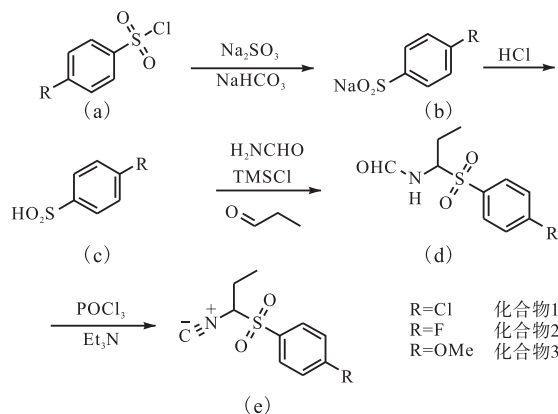


图6 α-芳基磺酰基取代的丙基异腈的合成路线

Fig. 6 Synthesis of propyl isonitrile substituted by α-arylsulfonyl

1.2.1 化合物1b的合成

将化合物1a(48 mmol, 10 g)溶于160 mL水中,加入亚硫酸钠(75.8 mmol, 9.6 g)和碳酸氢钠(75.8 mmol, 6.4 g),回流搅拌3 h.冷却至室温,使用旋转蒸发仪将水旋干,向残余物中加入150 mL乙醇.50℃加热10 min,冷却至室温,过滤.此步骤重复3次.合并滤液,旋干,得到白色固体化合物1b,产率75%.

1.2.2 化合物1c的合成

将化合物1b(47.3 mmol, 11 g)放入500 mL的圆底烧瓶中,加入75 mL水,室温搅拌,直到溶液澄清透明.加入75 mL甲基叔丁基醚,然后加入浓盐酸(3.9 mL),室温下搅拌30 min.将反应液转移到分液漏斗,分出水层.有机层加入75 mL甲苯稀释,旋蒸,直到90%溶剂被旋走.加入正己烷,抽滤,正己

烧洗滤渣, 得到白色固体化合物 1 c, 真空干燥 2 ~ 4 h, 产率 60%.

1.2.3 化合物 1 d 的合成

在三口瓶中插温度计, 氩气保护, 化合物 1 c (5.7 mmol, 1 g) 溶于 5 mL 无水乙腈和 5 mL 无水甲苯中. 加入丙醛 (5.7 mmol, 0.4 mL)、甲酰胺 (9.5 mmol, 0.4 mL) 和三甲基氯硅烷 (4.2 mmol, 0.53 mL), 混合物 50 °C 反应 5 h, 溶液变澄清. 将反应液冷却至室温, 加入 5 mL 甲基叔丁基醚, 搅拌 5 min. 冷却至 0 °C, 加入 15 mL 水, 0 °C 放置, 有固体析出. 收集固体, 甲基叔丁基醚洗固体 2 次. TLC 检测丙醛是否洗干净, 真空干燥过夜, 得到化合物 1 d, 产率 41%, 直接用于下一步实验, 氩气保存.

1.2.4 化合物 1 e 的合成

在三口瓶中插温度计, 氩气保护, 加入化合物 1 d (2.3 mmol, 610 mg), 加入 7.5 mL 无水四氢呋喃, 室温加入三氯氧磷 (4.6 mmol, 0.44 mL), 搅拌 5 min, 冷却至 0 °C, 缓慢滴入三乙胺 (13.9 mmol, 1.9 mL), 温度不要超过 5 °C. 三乙胺加毕, 5 ~ 10 °C 反应, TLC 监测反应进度, 约 30 min 反应完毕. 反应结束后, 加入 8 mL 乙酸乙酯、8 mL 水, 室温搅拌 5 min. 转移至分液漏斗, 分出水层, 有机层用 8 mL 水洗 2 次, 再用 8 mL 饱和碳酸氢钠溶液洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 柱层析 (PE : EA = 5 : 1), 得到白色固体化合物 1 e, 产率 83%.

1.2.5 化合物 2、3 的合成

化合物 2 和化合物 3 合成步骤同化合物 1, 各步产率见表 1.

表 1 化合物 2、3 合成产率
Tab. 1 Yield of compound 2, 3

化合物 2	产率/%	化合物 3	产率/%
b	77	b	54
c	57	c	45
d	23	d	16
e	47	e	81

2 结果与讨论

2.1 化合物结构表征

2.1.1 化合物 1

化合物 1 为白色固体, 熔点 94.3 ~ 94.5 °C.

IR (film) : 2 134.52, 1 702.06, 1 578.35, 1 470.10, 1 336.07, 1 158.38, 1 089.86, 1 013.78, 1 013.78, 832.10, 759.78 cm^{-1} .

^1H NMR [400 MHz, CDCl_3 , δ] : 7.94 (d, J =

8.4 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.42 (dd, J = 10.5, 3.7 Hz, 1H), 2.33 ~ 2.23 (m, 1H), 1.96 ~ 1.84 (m, 1H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

^{13}C NMR [100 MHz, CDCl_3 , δ] : 165.54, 142.28, 132.62, 131.41, 129.88, 77.32, 77.00, 76.68, 74.19, 22.33, 9.88.

HRMS (ESI) m/e $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClO}_2\text{NS}(\text{M} + \text{H})^+$ 理论值 242.004 8, 实测值 242.004 6.

2.1.2 化合物 2

化合物 2 为白色固体, 熔点 64.3 ~ 64.5 °C.

IR (film) : 2 135.05, 1 590.64, 1 493.64, 1 336.85, 1 165.86, 1 150.58, 1 082.44, 841.78, 667.31 cm^{-1} .

^1H NMR [400 MHz, CDCl_3 , δ] : 8.04 ~ 8.01 (m, 2H), 7.33 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 4.45 (dd, J = 10.4, 3.6 Hz, 1H), 2.31 ~ 2.25 (m, 1H), 1.95 ~ 1.85 (m, 1H), 1.19 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

^{13}C NMR [100 MHz, CDCl_3 , δ] : 168.04, 165.46, 133.01 (d, J = 9.9 Hz), 130.20, 117.08, 116.85, 77.32, 77.00, 76.68, 74.23, 22.35, 9.87.

HRMS (ESI) m/e $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{FNNaO}_2\text{S}(\text{M} + \text{Na})^+$ 理论值 250.030 85, 实测值 250.031 12.

2.1.3 化合物 3

化合物 3 为白色固体, 熔点 74.3 ~ 74.5 °C.

IR (film) : 2 132.04, 1 703.24, 1 594.22, 1 498.27, 1 263.39, 1 144.47, 1 084.41, 1 018.29, 837.51, 670.07 cm^{-1} .

^1H NMR [400 MHz, CDCl_3 , δ] : 7.92 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.39 (dd, J = 10.5, 3.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.29 ~ 2.23 (m, 1H), 1.93 ~ 1.81 (m, 1H), 1.18 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

^{13}C NMR [100 MHz, CDCl_3 , δ] : 164.93, 164.65, 132.29, 125.34, 114.69, 77.32, 77.00, 76.68, 74.38, 55.80, 22.53, 9.94.

HRMS (ESI) m/e $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NNaO}_3\text{S}(\text{M} + \text{Na})^+$ 理论值 262.050 84, 实测值 262.051 21.

2.2 讨论分析

在酰胺脱水合成异腈的反应过程中, 需要注意反应物物质的量以及温度对反应的影响. 三乙胺在该反应中既作催化剂又作缚酸剂, 因此三乙胺的用量对反应收率影响较大. 而三乙胺和三氯氧磷的物质的量比也需要关注, 不合理的比例会降低反应产率, 通过实验得出酰胺与三氯氧磷物质的量比为 1 : 3, 酰胺与三乙胺比为 1 : 6. 加入三氯氧磷不需要控制温度, 反应自身不会放热; 加入三乙胺时, 需要控制温

度在 5 ~ 10 °C, 避免反应产生副产物。

在酰胺脱水合成异腈的反应过程中, 加料顺序对反应也存在一定的影响。α-芳基磺酰基取代的丙基酰胺在碱性条件下不稳定, 所以先加入三氯氧磷室温搅拌, 然后在低温条件下滴加三乙胺, 能避免α-芳基磺酰基取代的丙基异腈的分解。如果先加入三乙胺, 再滴加三氯氧磷时, 反应体系呈碱性, 产物分解, 没有得到α-芳基磺酰基取代的丙基异腈。

3 结 语

本文以取代的苯磺酰氯为起始原料, 经过水解、酸化、Mannich 反应缩合得到酰胺, 然后酰胺在脱水剂三氯氧磷和缚酸剂三乙胺的作用下脱水得到α-芳基磺酰基取代的丙基异腈。此反应路线操作简便, 适用范围广泛, 产率较高, 为用α-芳基磺酰基取代的烷基异腈合成多取代的杂环化合物奠定了基础。

参考文献:

- [1] Lieke W. Ueber das cyanallyl[J]. Justus Liebigs Annalen Der Chemie, 1859, 112(3): 316–321.
- [2] Ugi I, Meyr R. Neue darstellungsmethode für isonitrile[J]. Angewandte Chemie, 1958, 70(22/23): 702–703.
- [3] Wu Jingjing, Cao Song. Cheminform abstract: Multicomponent reactions based on Fluoro-containing building blocks[J]. Current Organic Chemistry, 2009, 13(18): 1791–1804.
- [4] Hulme C, Dietrich J. Emerging molecular diversity from the intra-molecular Ugi reaction; Iterative efficiency in medicinal chemistry[J]. Molecular Diversity, 2009, 13(2): 195–207.
- [5] Marcaccini S, Torroba T. The use of the Ugi four-component condensation[J]. Nature Protocols, 2007, 2(3): 632–639.
- [6] Ugi I, Werner B, Dömling A. The chemistry of isocyanides, their multicomponent reactions and their libraries[J]. Molecules, 2003, 8(1): 53–66.
- [7] Dömling A, Ugi I. Multicomponent reactions with isocyanides[J]. Angewandte Chemie International Edition, 2000, 39(18): 3168–3210.
- [8] 王德心. 对甲苯磺酰基甲基异腈在有机合成中的应用[J]. 化学试剂, 1986, 8(4): 222–232.
- [9] Leusen D V, Leusen A M V. Synthetic Uses of Tosylmethyl Isocyanide (TosMIC) [M]. New York: John Wiley & Sons, Inc., 2004: 57.
- [10] Barton D, Zard S. A new synthesis of pyrroles from nitroalkenes[J]. Journal of the Chemical Society Chemical Communications, 1985, 16(16): 1098–1100.
- [11] Kamijo S, Kanazawa C, Yamamoto Y. Phosphine-catalyzed regioselective heteroaromatization between activated alkynes and isocyanides leading to pyrroles[J]. Tetrahedron Letters, 2005, 46(15): 2563–2566.
- [12] Nishida H, Hasuoka A, Arikawa Y, et al. Discovery, synthesis, and biological evaluation of novel pyrrole derivatives as highly selective potassium-competitive acid blockers[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2012, 20(12): 3925–3938.
- [13] Joseph S, Mark M, Sheldrake P W, et al. α-Tosylbenzyl Isocyanide[M]. New York: John Wiley & Sons, Inc., 2003: 198.

责任编辑: 郎婧