



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106045887 B

(45)授权公告日 2018.08.31

(21)申请号 201610496568.6

审查员 韩文

(22)申请日 2016.06.28

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 106045887 A

(43)申请公布日 2016.10.26

(73)专利权人 江苏之江化工有限公司

地址 224600 江苏省盐城市响水县陈家港
化工集中区

(72)发明人 不公告发明人

(74)专利代理机构 北京科家知识产权代理事务
所(普通合伙) 11427

代理人 陈娟

(51)Int.Cl.

C07C 313/28(2006.01)

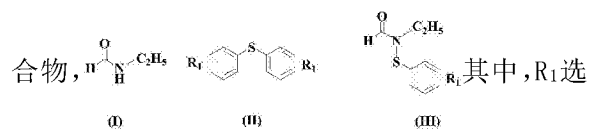
权利要求书1页 说明书7页

(54)发明名称

一种N-乙基次磺酰胺类化合物的合成方法

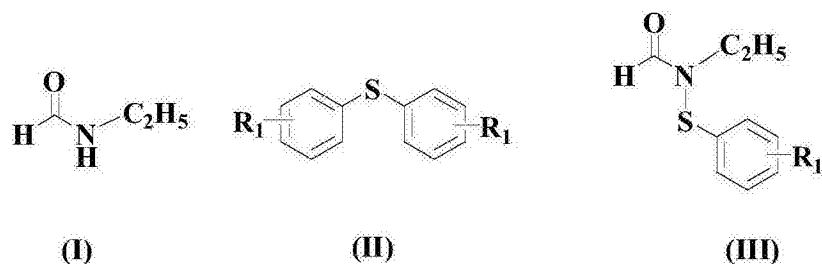
(57)摘要

本发明涉及一种下式(III)所示N-乙基次磺酰胺类化合物的合成方法,所述方法包括:在有机溶剂中,于催化剂、碱、助剂和活化剂的存在下,下式(I)化合物和下式(II)化合物发生反应,反应结束后经后处理,从而得到所述式(III)化



自H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基或卤素。所述方法采用特定的反应化合物,并通过催化剂、碱、助剂、有机溶剂和活化剂的综合选择,从而可以高产率得到目的产物,为该类化合物的合成提供了全新路径,具有广泛的实际应用价值。

1. 一种下式 (III) 所示次磺酰胺类化合物的合成方法, 所述方法包括: 在有机溶剂中, 于催化剂、碱、助剂和活化剂的存在下, 下式 (I) 化合物和下式 (II) 化合物发生反应, 反应结束后经后处理, 从而得到所述式 (III) 化合物,



R₁选自H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基或卤素;

所述催化剂为双(正丁基环戊二烯基)二氯化锆;

所述碱为1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷;

所述助剂为四苯基卟啉与三氟甲磺酸铜的混合物, 其中四苯基卟啉与三氟甲磺酸铜的摩尔比为1:3-4;

所述活化剂为N-磺酸丁基吡啶对甲苯磺酸盐;

所述有机溶剂为体积比1:2的1,4-二氧六环与聚乙二醇200的混合物。

2. 如权利要求1所述的合成方法, 其特征在于: 所述式 (I) 化合物与式 (II) 化合物的摩尔比为1:1.2-1.8。

3. 如权利要求1所述的合成方法, 其特征在于: 所述式 (I) 化合物与催化剂的摩尔比为1:0.04-0.08。

4. 如权利要求1所述的合成方法, 其特征在于: 所述式 (I) 化合物与碱的摩尔比为1:0.1-0.2。

5. 如权利要求1所述的合成方法, 其特征在于: 所述式 (I) 化合物的摩尔用量与构成所述助剂的四苯基卟啉与三氟甲磺酸铜的总摩尔量的比为1:0.08-0.15。

6. 如权利要求1-5任一项所述的合成方法, 其特征在于: 所述式 (I) 化合物与活化剂的摩尔比为1:0.05-0.1。

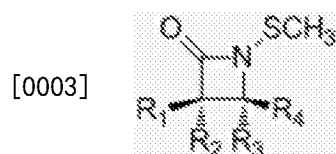
一种N-乙基次磺酰胺类化合物的合成方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种含硫化合物的合成方法,更特别地涉及一种N-乙基次磺酰胺类化合物的合成方法,属于有机化学合成领域。

背景技术

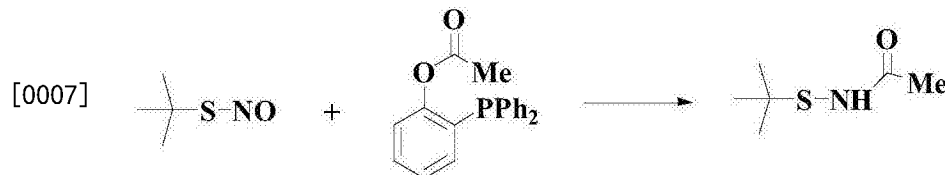
[0002] 缺电子的次磺酰胺类化合物常常具有良好的生物活性、前药活性,并可作为药物合成中的常用中间体。例如,下述的化合物即表现出优异的抗菌活性,



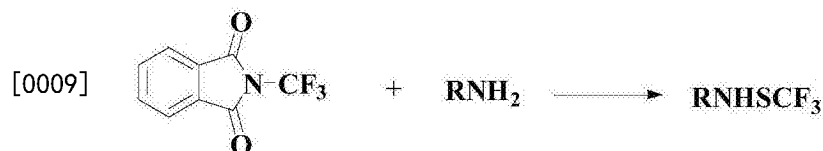
[0004] 因此,开发次磺酰胺类化合物的合成方法将对有机合成,例如医药中间体的生产等方面产生积极的影响,同时对广大科研人员来说也是一项长期且富有挑战性的工作。

[0005] 迄今为止,现有技术中已经开发了多种用于合成缺电子次磺酰胺化合物的催化反应方法。例如:

[0006] Zhang Jiming等(“Exploration of the “Traceless” Reductive Ligation of S-Nitrosothiols”, *Organic Letters*, 2009, 11, 477-480)报道了一种以S-亚硝基硫醇类化合物为原料来反应构建次磺酰胺类化合物的方法,其反应式如下:



[0008] 此外,Roman Pluta等(“Selective and Scalable Synthesis of Trifluoromethanesulfenamides and Fluorinated Unsymmetrical Disulfides using a Shelf-Stable Electrophilic SCF₃ Reagent”, *Chem. Eur. J.*, 2004, 20, 17315-17318)报道了一种次磺酰胺类化合物的合成方法,其反应式如下:



[0010] 然而,现有这些方法的反应工艺条件较为苛刻,且收率有待改善、底物来源需要进一步扩展等问题。

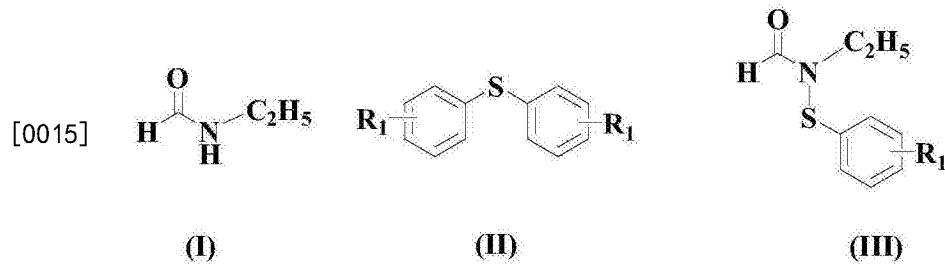
[0011] 基于这些问题的思考,本发明提供了一种N-乙基次磺酰胺类化合物的合成方法,该方法采用N-乙基甲酰胺类化合物和硫醚类化合物为起始原料,在特定催化体系的作用下,实现了N-乙基甲酰基次磺酰胺类化合物的高收率合成,具有十分广泛的实际应用价值。

[0012] 需要注意的是:本发明是同日申请的另篇专利申请的改进,所述另篇专利申请通过引用而全部并入进来。

发明内容

[0013] 为了克服上述所指出的诸多缺陷,本发明人进行了深入的研究和探索,在付出了足够的创造性劳动后,从而完成了本发明。

[0014] 具体而言,本发明的技术方案和内容涉及一种下式(III)所示N-乙基次磺酰胺类化合物的合成方法,所述方法包括:在有机溶剂中,于催化剂、碱、助剂和活化剂的存在下,下式(I)化合物和下式(II)化合物发生反应,反应结束后经后处理,从而得到所述式(III)化合物,



[0016] 其中, R_1 选自H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基或卤素。

[0017] 在本发明的所述合成方法中,所述 C_1 - C_6 烷基的含义是指具有1-6个碳原子的直链或支链烷基,非限定性地例如可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基或正己基等。

[0018] 在本发明的所述合成方法中,所述 C_1 - C_6 烷氧基则是指上述定义的“ C_1 - C_6 烷基”与O原子相连后的基团,如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、正丁氧基。

[0019] 在本发明的所述合成方法中,卤素为氟、氯、溴或碘原子。

[0020] 在本发明的所述合成方法中,所述催化剂为双(环戊二烯基)二氯化锆、二氯二茂锆、双(正丁基环戊二烯基)二氯化锆或六氟乙酰丙酮锆中的任意一种,最优选为双(正丁基环戊二烯基)二氯化锆。

[0021] 在本发明的所述合成方法中,所述碱为1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯(DBU)、1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷(DABCO)、1,5,7-三氮杂二环[4.4.0]癸-5-烯(TBD)、NaOH、叔丁醇钾或二甲氨基吡啶(DMPA)中的任意一种,最优选为1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷(DABCO)。

[0022] 在本发明的所述合成方法中,所述助剂为四苯基卟啉与三氟甲磺酸铜($Cu(OTf)_2$)的混合物,其中四苯基卟啉与三氟甲磺酸铜($Cu(OTf)_2$)的摩尔比为1:3-4,例如可为1:3、1:3.5或1:4。

[0023] 在本发明的所述合成方法中,所述活化剂为N-磺酸丁基吡啶对甲苯磺酸盐。

[0024] 在本发明的所述合成方法中,所述有机溶剂为N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基亚砷(DMSO)、甲苯、苯、乙腈、1,4-二氧六环或聚乙二醇200(PEG-200)中的任意一种或任意多种的混合物,最优选为体积比1:2的1,4-二氧六环与聚乙二醇200(PEG-200)的混合物。

[0025] 其中,所述有机溶剂的用量并没有严格的限定,本领域技术人员可根据实际情况进行合适的选择与确定,例如其用量大小以方便反应进行和后处理即可,在此不再进行详细描述。

[0026] 在本发明的所述合成方法中,所述式(I)化合物与式(II)化合物的摩尔比为1:1.2-1.8,例如可为1:1.2、1:1.5或1:1.8。

[0027] 在本发明的所述合成方法中,所述式(I)化合物与催化剂的摩尔比为1:0.04-0.08,例如可为1:0.04、1:0.06或1:0.08。

[0028] 在本发明的所述合成方法中,所述式(I)化合物与碱的摩尔比为1:0.1-0.2,例如可为1:0.1、1:0.15或1:0.2。

[0029] 在本发明的所述合成方法中,所述式(I)化合物与助剂的摩尔比为1:0.08-0.15,即所述式(I)化合物的摩尔用量与构成所述助剂的四苯基卟啉与三氟甲磺酸铜($\text{Cu}(\text{OTf})_2$)的总摩尔量的比为1:0.08-0.15,例如可为1:0.08、1:0.1、1:0.12、1:0.14或1:0.15。

[0030] 在本发明的所述合成方法中,所述式(I)化合物与活化剂的摩尔比为1:0.05-0.1,例如可为1:0.05、1:0.07、1:0.09或1:0.1。

[0031] 在本发明的所述合成方法中,反应温度为70-90℃,例如可为70℃、80℃或90℃。

[0032] 在本发明的所述合成方法中,反应时间为7-10小时,例如可为7小时、8小时、9小时或10小时。

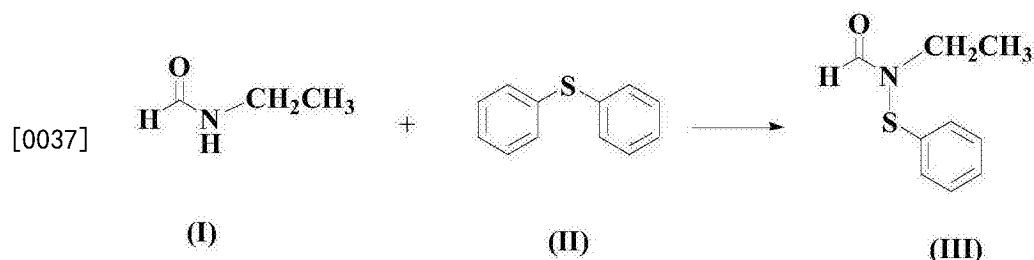
[0033] 在本发明的所述合成方法中,反应结束后的后处理可具体如下:反应结束后,将反应液趁热过滤,调节滤液的pH值至中性,然后用去离子水充分振荡,再加入石油醚萃取2-3次,合并有机相,减压浓缩,所得残留物过硅胶快速柱色谱,以体积比1:3的丙酮和氯仿的混合液进行冲洗,从而得到所述式(III)化合物。

[0034] 综上所述,本发明提供了一种次磺酰胺类化合物的合成方法,所述方法采用特定的反应化合物,并通过催化剂、碱、助剂、活化剂和有机溶剂的综合选择,从而可以高产率得到目的产物,为该类化合物的合成提供了全新路径,具有广泛的实际应用价值。

具体实施方式

[0035] 下面通过具体的实施例对本发明进行详细说明,但这些例举性实施方式的用途和目的仅用来例举本发明,并非对本发明的实际保护范围构成任何形式的任何限定,更非将本发明的保护范围局限于此。

[0036] 实施例1



[0038] 室温下,向适量有机溶剂(为体积比1:2的1,4-二氧六环与聚乙二醇200(PEG-200)的混合物)中,加入100mmol上式(I)化合物、150mmol上式(II)化合物、6mmol催化剂双(正丁基环戊二烯基)二氯化锆、15mmol碱1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷(DABCO)、12mmol助剂(为2.7mmol四苯基卟啉与9.3mmol三氟甲磺酸铜($\text{Cu}(\text{OTf})_2$)的混合物)和7.5mmol活化剂N-磺酸丁基吡啶对甲苯磺酸盐,然后搅拌下升温至80℃,并在该温度下搅拌反应9小时;

[0039] 反应结束后,将反应液趁热过滤,调节滤液的pH值至中性,然后用去离子水充分振荡,再加入石油醚萃取2-3次,合并有机相,减压浓缩,所得残留物过硅胶快速柱色谱,以体积比1:3的丙酮和氯仿的混合液进行冲洗,从而得到上式(III)化合物,产率为92.8%。

[0040] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : δ 8.44 (s, 1H) , 7.32 (m, 2H) , 7.24 (m, 3H) , 3.58 (m, 2H) , 1.17 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H) 。

[0041] 实施例2

[0042] 反应式同实施例1,具体操作过程如下:

[0043] 室温下,向适量有机溶剂(为体积比1:2的1,4-二氧六环与聚乙二醇200 (PEG-200)的混合物)中,加入100mmol所述式(I)化合物、120mmol所述式(II)化合物、8mmol催化剂双(正丁基环戊二烯基)二氯化锆、10mmol碱1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷(DABCO)、15mmol助剂(为3mmol四苯基卟啉与12mmol三氟甲磺酸铜($\text{Cu}(\text{OTf})_2$)的混合物)和5mmol活化剂N-磺酸丁基吡啶对甲苯磺酸盐,然后搅拌下升温至70 $^\circ\text{C}$,并在该温度下搅拌反应10小时;

[0044] 反应结束后,将反应液趁热过滤,调节滤液的pH值至中性,然后用去离子水充分振荡,再加入石油醚萃取2-3次,合并有机相,减压浓缩,所得残留物过硅胶快速柱色谱,以体积比1:3的丙酮和氯仿的混合液进行冲洗,从而得到所述式(III)化合物,产率为92.4%。

[0045] 表征数据同实施例1。

[0046] 实施例3

[0047] 反应式同实施例1,具体操作过程如下:

[0048] 室温下,向适量有机溶剂(为体积比1:2的1,4-二氧六环与聚乙二醇200 (PEG-200)的混合物)中,加入100mmol所述式(I)化合物、180mmol所述式(II)化合物、4mmol催化剂双(正丁基环戊二烯基)二氯化锆、20mmol碱1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷(DABCO)、8mmol助剂(为2mmol四苯基卟啉与6mmol三氟甲磺酸铜($\text{Cu}(\text{OTf})_2$)的混合物)和10mmol活化剂N-磺酸丁基吡啶对甲苯磺酸盐,然后搅拌下升温至90 $^\circ\text{C}$,并在该温度下搅拌反应7小时;

[0049] 反应结束后,将反应液趁热过滤,调节滤液的pH值至中性,然后用去离子水充分振荡,再加入石油醚萃取2-3次,合并有机相,减压浓缩,所得残留物过硅胶快速柱色谱,以体积比1:3的丙酮和氯仿的混合液进行冲洗,从而得到所述式(III)化合物,产率为92.9%。

[0050] 表征数据同实施例1。

[0051] 由上述实施例1-3可见,尤其是与同日申请的另篇专利申请相比,当本发明的合成方法中加入活化剂时,可以显著地提高产物的产率。

[0052] 如下对实施例1-3进行重复实验,以考察不同的因素对于最终反应效果的影响。

[0053] 实施例4-12

[0054] 实施例4-6:除将催化剂双(正丁基环戊二烯基)二氯化锆替换为双(环戊二烯基)二氯化锆外,其它操作均不变,从而重复实施了实施例1-3,顺次得到实施例4-6。

[0055] 实施例7-9:除将催化剂双(正丁基环戊二烯基)二氯化锆替换为二氯二茂锆外,其它操作均不变,从而重复实施了实施例1-4,顺次得到实施例7-9。

[0056] 实施例10-12:除将催化剂双(正丁基环戊二烯基)二氯化锆替换为六氟乙酰丙酮锆外,其它操作均不变,从而重复实施了实施例1-3,顺次得到实施例10-12。

[0057] 结果见下表1。

[0058] 表1

	编号	催化剂	产物产率(%)
[0059]	实施例 4-6	双(环戊二烯基)二氧化锆	89.5-90.3
	实施例 7-9	二氯二茂锆	88.7-89.5
	实施例 10-12	六氟乙酰丙酮锆	85.1-86.2

[0060] 由此可见,双(正丁基环戊二烯基)二氧化锆具有最好的催化效果,其它催化剂的效果均有显著的降低,即便是与其结构非常类似的双(环戊二烯基)二氧化锆。

[0061] 实施例13-27

[0062] 实施例13-15:除将碱DABCO替换为1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯(DBU)外,其它操作均不变,从而重复实施了实施例1-3,顺次得到实施例13-15。

[0063] 实施例16-18:除将碱DABCO替换为1,5,7-三氮杂二环[4.4.0]癸-5-烯(TBD)外,其它操作均不变,从而重复实施了实施例1-3,顺次得到实施例16-18。

[0064] 实施例19-21:除将碱DABCO替换为NaOH外,其它操作均不变,从而重复实施了实施例1-3,顺次得到实施例19-21。

[0065] 实施例22-24:除将碱DABCO替换为叔丁醇钾外,其它操作均不变,从而重复实施了实施例1-3,顺次得到实施例22-24。

[0066] 实施例25-27:除将碱DABCO替换为二甲氨基吡啶(DMPA)外,其它操作均不变,从而重复实施了实施例1-3,顺次得到实施例25-27。

[0067] 结果见下表2。

[0068] 表2

	编号	碱	产物产率(%)
[0069]	实施例 13-15	DBU	86.9-87.5
	实施例 16-18	TBD	84.3-85.1
	实施例 19-21	NaOH	87.5-88.2
	实施例 22-24	叔丁醇钾	86.9-87.7
	实施例 25-27	DMPA	81.4-82.4

[0070] 由此可见,在所有的碱中,DABCO具有最好的效果,其它碱均导致产率有显著的降低,尤其是DMPA和TBD,这证明碱的种类选择是无法预测的。

[0071] 实施例28-36

[0072] 实施例28-30:除将助剂替换为原来两种组分总用量的单一组分四苯基卟啉外,其它操作均不变,从而重复实施了实施例1-3,顺次得到实施例28-30。

[0073] 实施例31-33:除将助剂替换为原来两种组分总用量的单一组分三氟甲磺酸铜(Cu(OTf)₂)外,其它操作均不变,从而重复实施了实施例1-3,顺次得到实施例31-33。

[0074] 实施例34-36:除将助剂予以省略外,其它操作均不变,从而重复实施了实施例1-3,顺次得到实施例34-36。

[0075] 结果见下表3。

[0076] 表3

	编号	助剂	产物产率(%)
[0077]	实施例 28-30	四苯基吡啶	87.9-88.6
	实施例 31-33	Cu(OTf) ₂	63.3-64.2
	实施例 34-36	无	70.5-71.4

[0078] 由此可见,当使用任何一种单一组分作为助剂时,产率有显著的降低,尤其是仅仅使用Cu(OTf)₂时,产率降低至63.3-64.2%。而更令人惊讶的是,当不使用助剂时,产率反而有70.5-71.4%,要高于实施例31-33仅仅使用Cu(OTf)₂时的产率,这证明Cu(OTf)₂并未起到任何改善效果。而当Cu(OTf)₂与四苯基吡啶组合使用时,则取得了实施例1-3的优异产率,这证明两者之间发挥了意想不到的协同效果和相互促进作用。

[0079] 实施例37-43

[0080] 除将有机溶剂替换为如下的单一组分外,其它操作均不变,从而重复实施了实施例1-3,得到实施例37-43,所使用的有机溶剂、实施例对应关系和产物产率见下表4。

[0081] 表4

	编号	有机溶剂	对应实施例	产物产率(%)
[0082]	实施例 37	DMF	实施例 1	83.7
	实施例 38	DMSO	实施例 2	88.3
	实施例 39	甲苯	实施例 3	86.9
	实施例 40	苯	实施例 1	85.5
	实施例 41	乙腈	实施例 2	87.2
	实施例 42	1,4-二氧六环	实施例 3	86.3
	实施例 43	PEG-200	实施例 1	85.8

[0083] 由此可见,当使用单一有机溶剂时,产率均要显著低于使用1,4-二氧六环与PEG-200混合物时的产率,这证明有机溶剂的种类对于反应进程有一定的影响。

[0084] 实施例44-46

[0085] 除将其中的活化剂N-磺酸丁基吡啶对甲苯磺酸盐予以省略外,其它操作均不变,从而重复实施了实施例1-3,顺次得到实施例44-46,结果见下表5。

[0086] 表5

	编号	活化剂	产物产率(%)
[0087]	实施例 44	无	78.1
	实施例 45	无	77.5
	实施例 46	无	77.6

[0088] 由此可见,当不使用该活化剂时,产物的产率有了显著的降低,这证明N-磺酸丁基吡啶对甲苯磺酸盐的使用,可以显著改善反应活性,促进反应正向进行,从而取得了优异的技术效果。

[0089] 综上所述,本发明提供了一种次磺酰胺类化合物的合成方法,所述方法采用特定的反应化合物,并通过催化剂、碱、助剂、有机溶剂和活化剂的综合选择,从而可以高产率得到目的产物,为该类化合物的合成提供了全新路径,具有广泛的实际应用价值。

[0090] 应当理解,这些实施例的用途仅用于说明本发明而非意欲限制本发明的保护范围。此外,也应理解,在阅读了本发明的技术内容之后,本领域技术人员可以对本发明作各种改动、修改和/或变型,所有的这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的保护范围之内。