

# 一种基于酰胺 $\alpha$ -烷基化反应制备 1,5-二取代-2-吡咯烷酮的方法<sup>①</sup>

黄培强<sup>1,2</sup> 郑洪<sup>1</sup> 陈忠<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>厦门大学化学系 厦门 361005; <sup>2</sup>兰州大学应用有机化学国家重点实验室 兰州 73000)

**摘要** 在酸催化条件下,1-苯基-5-苯磺基-2-吡咯烷酮与三类亲核试剂反应以良好的产率得到相应的酰胺  $\alpha$ -烷基化产物 5-取代-1-苯基-2-吡咯烷酮。

**关键词** 2-吡咯烷酮, 酰胺  $\alpha$ -烷基化, 磺

中国图书分类号 O 626.13

取代的 2-吡咯烷酮 **1** 是一类重要的合成中间体,通过 **1** 合成蚂蚁毒素生物碱: 反式-2-基-5-庚基吡咯烷 **2**<sup>[1]</sup>、(+)-Monomorphine I **3**<sup>[2]</sup>、(-)-Gephyrotoxin 223 AB **4**<sup>[3]</sup> (均从 **1**, R = *n*Bu, R' = H, Bn) 和 (+)-Xenovenine **5**<sup>[4]</sup> (从 **1**, R = Me, R' = H) 已有报道 (图 1)。纵观合成 1,5-二取代-2-吡咯烷酮 **1** 的方法,基于 5-取代-2-吡咯烷酮 **6** 的酰胺  $\alpha$ -烷基化<sup>[5]</sup> 的路线,表现出广泛的合成潜力,因为从一个共同的中间体出发,只需一步反应就可在 C-5 位引进取代基。然而, **6** 的反应性较低,只有 Ley 最近发展的 5-苯磺基-2-吡咯烷酮 **7** 可与格氏试剂反应<sup>[6]</sup>。因此,进一步研究可用于 **7** 的酰胺  $\alpha$ -烷基化反应的碳亲核试剂是一项有意义的工作。本文报道,选择适当的酸催化剂,三种不同类型的碳亲核试剂可与 **7** 进行酰胺  $\alpha$ -烷基化反应得到 1,5-二取代-2-吡咯烷酮。

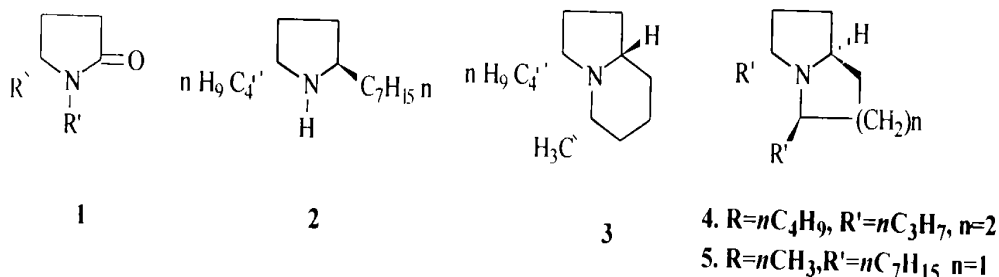


图 1 从 2-吡咯烷酮 **1** 合成蚂蚁毒素生物碱 **2-5**

Fig. 1 Synthesis of ant venom alkaloids **2-5** from 2-pyrrolidinone **1**

① 本文 1996-04-24 收到; 国家自然科学基金、国家教委和福建省自然科学基金资助项目

## 1 实验

**1.1** IR 用 Shimadzu R-408 型红外光谱仪测定;  $^1\text{H NMR}$  用 Varian 200 或 500 MHz 核磁共振仪测定, TMS 为内标,  $\text{CDCl}_3$  为溶剂; MS 用 HP-5989A 型质谱仪测定; 所有试剂 溶剂均为 AR 级, 溶剂按常法干燥.

### 1.2 化合物 7 按文献 [6] 方法制备

### 1.3 1-苄基-5-甲基-2-吡咯烷酮 (1a)

取无水  $\text{ZnBr}_2$  (180 mg, 0.80 mmol) 于干燥的二氯甲烷溶液中 (3 mL), 在氮气氛下慢慢滴加入 2.5 mol/L 的 MeMgI 乙醚溶液 0.64 mL (1.60 mmol), 在室温下搅拌 0.5 h. 用冰盐浴冷却至  $-1^\circ\text{C}$  后, 慢慢滴加 7 (127 mg, 0.40 mmol) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液, 在此温度下搅拌 11 h. 慢慢加入饱和氯化铵水溶液 (0.80 mL), 混合液用二氯甲烷萃取 (6 mL  $\times$  3). 合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩. 粗产物经硅胶柱层析分离 (洗脱液: 乙酸乙酯/石油醚 = 1/3) 得 1a 67 mg, 产率 88%. 无色油状物. IR (film)  $\nu_{\text{max}}$ : 2920, 1680, 1360, 1252, 700  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.16(d,  $J=6.2$  Hz, 3H), 1.61(m, 1H), 2.15(m, 1H), 2.45(m, 2H), 3.52(dq,  $J=13.4$  and 6.2 Hz, 1H), 4.00(d,  $J=15.0$  Hz, 1H), 4.98(d,  $J=15.0$  Hz, 1H), 7.30(m, 5H) ppm; MS(m/z): 189( $\text{M}^+$ , 19), 174( $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ , 12), 91(100); 高分辨质谱 ( $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}$ ): 计算值 实验值 = 189.1153/189.1162.

### 1.4 1-苄基-5-正丁基-2-吡咯烷酮 (1b)

按合成 1a 的方法制备, 产率 98%. IR (film)  $\nu_{\text{max}}$ : 2953, 2930, 2862, 1687, 1418, 702  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90(t,  $J=7.0$  Hz, 3H); 1.10-1.50(m, 5H), 1.60-1.80(m, 2H), 2.12(m, 1H), 2.48(m, 2H), 3.42(m, 1H), 4.01(d,  $J=15.0$  Hz, 1H), 5.02(d,  $J=15.0$  Hz, 1H), 7.30(m, 5H) ppm; MS(m/z): 231( $\text{M}^+$ , 18), 174( $\text{M}^+ - \text{Bu}$ , 69), 91(100).

### 1.5 1,5-二苄基-2-吡咯烷酮 (1c)

按合成 1a 的方法制备, 产率 65%. IR (film)  $\nu_{\text{max}}$ : 2926, 1685, 1496, 1451, 1418, 1362, 1245, 740, 700  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.70-2.00(m, 2H), 2.28(dd,  $J=8.8, 7.5$  Hz, 2H), 2.59(dd,  $J=13.5, 8.5$  Hz, 1H), 3.02(dd,  $J=13.5, 4.2$  Hz, 1H), 3.66(ddd,  $J=12.4, 8.5, 4.2$  Hz, 1H), 4.00(d,  $J=15.0$  Hz, 1H), 5.10(d,  $J=15.0$  Hz, 1H), 7.08(m, 2H), 7.30(m, 8H); MS(m/z): 265( $\text{M}^+$ , 0.5), 175(12.8), 174( $\text{M}^+ - \text{Bn}$ , 87), 104(2), 92(12), 91(100), 77(45), 65(18).

### 1.6 1-苄基-5-丙二酸二乙酯基-2-吡咯烷酮 (1d)

在氮气氛下, 向 7 (75 mg, 0.24 mmol) 的二氯甲烷溶液 (3 mL) 慢慢滴入 1.0 mol/L 的四氯化钛甲苯溶液 (0.55 mL, 0.55 mmol), 室温下搅拌 0.5 h, 然后往反应瓶里慢慢滴加入丙二酸二乙酯 (0.10 mL, 0.73 mmol). 室温下搅拌 21 h 后用饱和碳酸钠溶液中和, 二氯甲烷萃取 (6 mL  $\times$  3). 合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩. 粗产物经硅胶柱层析分离 (洗脱液: 乙酸乙酯/石油醚 = 1/2.5) 得 1d 45 mg, 产率 57%. 无色油状物. IR (film)  $\nu_{\text{max}}$ : 2980, 2940, 1742, 1731, 1692, 1500, 1445, 1418, 1380, 1305, 1261, 1177, 1096, 705  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.23(t,  $J=7.1$  Hz, 3H), 1.25(t,  $J=7.1$  Hz, 3H),

2.16~2.28(m, 2H), 2.40(ddd,  $J=17.2, 10.0, 4.7$  Hz, 1H), 2.55(ddd,  $J=17.2, 9.2, 9.0$  Hz, 1H), 3.73(d,  $J=15.3$  Hz, 1H), 4.08(ddd,  $J=8.6, 4.9, 4.0$  Hz, 1H), 4.16(m, 4H), 4.08(ddd,  $J=8.6, 4.9, 4.0$  Hz, 1H), 4.16(m, 4H), 5.01(d,  $J=15.3$  Hz, 1H), 7.30(m, 5H) ppm; MS( $m/z$ ): 334( $M^+$ , 34), 74(73), 146(31), 91(100).

### 1.7 1-苄基-5-[2'-(3'-氧代戊酸乙酯)基]-2-吡咯烷酮 (1e)

按合成 1d 的方法制备,为两非对映异构体的混合物,比例为 61/39,总产率 90%. IR (film)  $\nu_{\max}$ : 2975, 1740, 1680, 1445, 1420, 1360, 1300, 1250, 1030, 710  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$ (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.24(t,  $J=7.9$  Hz, 3H, minor isomer), 1.27(t,  $J=7.4$  Hz, 3H, maj.), 2.02(s, 3H, min.), 2.06(s, 3H, maj.), 2.07~2.36(m, 2H, min.+maj.), 2.40~2.70(m, 2H, min.+maj.), 3.75(d,  $J=5.4$  Hz, maj.), 4.09(d,  $J=15.2$  Hz, 1H, maj.), 4.10~4.30(m, 3H, 重叠, OCH<sub>2</sub>, min.+maj.; H-5, PhCHN, min.), 4.70(d,  $J=15.4$  Hz, 1H, min.), 4.90(d,  $J=15.2$  Hz, 1H, maj.), 7.30(m, 5H, min.+maj.) ppm; MS( $m/z$ ): 303( $M^+$ , 13), 250(5), 230(7), 189(35), 174(53), 91(100); 高分辨质谱 ( $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_4$ ): 计算值/实验值 = 303.1470/303.1491.

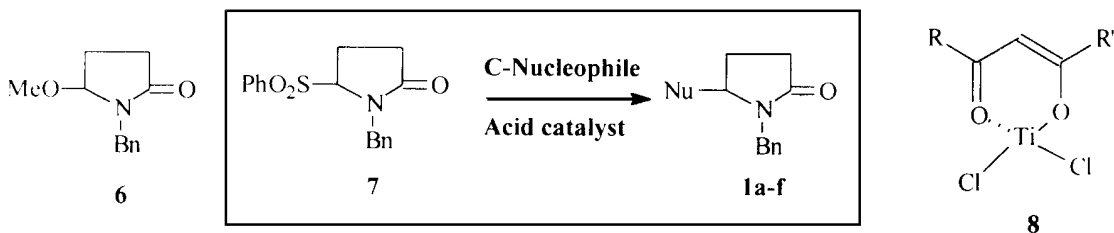
### 1.8 1-苄基-5-(4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮 (1f)

把 60 mg 砜 7(0.19 mmol)溶于 1 mL 三氟乙酸溶液中,加入苯甲醚(206 mg, 1.9 mmol)混合液在 45°C 下搅拌 2 h,冷却至室温后用 5 mL 二氯甲烷稀释,用冰盐液冷却,加 5 mol/L 的氢氧化钠水溶液中和.混合物用二氯甲烷萃取三次.合并的有机相经盐水洗涤,干燥( $\text{MgSO}_4$ ),过滤,减压,浓缩,柱层析分离得产物 1f(39 mg, 74%),其中邻、对位区域产物的比例为 28:72.淡黄色油状物. IR (film)  $\nu_{\max}$ : 2900, 1675, 1520, 1483, 1465, 1405, 1240  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$ (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.89, 1.99, (2m, 2H), 2.37, 2.51, 2.63(3m, each 1H), 3.46(d,  $J=15.0$  Hz, maj.), 3.56(d,  $J=15.0$  Hz, 1H, min.), 3.82(s, 3H, min.), 3.83(s, 3H, maj.), 4.38(dd,  $J=8.0$  and 6.0 Hz, 1H, maj.), 4.82(m, 1H, min.), 5.08(d,  $J=15.0$  Hz, 1H, maj.+min.), 6.90~7.30(m, 4H, maj.+min.) ppm; MS( $m/z$ ): 281( $M^+$ , 48), 225(24), 216(40), 201(25), 189(100), 174(54), 91(82).

## 2 结果与讨论

我们的前期工作表明,在多种 Lewis 酸催化剂(如三氟化硼合乙醚、四氯化钛、溴化锌)存在下,5-甲氧基-1-苄基-2-吡咯酮 6 不能与包括格氏试剂和有机铜试剂在内多种碳亲核试剂反应.类似的结果文献也有过报道<sup>[7]</sup>.这些结果表明, G-5 位烷氧基作为离去基的活性不够. 用更好的离去基苯砜基代替烷氧基,所得的化合物 7 可在无水氯化锌催化下与格氏试剂在室温下顺利反应.

在本研究中,我们用无水溴化锌代替无水氯化锌,格氏试剂与砜 7 的酰胺  $\alpha$ -烷基化反应(图 2)不但可以进行,而且可在更低的温度下(冰盐浴, -11°C)进行,结果示于表 1.在较低温度下反应,对今后把该法用于立体选择性合成是有意义的.而无水溴化锌比无水氯化锌更易得,操作更方便.接着,我们研究把反应扩展到其它碳亲核试剂.研究的第一类亲核试剂是带有活泼亚甲基的化合物.结果表明,在无水溴化锌存在下,丙二酸二乙酯和乙酰乙酸乙酯均不能与 7 反应,用无水四氯化钛作催化剂,则反应顺利进行.这可能是由于四价钛更有利于形成活

图 2 从 7 经酰胺  $\alpha$ -烷基化反应制备 1,5-二取代-2-吡咯烷酮 1a-fFig. 2 Preparation of 1,5-disubstituted 2-pyrrolidinones 1a-f via the  $\alpha$ -amidoalkylation of sulfone 7

性中间体 8, 这样四氯化钛起着促进苯磺基离去和活化亲核试剂双重作用. 与乙酰乙酸乙酯反应的产物 1e 为两非对映异构体的混合物, 比例为 61:39.

表 1 从 7 制备 1,5-二取代-2-吡咯烷酮 1a-f

Tab. 1 Preparation of 1,5-disubstituted 2-pyrrolidinones 1a-f from sulfone 7

序号	亲核试剂	催化剂(当量)	温度 (C)(时间 h)	产率 (%) (化合物 1)
1	MeMgI	ZnBr <sub>2</sub>	-11 (11)	88 (1a)
2	<i>n</i> -BuMgBr	ZnBr <sub>2</sub> (2.0)	-11 (11)	98 (1b)
3	BnMgCl	ZnBr <sub>2</sub> (2.0)	-11 (11)	65 (1c)
4	CH <sub>2</sub> (CO <sub>2</sub> Et) <sub>2</sub>	TiCl <sub>4</sub> (3.0)	25 (21)	90 (1d)
5	AcCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	TiCl <sub>4</sub> (2.7)	25 (21)	57 (1e)
6	PhOMe	TFA (neat)	45 (2)	74 (1f)

我们进一步把反应扩展到富电子的芳香族化合物, 由于这类化合物反应性低, 需要更强烈的条件反应才能进行. 这样, 在 45°C 下, 苯甲醚与磺 7 在三氟乙酸中反应得到两区域异构体的混合物, 总收率为 74%. 根据 <sup>1</sup>H NMR 谱积分计算, 两区域异构体的比例为 72:28.

上述结果显示, 磺 7 可与多种碳亲核试剂进行酰胺  $\alpha$ -烷基化反应生成 1,5-二取代-2-吡咯烷酮, 酸催化剂在这类反应中起关键作用, 由于 1b 已被转化为蚂蚁毒素生物碱 2, 因此本工作构成了这个生物碱形式上的合成.

## 参 考 文 献

- 1 takahata H, Yamazaki T. Synthesis of heterocycles using thioamide groups. *Heterocycles*, 1988, 27(8): 1953-1973
- 2 Saliou C et al. Total synthesis of (+)-monomorphine I from chiral cyclic B-enamino ester. *Tetrahedron Lett.*, 1991, 32(28): 7199-7206

- 3 Fleurant A et al. Enantioselective synthesis of (-)- gephyrotoxine 223AB, [(3R, 5R, 9R)- 3- utyl- 5 - propyloctahydroindolizine]. *Tetrahedron Asymmetry*, 1993, 4(7): 1 429~ 1 430
- 4 Provot O et al. Synthesis of ant venom alkaloids from chiral $\beta$ - enmino lactones (3S, 5R, 8S)- 3- heptyl - 5- methylprololizidine. *J. Org. Chem.*, 1992, 57(7): 2 163~ 2 166
- 5 Zaugg H E.  $\alpha$ - Amidoalkylation at carbon recent advances, *Synthesis*, 1984, (2): 108~ 110
- 6 Brown D S et al. Substitution reactions of 2- phenylsulphonyl- piperidines and - pyrrolidines with carbon nucleophiles. *Tetrahedron*, 1991, 47(7): 1 131~ 1 328
- 7 Smith III AB et al. Calyculin synthetic studies. 2. Stereocontrolled assembly of the C(9)- C(13) dithiane and C(26)- C(37) oxazole intermediates. *Tetrahedron Lett.*, 1991, 32(37): 4 859~ 4 862

## Preparation of 1,5- Disubstituted 2- Pyrrolidinones Via $\alpha$ - Amidoalkylation

Huang Peiqiang<sup>1,2</sup> Zheng Hong<sup>1</sup> Chen Zhong<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Dept. of Chem., Xiamen Univ., Xiamen 361005;

<sup>2</sup>State Key Lab. For Appl. Org. Chem., Lanzhou Univ., Lanzhou 730000)

**Abstract** Acid catalyzed  $\alpha$ - amidoalkylation of 1- benzyl- 5- phenylsulfonyl- 2- pyrrolidinone with three type of nucleophile led the formation of the corresponding 5- substituted- 1- benzyl- 2- pyrrolidinones in good to excellent yield.

**Key words** 2- Pyrrolidinone,  $\alpha$ - Amidoalkylation, Sulfone