

Burgess 试剂在有机合成中的应用新进展

李健, 滕大为, 曹国锐*

(青岛科技大学 化工学院, 山东 青岛 266042)

摘要: Burgess 试剂(N-(三乙基铵磺酰)氨基甲酸甲酯)是一种温和的选择性脱水剂, 可有效促进多种反应, 在有机合成领域具有重要的应用价值, 已广泛应用于药物及天然产物的合成。该综述简要介绍了 Burgess 试剂的合成方法, 同时对近年来其应用进展进行了总结, 主要包括醇脱水合成烯烃、酰胺脱水合成异氰或腈、诱导合成杂环化合物、醇的氧化反应、磺酸酯以及磺酰胺类化合物的合成, 并对部分反应机理进行了介绍。期望 Burgess 试剂在官能团转化以及其他反应类型中的应用更加广阔, 为有机合成领域的发展提供新的动力。

关键词: Burgess 试剂; 脱水反应; 环化; 有机合成; 应用

中图分类号: O621.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 0258-3283(2023)04-0052-11

DOI: 10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0867

Recent Progresses on the Application of Burgess Reagent in Organic Synthesis LI Jian, TENG Da-wei, CAO Guo-ru^{*} (College of Chemistry Engineering, Qingdao University of Science and Technology, Qingdao 266042, China)

Abstract: Burgess reagent (N-(triethylammonium sulfonyl) methyl carbamate) is a mild and selective dehydrating agent that can effectively promote a variety of reactions. It has important application value in organic synthesis and has been widely used in the synthesis of drugs and natural products. In this review, the synthesis methods of Burgess reagent were briefly introduced and the application progress in recent years was summarized. This review paper mainly included the synthesis of olefin by alcohol dehydration, the synthesis of isocyanide and nitrile by amide dehydration, the synthesis of induced heterocycles, the oxidation of alcohols, and the synthesis of sulfonic esters or sulfonamide compounds. Mechanisms of some reactions were introduced. It is expected that Burgess reagent will be more widely used in functional group conversion and other type of reaction, providing new impetus for the development of organic synthesis.

Key words: Burgess reagent; dehydration reaction; cyclization; organic synthesis; application

Burgess 试剂, 即 N-(三乙基铵磺酰)氨基甲酸甲酯, 是美国化学家 Edward meredith burgess 于 1968 年通过氯磺酰异氰酸酯与甲醇和三乙胺在苯中反应制得的一种氨基甲酸酯类内盐(图 1)^[1,2]。该试剂对空气和水分十分敏感, 容易失活, 最好制备后立即使用。随着研究的不断深入, 陆续出现了关于 Burgess 试剂结构改进的报道(图 2)^[3-5], 虽然表现出良好的稳定性和反应性, 但仍存在选择性差、溶解度低等缺点。Burgess 试剂凭借其温和的反应条件以及高选择性, 在有机合成领域获得了广泛应用, 例如仲醇或

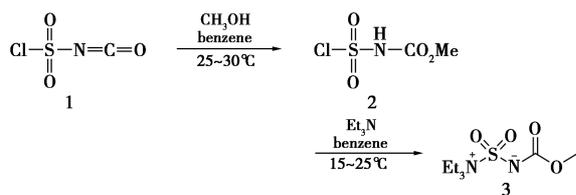


图 1 N-(三乙基铵磺酰)氨基甲酸甲酯的合成

Fig.1 Synthesis of N-(triethylammonium sulfonyl) methyl carbamate

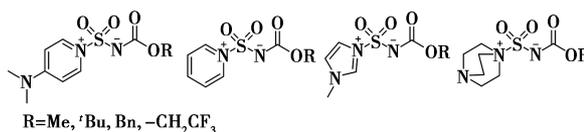


图 2 改进型 Burgess 试剂

Fig.2 Modified Burgess reagent

叔醇脱水制备烯烃^[6], 将伯酰胺、甲酰胺和伯硝基烷烃化合物转化为相应的腈^[7,8]、异氰^[9,10]和腈氧化物^[11,12]; 在反应中作为氮源, 将氨基醇、1,2-二醇和环氧化物转化为磺酰胺或氨基磺酸酯类化合物^[13,14]; 诱导分子内噁唑啉类、噁唑啉类化合物等杂环化合物的合成^[15], 并且在许多天然产

收稿日期: 2022-11-29; 网络首发日期: 2023-01-17

作者简介: 李健(1997-), 男, 山东济南人, 硕士生, 主要研究方向为精细化学品设计与合成。

通讯作者: 曹国锐, E-mail: caoguo-ru@qust.edu.cn。

引用本文: 李健, 滕大为, 曹国锐. Burgess 试剂在有机合成中的应用新进展[J]. 化学试剂, 2023, 45(4): 52-62。

物、药物和配体的合成过程中也发挥了重要作用。本文在相关文献综述的基础上^[16,17],总结了 2014 年以来 Burgess 试剂在有机合成中应用的新进展,并讨论了有关反应机理。

1 Burgess 试剂在脱水反应中的应用

1.1 醇脱水合成烯烃

Burgess 试剂可促使醇选择性脱水得到烯烃化合物,2014 年, Jiang 等^[18]将该方法用于天然产物四环石松生物碱前体的合成(图 3)。由于受分子结构中空间位阻的影响,作者通过 Barton-Mc-Combie 自由基反应未实现化合物 4 醇羟基的消除,而通过 Burgess 试剂对醇选择性脱水得到了单一的烯烃产物,产率可达 80%。

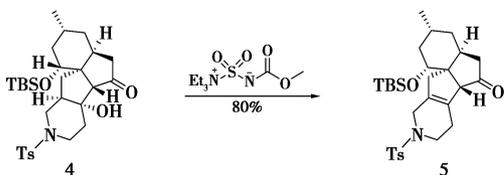


图 3 Burgess 试剂促进醇选择性脱水

Fig.3 Burgess reagent selectively promoted dehydration of alcohols

2016 年, Mitra 等^[19]报道了非质子酸 Burgess 试剂介导芳烃桥联环己-2-烯-1,4-二醇前体的脱水芳构化反应(图 4)。在质子酸对甲苯磺酸介导的脱水芳构化条件下,加热超过 60 °C,苯环易发生重排反应生成异构体 8。当选用硫酸氢钠、二水合氯化亚锡、四氯化锡和三氟甲磺酸酐四种酸性试剂时,反应产率较低或未得到芳构化产物。

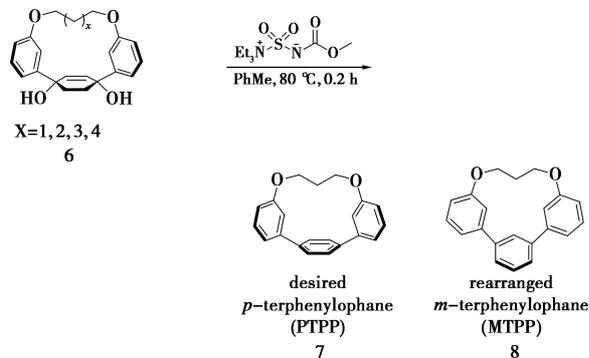


图 4 Burgess 试剂介导芳烃桥联环己-2-烯-1,4-二醇前体的脱水芳构化反应

Fig.4 Burgess reagent mediated dehydration aromatization of aromatic bridged cyclohex-2-ene-1,4-diol precursors

作者将研究重点转移到非酸性脱水条件下,同时当使用 Burgess 试剂在甲苯溶液中加热至 80 °C 反应,以 58%~68% 的产率得到芳构化产物 7,并未形成重排异构体 8。这是 Burgess 试剂在非平面苯系化合物合成中的首次应用,对于合成含有弯曲苯环的联芳基天然产物具有重要意义。

2017 年, Gross 等^[20]在微波辐射条件下,采用 Burgess 试剂实现了 α -羟甲基四氢呋喃的区域选择性脱水(图 5)。研究发现,当选用硫酸、硫酸氢钾、无水氯化锌、五氧化二磷、Martin 硫化物等脱水剂时,化合物 9 的醇羟基容易消除生成更稳定的烯烃产物 11,导致无目标产物 10 生成或者区域选择性较差。改用 Burgess 试剂在微波加热及二氧六环条件下,可高区域选择性的获得 2-乙烯基四氢呋喃产物 10,产率为 68%。

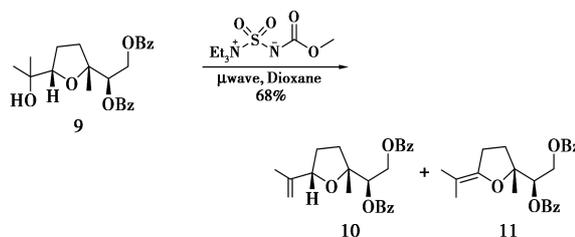


图 5 Burgess 试剂促进 α -羟甲基四氢呋喃选择性脱水

Fig.5 Burgess reagent selectively promoted dehydration of α -hydroxymethyl tetrahydrofuran

Steenkrotin B 是从巴豆属中分离出的具有中等抗疟原虫活性的天然产物,2018 年, Xuan 等^[21]报道了 (\pm)-Steenkrotin B 的全合成(图 6),在其中的消去步骤,使用 MsCl/DBU,氯化亚砷/吡啶,对甲苯磺酸等进行醇脱水都会导致原料分解,使用 Burgess 试剂处理不稳定的化合物 12,在四氢呋喃及 60 °C 条件下,以 78% 的产率得到产物 13,高效完成了分子结构中包含酸性敏感官能团底物的脱水反应。

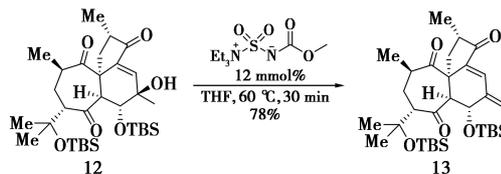


图 6 Burgess 试剂在 Steenkrotin B 全合成中的应用

Fig.6 Application of Burgess reagent in total synthesis of Steenkrotin B

Cotylenin A 是从枝孢菌属中分离出来,起初

作为植物生长调节剂,后发现具有抗癌活性。2020年,Uwamori等^[22]首次完成了Cotylenin A的对映选择性全合成(图7),其中一步醇脱水反应,作者使用Burgess试剂在室温条件下处理仲醇,顺利的转化为烯酮化合物,产率为84%。

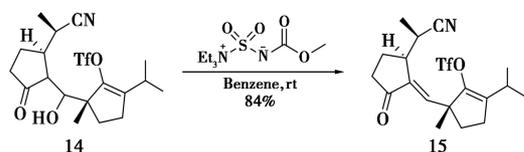


图7 Burgess试剂在Cotylenin A全合成中的应用

Fig.7 Application of Burgess reagent in total synthesis of Cotylenin A

1.2 甲酰胺脱水合成异氰化合物

2015年,Salvador等^[23]报道了通过连续Ugi多组分环加成法制备环状肽的策略。在其研究中,作者通过甲酰胺底物脱水合成异氰化合物,筛选了多种脱水剂,发现三氯氧磷和Burgess试剂获得了良好的产率,与三氯氧磷相比,使用Burgess试剂能够高效得到目标产物(图8)^[24]。通过对工艺条件优化,最终在乙腈为溶剂,50℃下,微波反应20 min以93%的产率得到异氰化合物17。2021年,该课题组使用Burgess试剂制备异氰化合物,将其用于新开发的氨/甲醛偶联Ugi反应中^[25]。

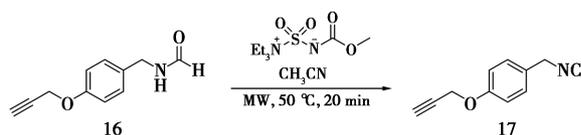


图8 Burgess试剂促进甲酰胺脱水合成异氰化合物

Fig.8 Burgess reagent promoted dehydration of formamide to synthesize isocyanide

2016年,Dine等^[26]在温和的催化条件下,建立了一锅法从苄胺直接制备异氰化合物(图9)。首先在硼酸和醋酸催化下,DMF与苄胺生成甲酰胺,再与Burgess试剂反应脱水得到相应的苄基异氰化合物,产率为65%。作者筛选了多种脱水条

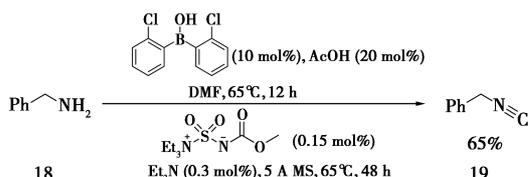


图9 Burgess试剂介导苄胺一锅法制备异氰化合物

Fig.9 Burgess reagent mediated benzylamine one-pot preparation of isocyanide compounds

件,发现DMF作溶剂,Burgess试剂作为脱水剂时反应效果最好。

2017年,Santhosh等^[27]通过Burgess试剂对化合物21中的甲酰胺基脱水制得异氰化合物22,并将其用于拟肽的合成(图10)。当反应底物取代基为丙基、苯基和苄基时,使用Burgess试剂脱水都取得了良好的反应效果,产率分别为81%~91%,相较于使用三光气/N-甲基吗啡啉对甲酰胺脱水,该方法反应条件更加温和,避免了产物发生消旋化。

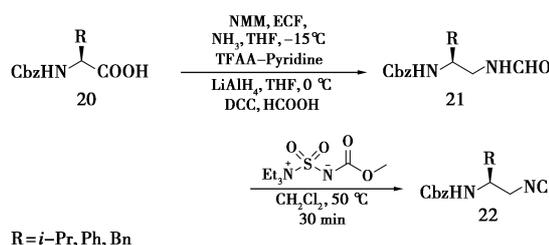


图10 Burgess试剂用于制备光学活性的异氰化合物

Fig.10 Burgess reagent for preparation of optically active isocyanide compounds

1.3 伯酰胺脱水合成腈基化合物

BAY 85-8501是一种中性粒细胞弹性酶抑制剂,在肺部疾病的治疗中显示出较好的活性。2015年,Von等^[28]报道了在室温下,使用Burgess试剂在四氢呋喃中对伯酰胺脱水得到腈基化合物,产率为87%,随后经过氮甲基化反应完成了BAY 85-8501的合成(图11)。

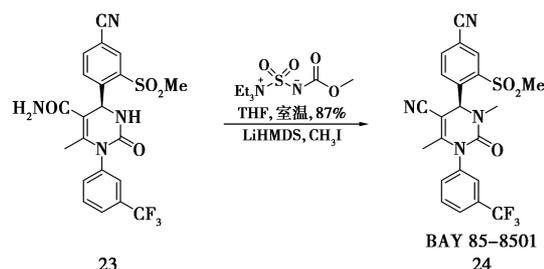


图11 Burgess试剂在BAY 85-8501合成中的应用

Fig.11 Application of Burgess reagent in the synthesis of BAY 85-8501

2019年,Jackson等^[29]开发了一种新型、口服生物可利用的C—C趋化因子受体4(CCR4)拮抗剂,在其合成过程中,使用Burgess试剂在室温和二氯甲烷的条件下对伯酰胺脱水,以88%的产率得到腈基化合物,然后经亲核取代反应得到CCR4拮抗剂(图12)。

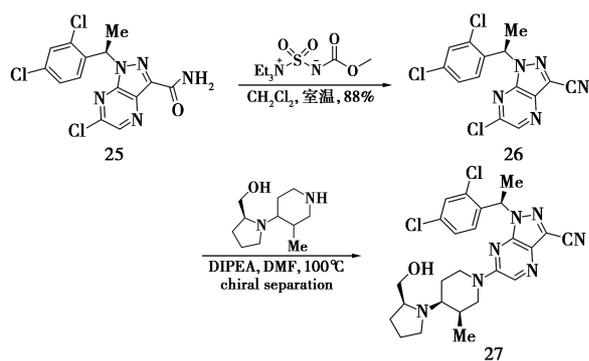


图 12 Burgess 试剂促进伯酰胺脱水合成腈基化合物

Fig.12 Burgess reagent promoted dehydration of primary amide to synthesize nitrile compounds

1.4 脱水合成杂环化合物

2017 年, Hirose 等^[30]使用 Burgess 试剂进行脱水环化, 实现了化合物分子内噁唑环的构建(图 13)。首先使用 Dess-Martin 氧化剂将化合物 28 的仲醇氧化为醛, 然后在四氢呋喃及 40 °C 条件下使用 Burgess 试剂脱水环化, 以 81%~95% 的产率得到了一系列不同取代的 4,5,6,7-四氢噁唑 [4,5-c] 吡啶类衍生物 29, 进一步反应得到的化合物 30 在治疗抑郁症和中枢神经系统疾病等方面具有良好的潜力。

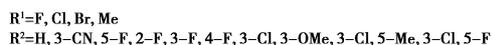
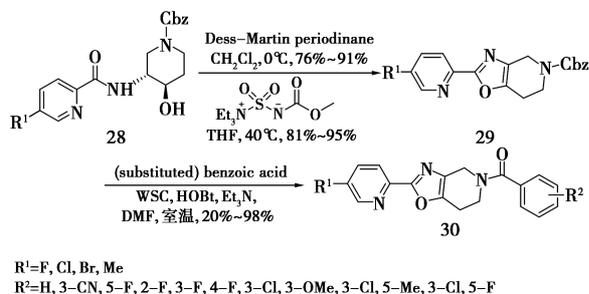


图 13 Burgess 试剂促进噁唑环的构建

Fig.13 Construction of oxazole ring promoted by Burgess reagent

Phox 配体是典型的噁唑啉配体, 在催化不对称烯丙基取代反应、Heck 反应和非官能团化烯烃氢化反应中都取得了非常好的催化效果。2019 年, Cao 等^[31]在合成新型磷噁唑啉配体 (CyPHOX)

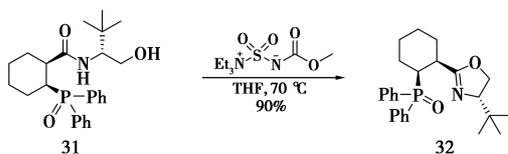


图 14 Burgess 试剂促进噁唑啉配体的合成

Fig.14 Synthesis of oxazoline ligands promoted by Burgess reagent

的过程中, 使用 Burgess 试剂在四氢呋喃及 70 °C 条件下发生脱水环化构建了噁唑啉结构, 产率为 85% (图 14)。该磷噁唑啉配体 (CyPHOX) 可应用于镍催化不对称芳基化合成手性环戊酮的反应中, 产物产率为 41%, 对映选择性达到 67%, 相较于传统配体, 选择性明显提高。

苯并呋喃是一类重要的杂环化合物, 广泛存在于许多天然产物中^[32]。2020 年, Song 等^[33]报道了使用 Burgess 试剂一锅法合成多取代苯并呋喃的方法(图 15)。化合物 33 在高温下发生 Claisen 重排, 反应时间过长会发生部分脱水生成苯并呋喃, 作者试图加入酸性试剂催化脱水, 但由于不耐酸性的戊烯基存在, 当使用磷酸、盐酸、三氟乙酸和对甲苯磺酸等催化时, 未观察到脱水产物或者产率很低。MsCl/DBU 体系获得了适中的产率, 当使用 Burgess 试剂在甲苯回流条件下脱水环化, 可高效地生成苯并呋喃化合物 35, 产率最高达到 93%, 并且底物对多种官能团具有普遍适用性。

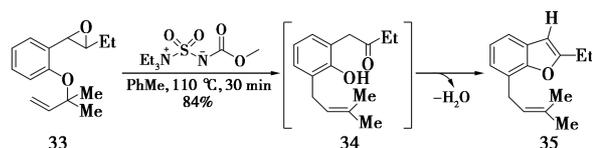


图 15 Burgess 试剂促进苯并呋喃的合成

Fig.15 Synthesis of benzofuran promoted by Burgess reagent

2021 年, Fuchino 等^[34]报道了在温和条件下,

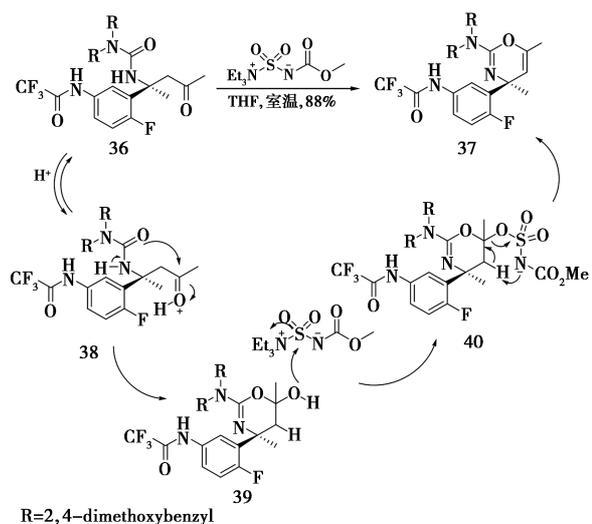


图 16 Burgess 试剂促进氨基-1,3-噁唑的构建及推测机理

Fig.16 Burgess reagent promoted the construction of amino-1,3-oxazine and its proposed mechanism

使用 Burgess 试剂构建氨基-1,3-噁唑骨架的简便方法(图 16)。最初作者使用五氧化二磷及乙酸条件环化,产率较低且有副产物生成,而使用 Burgess 试剂,在四氢呋喃及室温条件下脱水环化,以 88% 的产率得到了噁唑。作者推测其反应机理为化合物 36 在酸催化下,尿素进攻酮羰基碳原子生成中间体 39,然后与 Burgess 试剂反应得到中间体 40,最后顺式消除为所需的噁唑化合物 37。随后作者将该方法应用于治疗阿尔兹海默病药物-新型 BACE1 抑制剂的合成中^[35]。

2021 年, Bhela 等^[36]报道了 Burgess 试剂促进二酰胺类化合物的脱水反应,制备 N,N-二取代

磺胺的噁唑类化合物(图 17)。反应机理表明,化合物 43 中酰胺键烯醇异构化后与 Burgess 试剂反应得到中间体 44,第二个酰胺键烯醇异构化在分子内发生亲核反应环化形成中间体 45,然后发生不可逆的分子内 E2 消除,生成 N,N-二取代磺胺的噁唑类化合物 47。由于化合物 43 的两个酰胺键都可与 Burgess 试剂反应,在相同的条件下还可以通过途径 B 得到化合物 47,因此存在竞争机制。该方法在形成噁唑环的同时,在杂环系统上引入了一个磺胺基,并且合成工艺原料易得,反应条件温和,对多种官能团具有良好的耐受性。

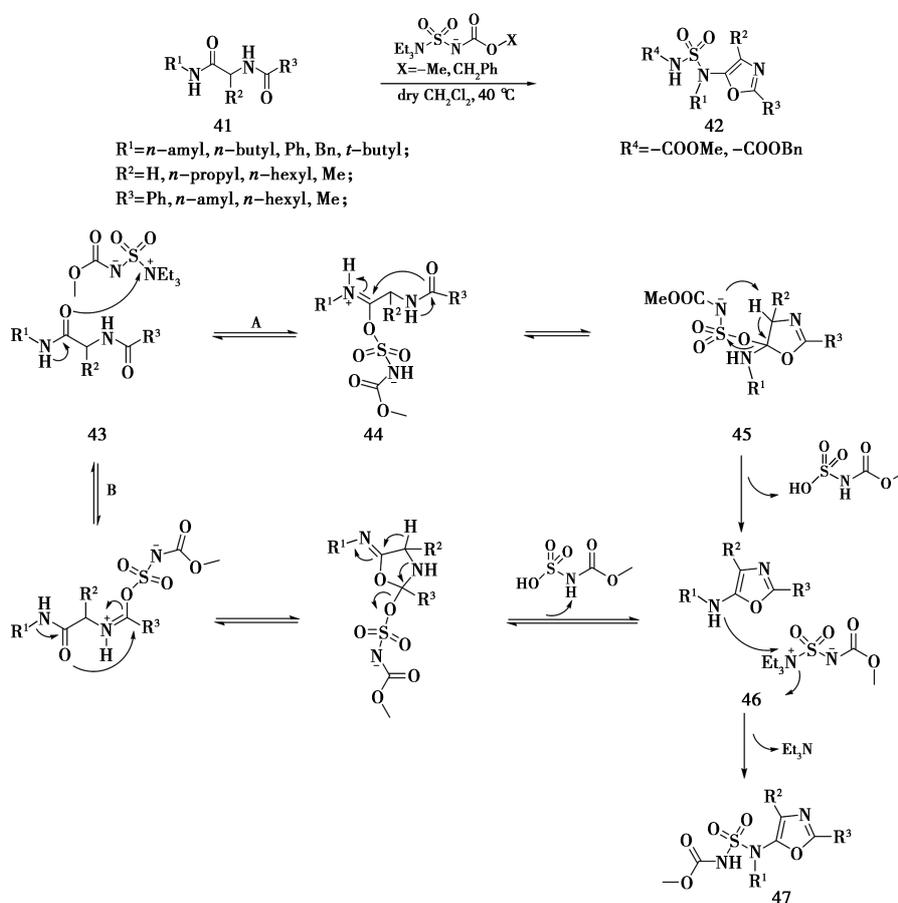


图 17 Burgess 试剂促进 N,N-二取代磺胺的噁唑类化合物的合成及反应机理

Fig.17 Burgess reagent promoted synthesis of N,N-disubstituted sulfamidoxazole compounds and its reaction mechanism

2 Burgess 试剂在其他反应中的应用

2.1 醇的氧化反应

2017 年, Sultane 等^[37]报道了在二甲基亚砷存在下, Burgess 试剂促进伯醇和仲醇氧化为醛和酮的反应(图 18)。相较以前 DMSO 介导的活化氧化反应^[38,39],该方法反应条件温和,不会发生

副反应和释放有毒气体一氧化碳,在室温条件下,反应 5 min 便可获得良好的产率。作者在探索不同 Burgess 试剂衍生物促进醇的氧化能力时,发现使用甲酯/DMAP 型和甲酯/吡啶型 Burgess 试剂在室温下未观察到反应,使用甲酯/甲基咪唑型 Burgess 在室温下将 88% 的苯甲醇转化为预期产

物。结果表明,需要使用含有较强碱性胺的 Burgess 型试剂来促进醇在 DMSO 中的氧化。作者对苄醇的氧化反应机理进行了推测,首先 DMSO 进攻 Burgess 试剂生成化合物 50, 苯甲醇接着与化合物 50 反应生成烷氧基硫中间体 51, 随后与三乙胺作用脱质子, 形成硫叶立德 52, 最后进一步发生质子转移, 得到产物苯甲醛 53 以及二甲基硫醚。

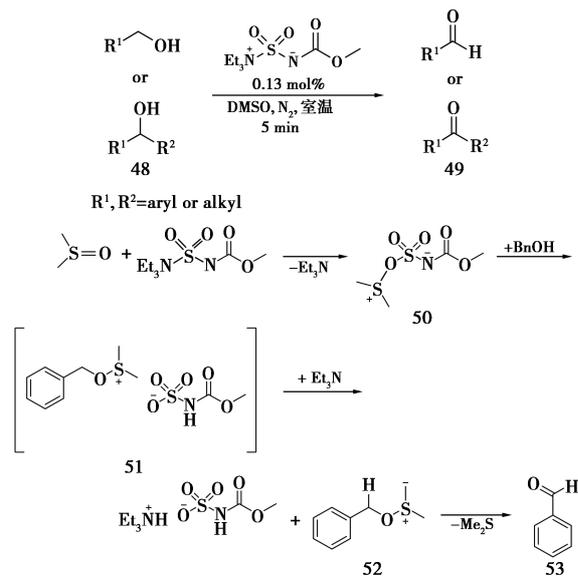


图 18 Burgess 试剂促进伯醇和仲醇氧化为醛和酮及推测机理

Fig.18 Oxidation of primary and secondary alcohols to aldehydes and ketones promoted by Burgess reagent and its proposed mechanism

宝石-二氟烯烃是制备氟化物的通用中间体, 还是合成抗癫痫药物 Seletacetam 的一个重要基序。2020 年, Xiao 等^[40]报道了一种一步法将醇转化为宝石-二氟烯烃的方法(图 19)。作者在 40 °C 及 DMSO 的条件下, 将醇与二氟乙酸磷内盐/Burgess 试剂一锅反应, 醇在 Burgess 试剂作用下氧化成醛, 然后与二氟乙酸磷内盐 (PDFA) 发生 Wittig 反应得到宝石-二氟烯烃化合物, 在探索底物应用范围时发现, 反应受取代基的电子效应影响较大, 富电子、中性的苯醇和杂芳醇可以顺利

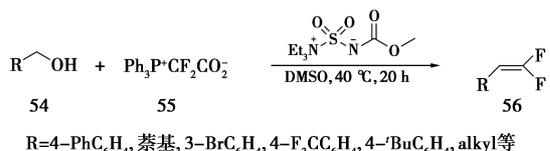


图 19 利用 Burgess 试剂一步法将醇转化为宝石-二氟烯烃

Fig.19 One-step conversion of alcohols into Gem-difluoroalkenes using Burgess reagent

地转化为所需产物, 产率为 60%~93%, 当底物为缺电子苯醇和烷基醇时, 产率仅为 16%~42%。

2.2 氨基磺酸酯的合成

氨基磺酸酯具有独特的化学和生物学性质, 在有机化学、药物化学等领域都有重要的应用。目前, 由醇直接制备氨基磺酸酯的方法非常有限, 通常是以氨基磺酰氯为亲电试剂的取代反应, 但该试剂存在不稳定、价格昂贵、多羟基选择性差的缺点, 而 Burgess 试剂可作为一种氨基磺酰化试剂与醇反应合成氨基磺酸酯, 该方法具有选择性高、官能团兼容性好等优点。2015 年, Armitage 等^[41]在 NEDD8 激活酶 (NAE) 抑制剂 Pevonedistat 的合成工艺中, 采用 Burgess 试剂完成了二醇的选择性磺酰化(图 20)。在乙腈及 50 °C 条件下, 作者使用叔丁酯/DABCO 型 Burgess 试剂与化合物 57 的二醇选择性反应, 以 50% 的产率得到伯醇取代氨基磺酸酯化合物 58, 脱掉保护基得到 Pevonedistat。磺酰化反应过程中生成了小于 0.5% 的仲醇取代副产物和约 15% 的双醇取代副产物, 选择性较高, 产物收率提高了 10% 左右。2021 年, Wang 等^[5]采用叔丁酯/吡啶型 Burgess 试剂与二醇选择性磺酰化, Pevonedistat 的合成产率提高到 80%, 仲醇取代副产物和双醇取代副产物分别仅为 0.2%、1%, 选择性高。

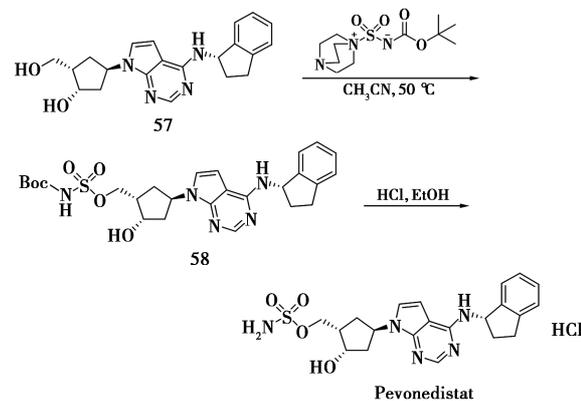


图 20 Burgess 试剂参与 NEDD8 激活酶 (NAE) 抑制剂 Pevonedistat 的合成

Fig.20 Burgess reagent participated synthesis of NEDD8-activating enzyme (NAE) inhibitor Pevonedistat

(3R,4R)-1-苄基-4-氟吡咯烷-3-胺是用于合成表皮生长因子受体 (EGFR) 抑制剂药物的关键中间体, 2019 年, Widlicka 等^[14]报道了使用 Burgess 试剂合成反式 4-氟吡咯烷-3-胺化合物的方法(图 21)。作者利用原位形成的 Burgess 试剂与 (3S,4S)-1-苄基吡咯烷-3,4-二醇反应, 生成双

氨基磺酸酯化合物 60, 然后通过分子内亲核取代, 实现构型翻转得到环状氨基磺酸酯, 最后氟化物取代开环, 酸性脱保护基成盐, 得到所需的反式 4-氟吡咯烷-3-胺盐酸盐化合物。与原有路线^[42]相比, 该方法合成步骤简化, 无需手性分离和危险试剂叠氮化钠的参与, 总产率提高到 42%。

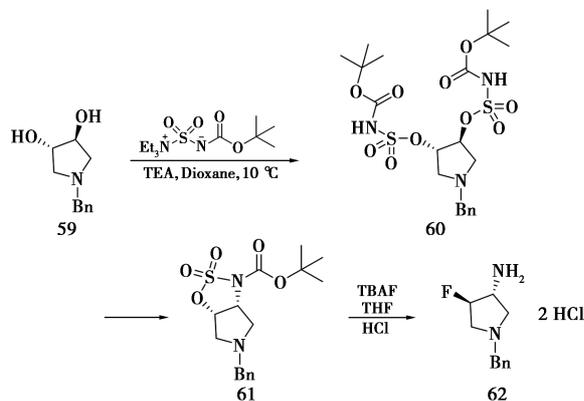


图 21 Burgess 试剂参与 (3R,4R)-1-苄基-4-氟吡咯烷-3-胺的合成

Fig.21 Burgess reagent participated synthesis of (3R,4R)-1-benzyl-4-fluoropyrrolidine-3-amine

2.3 迁移重排反应

2014 年, Sajitha 等^[12]报道了 Burgess 试剂介导的硝酮 C—N 芳基迁移反应 (图 22)。该反应的推测机理为硝酮化合物 63 与 Burgess 试剂在二氯甲烷及室温条件下发生 [3+2] 环加成反应生成 1,2,3,5-噻硫二唑烷中间体 64, 然后芳基由 C 原子迁移到邻位 N 原子上, 同时脱去三氧化硫生成化合物 65, 最后水解得到最终产物 66。作者猜测该反应的重排机理与 Beckmann 重排中观察到的 C—N 芳基迁移机理不同, 具体的迁移机理还需进一步分析。

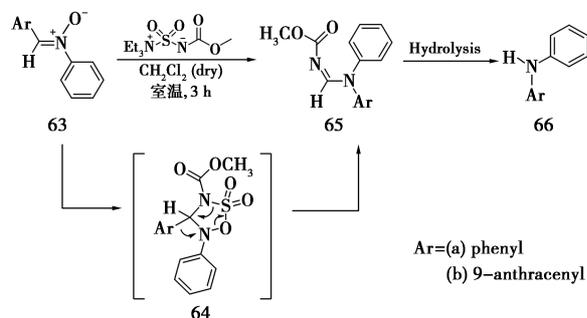


图 22 Burgess 试剂介导的硝酮 C-to-N 芳基迁移反应

Fig.22 Burgess reagent mediated C-to-N aryl migration of nitroketones

2.4 胍的合成

N,N'-双保护胍通常由胺与 Boc、Cbz 保护的

甲基异硫脲反应制得^[43,44], 但反应需加入化学计量的剧毒物质 HgCl₂, 并且产生不溶性硫化汞, 反应条件苛刻。2014 年, Maki 等^[45]报道了使用 Burgess 试剂参与合成 N,N'-双保护胍的简便方法 (图 23)。伯胺和异硫氰酸酯反应得到一系列硫脲衍生物, 在温和的反应条件下, 与 Burgess 试剂发生脱硫缩合反应得到 N,N'-双保护胍。从机理上看, 硫脲化合物 68 与 Burgess 试剂反应生成中间体 69, 中间产物重排、水解得到胍 71, 同时伴随硫代硫酸的释放。该反应中, Burgess 试剂具有作为引入保护基和脱硫剂的双重作用, 因此该方法在其他类型的脱硫反应中具有良好的应用前景。

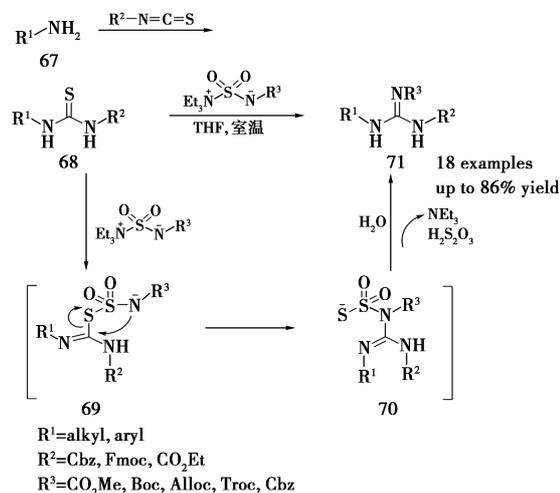


图 23 由伯胺一锅法合成 N,N'-双保护胍及反应机理

Fig.23 One-pot synthesis of N,N'-diprotected guanidines from primary amine and its proposed mechanism

2.5 磺酰胺的合成

磺酰胺类化合物是一类重要有机化合物, 尤其是在药物分子中被广泛应用, 其合成几乎完全依赖于胺化试剂, 例如磺酰卤化物和胺的酰基化^[46], 亚硫酸盐与胺的偶联^[47]等。2015 年, Young 等^[48]报道了以有机金属试剂和 Burgess 试

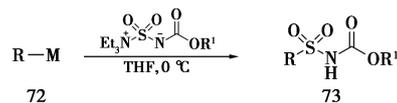


图 24 Burgess 试剂与有机金属试剂反应合成磺酰胺类化合物

Fig.24 Synthesis of sulfonamides with Burgess reagent and organometallic reagent

剂为原料合成磺胺类化合物的方法(图 24)。具体考察了 Burgess 试剂与烷基格氏试剂、芳基格氏试剂、烷基锂试剂、芳基锂试剂的反应,显示了该方法良好的通用性。

2019 年, Michida 等^[49]在抗凝血药物依度沙班关键中间体的合成中,使用 Burgess 参与构建了顺式二胺衍生物(图 25)。Burgess 试剂与氨基醇 74 反应生成氨基磺酰胺,然后发生分子内取代实现构型翻转,得到环状磺酰胺化合物 75,脱二氧化硫得到顺式二胺衍生物 80。相较原始工艺中使用叠氮化钠引入氨基,该方法对于依度沙班关键中间体的合成更加安全和有效。作者对机理进行了推测,化合物 76 中与环己烷相连的仲胺取代甲磺酸酯,环化形成氮杂环丙烷 76,二甲基甲酰胺烯醇异构化后进攻氮杂环丙烷使其开环,然后质子转移,再循环形成化合物 79。

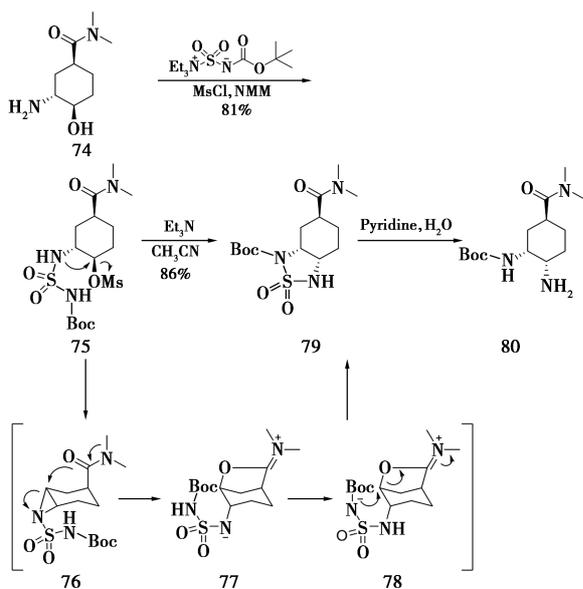


图 25 Burgess 试剂参与构建环状磺酰胺衍生物及推测机理

Fig.25 Burgess reagent participated construction of cyclic sulfonamide derivatives and its proposed mechanism

2001 年, Winum 等^[3]开发了一种叔丁酯/DMAP 型 Burgess 试剂,易分离且对空气和水分不敏感,该 Burgess 试剂可与含有伯胺和仲胺的化合物发生反应,而和醇不反应,因此在合成磺酰胺方面具有巨大应用潜力。喹唑啉-4-嘧啶磺酰胺化合物(QPS1)是一种 NPP1 的特异性和非竞争性抑制剂,2018 年, Forcellini 等^[50]在 QPS1 的合成过程中采用叔丁酯/DMAP 型 Burgess 试剂参与磺酰化反应,进而得到喹唑啉-4-嘧啶磺酰胺化合物

(QPS1)(图 26)。2020 年, Tora 等^[51]在探索具有有效力的内皮脂肪酶(EL)抑制剂化合物中,使用叔丁酯/DMAP 型 Burgess 试剂与化合物 83 在二氯甲烷中反应,以 74% 的产率得到磺酰胺化合物 84 (图 26)。

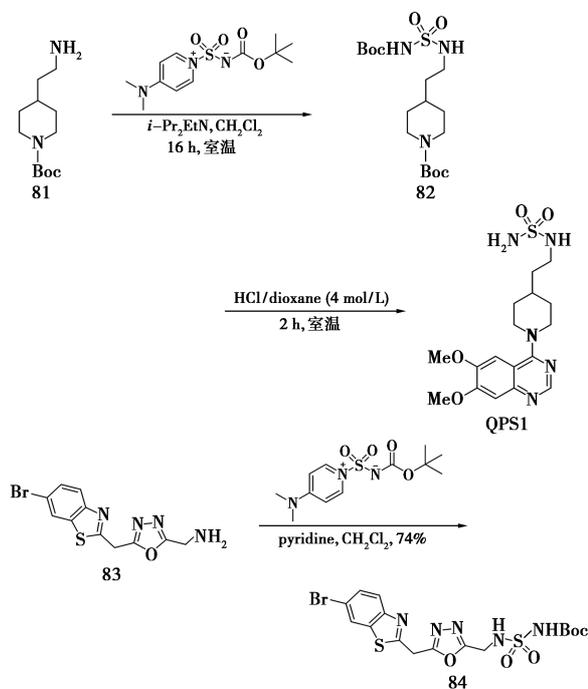


图 26 磺酰胺化合物的制备

Fig.26 Preparation of sulfonamide compounds

2021 年, Wang 等^[5]报道了叔丁酯/吡啶型 Burgess 试剂与胺反应合成磺酰胺类化合物的方法(图 27)。叔丁酯/吡啶型 Burgess 试剂具有高溶解度和高稳定性,室温下与苯胺或胺反应,以 66%~88% 的产率获得相应的磺酰胺化合物,该方案同样适用于广泛含有胺基的药物和生物活性分子的后期磺酰胺化。

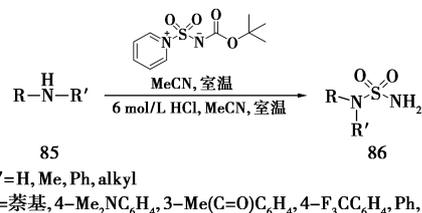


图 27 Burgess 试剂与胺反应合成磺酰胺类化合物
Fig.27 Synthesis of sulfonamides with Burgess reagent and amine

3 结语和展望

多年来, Burgess 试剂凭借反应条件温和、选择性好的特性,在烯烃、腈和异氰化合物、磺酰胺

及氨基磺酸酯类化合物的合成、杂环化合物的制备、醇的氧化和胍的合成等方面得到了广泛应用,并且在复杂化合物骨架和配体的构建、药物及天然产物全合成中可作为一种高效试剂促进反应的进行。但由于其对空气和水分敏感,需要控制使用环境和保存条件,限制了传统 Burgess 试剂在工业化生产中的应用。改进型 Burgess 稳定性较好,但存在溶解度低、反应选择性差等缺点。因此开发具有良好物理性质、反应性和选择性均衡、适合工业化生产的新型 Burgess 试剂具有重要意义。另外, Burgess 试剂近年来参与的新反应以及在药物合成中的应用也应当是重点的研究内容之一。随着不断的深入研究,期望 Burgess 试剂为有机合成领域的发展提供新的动力和辅助作用。

参考文献:

- [1] BURGESS E M, PENTON H R, TAYLOR E A, et al. Conversion of primary alcohols to urethanes via the inner salt of methyl (carboxysulfamoyl) triethylammonium hydroxide; Methyl *n*-hexylcarbamate [J]. *Org. Synth.*, 1977, **56**: 40-43.
- [2] ATKINS G M, BURGESS E M. The reactions of an N-sulfonylamine inner salt [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, **90**(17): 4 744-4 745.
- [3] WINUM J Y, TOUPET L, BARRAGAN V, et al. N-(tert-Butoxycarbonyl)-N-[4-(dimethylazanumylidene)-1,4-dihydropyridin-1-ylsulfonyl] azanide: A new sulfamoylating agent. structure and reactivity toward amines [J]. *Org. Lett.*, 2001, **3**(14): 2 241-2 243.
- [4] ARMITAGE I, BERNE A M, ELLIOTT E E, et al. N-(tert-Butoxycarbonyl)-N-[(triethylenediammonium) sulfonyl] azanide: A convenient sulfamoylation reagent for alcohols [J]. *Org. Lett.*, 2012, **14**(10): 2 626-2 629.
- [5] WANG H M, XIONG C D, CHEN X Q, et al. Preparation of sulfamates and sulfamides using a selective sulfamoylation agent [J]. *Org. Lett.*, 2021, **23**(7): 2 595-2 599.
- [6] BURGESS E M, PENTON H R, TAYLOR E A. Thermal reactions of alkyl N-carbomethoxysulfamate esters [J]. *J. Org. Chem.*, 1973, **38**(1): 26-31.
- [7] CLAREMON D A, PHILLIPS B T. An efficient chemoselective synthesis of nitriles from primary amides [J]. *Tetrahedron Lett.*, 1988, **29**(18): 2 155-2 158.
- [8] KCK H, DOYLE K, HUGHES S J, et al. DPP1 inhibitors: Exploring the role of water in the S2 pocket of DPP1 with substituted pyrrolidines [J]. *ACS Med. Chem. Lett.*, 2019, **10**(8): 1 222-1 227.
- [9] CREEDON S M, CROWLEY H K, MCCARTHY D G. Dehydration of formamides using the Burgess reagent: A new route to isocyanides [J]. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1998, (6): 1 015-1 018.
- [10] SONG X, GAN Q, ZHANG X, et al. Synthesis and biological evaluation of novel (99m) Tc-labeled palbociclib derivatives targeting cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) as potential cancer imaging agents [J]. *Mol. Pharm.*, 2019, **16**(10): 4 213-4 222.
- [11] MAUGEIN N, WAGNER A, MIOSKOWSKI C. New conditions for the generation of nitrile oxides from primary nitroalkanes [J]. *Tetrahedron Lett.*, 1997, **38**(9): 1 547-1 550.
- [12] SAJITHA T S, PRATHAPAN S, UNNIKRISHNAN P A. Novel Burgess reagent mediated C-to-N aryl migration reaction in nitrones [J]. *RSC Adv.*, 2014, **4**(84): 44 689-44 691.
- [13] NICOLAOU K C, LONGBOTTOM D A, SNYDER S A, et al. A new method for the synthesis of nonsymmetrical sulfamides using Burgess-type reagents [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002, **41**(20): 3 866-3 870.
- [14] WIDLICKA D W, GONTCHAROV A, MEHTA R, et al. Enantiospecific synthesis of (3R, 4R)-1-benzyl-4-fluoropyrrolidin-3-amine utilizing a Burgess-type transformation [J]. *Org. Process Res. Develop.*, 2019, **23**(9): 1 970-1 978.
- [15] BRAIN C T, PAUL J M. Rapid synthesis of oxazoles under microwave conditions [J]. *Synlett*, 1999, (10): 1 642-1 644.
- [16] SANTRA S. Burgess reagent: From oblivion to renaissance in organic synthesis [J]. *Synlett*, 2009, (2): 328-329.
- [17] HERAVI M, AHMADI T, FAZELI A, et al. Recent advances in the application of the Burgess reagent in organic synthesis [J]. *Curr. Org. Syn.*, 2015, **12**(3): 328-357.
- [18] JIANG S Z, LEI T, WEI K, et al. Collective total synthesis of tetracyclic diquinane Lycopodium alkaloids (+)-paniculatine, (-)-magellanine, (+)-magellaninone and analogues thereof [J]. *Org. Lett.*, 2014, **16**(21): 5 612-5 615.
- [19] MITRA N K, MEUDOM R, CORZO H H, et al. Overcoming strain-induced rearrangement reactions: A mild dehydrative aromatization protocol for synthesis of highly distorted *p*-phenylenes [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2016,

- 138(9)** : 3 235-3 240.
- [20] GROSS L J, STARK C B W. Regioselective dehydration of alpha-hydroxymethyl tetrahydrofurans using Burgess' reagent under microwave irradiation [J]. *Org. Biomol. Chem.*, 2017, **15(20)** : 4 282-4 285.
- [21] XUAN J, ZHU A, MA B, et al. Diastereoselective synthesis of the hydroperoxide-keto form of (+/-)-steenkroetin B [J]. *Org. Lett.*, 2018, **20(13)** : 4 153-4 156.
- [22] UWAMORI M, OSADA R, SUGIYAMA R, et al. Enantioselective total synthesis of cotylenin a. [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2020, **142(12)** : 5 556-5 561.
- [23] SALVADOR C E M, PIEBER B, NEU P M, et al. A sequential ugi multicomponent/Cu-catalyzed azide-alkyne cycloaddition approach for the continuous flow generation of cyclic peptoids [J]. *J. Org. Chem.*, 2015, **80(9)** : 4 590-4 602.
- [24] OVADIA R, MONDIELLI C, VASSEUR J J, et al. Contribution to PNA-RNA chimera synthesis: One-Pot microwave-assisted ugi reaction to obtain dimeric building blocks [J]. *Eur. J. Org. Chem.*, 2017, **2017(3)** : 469-475.
- [25] ROSALBA T P F, KAS S S A, SAMPAIO A B S, et al. The ugly duckling metamorphosis: The ammonia/formaldehyde couple made possible in ugi reactions [J]. *Eur. J. Org. Chem.*, 2021, **2021(20)** : 2 831-2 842.
- [26] DINE T M, EVANS D, ROUDEN J, et al. Formamide synthesis through borinic acid catalysed transamidation under mild conditions [J]. *Chem.*, 2016, **22(17)** : 5 894-5 898.
- [27] SANTHOSH L, NAGAMANGALA S R, THIMMALAPURAM V M, et al. Synthesis of 1,5-disubstituted tetrazole via ugi azide reaction: An asymmetric induction approach [J]. *Chem Select*, 2017, **2(20)** : 5 497-5 500.
- [28] VON N F, LI V M, ALLERHEILIGEN S, et al. Freezing the bioactive conformation to boost potency: The identification of BAY 85-8501, a selective and potent inhibitor of human neutrophil elastase for pulmonary diseases [J]. *Chem Med Chem*, 2015, **10(7)** : 1 163-1 173.
- [29] JACKSON J J, KETCHAM J M, YOUNAI A, et al. Discovery of a potent and selective CCR4 antagonist that inhibits treg trafficking into the tumor microenvironment [J]. *J. Med. Chem.*, 2019, **62(13)** : 6 190-6 213.
- [30] HIROSE W, KATO Y, NATSUTANI I, et al. Synthesis and optimization of 4,5,6,7-tetrahydrooxazolo[4,5-c]pyridines as potent and orally-active metabotropic glutamate receptor 5 negative allosteric modulators [J]. *Bio. Med. Chem. Lett.*, 2017, **27(18)** : 4 331-4 335.
- [31] CAO M Y, XU Z M, GAO W, et al. Catalytic asymmetric synthesis of a new class of CyPHOX ligands [J]. *Tetrahedron*, 2019, **75(24)** : 3 282-3 291.
- [32] 张文生, 李焱, 周鸿燕, 等. 2,2-二溴-1-苯基乙烯在杂环合成中的应用研究进展 [J]. *化学试剂*, 2021, **43(11)** : 1 527-1 535.
- [33] SONG L, SU Q, LIN X, et al. Cascade claisen and meinelwald rearrangement for one-pot divergent synthesis of benzofurans and 2H-chromenes [J]. *Org. Lett.*, 2020, **22(8)** : 3 004-3 009.
- [34] FUCHINO K, MASUI M, YOSHIDA S, et al. Facile construction of an amino-1,3-oxazine scaffold using burgess reagent under mild conditions [J]. *Tetrahedron Lett.*, 2021, **64** : 152 684.
- [35] FUCHINO K, MITSUOKA Y, MASUI M, et al. Rational design of novel 1,3-oxazine based beta-secretase (BACE1) inhibitors: Incorporation of a double bond to reduce p-gp efflux leading to robust abeta reduction in the brain [J]. *J. Med. Chem.*, 2018, **61(12)** : 5 122-5 137.
- [36] BHELA I P, SERAFINI M, DEL GROSSO E, et al. Triethylamine as an ammonia surrogate in the ugi reaction provides access to unprecedented 5-sulfamido oxazoles using Burgess-type reagents [J]. *Org. Lett.*, 2021, **23(9)** : 3 610-3 614.
- [37] SULTANE P R, BIELAWSKI C W. Burgess reagent facilitated alcohol oxidations in DMSO [J]. *J. Org. Chem.*, 2017, **82(2)** : 1 046-1 052.
- [38] PARIKH J R, DOERING W V E. Sulfur trioxide in the oxidation of alcohols by dimethyl sulfoxide [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, **89(21)** : 5 505-5 507.
- [39] OMURA K, SWERN D. Oxidation of alcohols by "activated" dimethyl sulfoxide. A preparative steric and mechanistic study [J]. *Tetrahedron*, 1978, **34(11)** : 1651-1660.
- [40] XIAO X, YAO X, YU J, et al. A one-step synthesis of gem-difluoroolefins from alcohols [J]. *J. Fluor. Chem.*, 2020, **240** : 109 649.
- [41] ARMITAGE I, ELLIOTT E L, HICKS F, et al. Process development and GMP production of a potent NAE inhibitor pevonedistat [J]. *Org. Process Res. Dev.*, 2015, **19(9)** : 1 299-1 307.
- [42] PLANCKEN S, BEHENNA D C, NAIR S K, et al. Discovery of N-((3R,4R)-4-fluoro-1-(6-((3-methoxy-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-9-methyl-9H-purin-2-yl)pyrrolidine-3-yl)acrylamide (PF-06747775) through structure-based drug design: A high affinity irreversible

- inhibitor targeting oncogenic EGFR mutants with selectivity over wild-type EGFR [J]. *J. Med. Chem.*, 2017, **60**(7): 3 002-3 019.
- [43] NISHIKAWA T, SAWAYAMA Y. Bromocyclization of alkynyl guanidine: A new approach to the synthesis of cyclic guanidines of saxitoxin [J]. *Synlett*, 2011, (5): 651-654.
- [44] BIRNKAMMER T, SPICKENREITHER A, BRUNSKOLE I, et al. The bivalent ligand approach leads to highly potent and selective acylguanidine-type histamine H (2) receptor agonists [J]. *J. Med. Chem.*, 2012, **55**(3): 1 147-1 160.
- [45] MAKI T, TSURITANI T, YASUKATA T. A mild method for the synthesis of carbamate-protected guanidines using the Burgess reagent [J]. *Org. Lett.*, 2014, **16**(7): 1 868-1 871.
- [46] DEBERGH J R, NILJANSKUL N, BUCHWALD S L. Synthesis of aryl sulfonamides via palladium-catalyzed chlorosulfonylation of arylboronic acids [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, **135**(29): 10 638-10 641.
- [47] RICHARDS-TAYLOR C S, BLAKEMORE D C, WILLIS M C. One-pot three-component sulfone synthesis exploiting palladium-catalysed aryl halide aminosulfonylation [J]. *Chem. Sci.*, 2014, **5**(1): 222-228.
- [48] YOUNG J M, LEE A G, CHANDRASEKARAN R Y, et al. The synthesis of alkyl and (Hetero) aryl sulfonamides from sulfamoyl inner salts [J]. *J. Org. Chem.*, 2015, **80**(16): 8 417-8 423.
- [49] MICHIDA M, ISHIKAWA H, KANEDA T, et al. Development of an efficient manufacturing process for a key intermediate in the synthesis of edoxaban [J]. *Org. Process Res. Dev.*, 2019, **23**(4): 524-534.
- [50] FORCELLINI E, BOUTIN S, LEFEBVRE C A, et al. Synthesis and biological evaluation of novel quinazoline-4-piperidinesulfamide derivatives as inhibitors of NPP1 [J]. *Eur. J. Med. Chem.*, 2018, **147**: 130-149.
- [51] TORA G, KIM S H, PI Z, et al. Identification of reversible small molecule inhibitors of endothelial lipase (EL) that demonstrate HDL-C increase in vivo [J]. *J. Med. Chem.*, 2020, **63**(4): 1 660-1 670.