重新挖掘和调查糠卤酸: 最近的发展和在药物研发中的应用

张 霁* 张英俊

(广东东阳光药业药物研究院 东莞 523871)

摘要 详细论述了作者实验室对糠卤酸在有机合成和药物研发中的应用进行系统研究的亲身经历. 结合糠卤酸多官能团和多反应位点的特点, 对其多样性的合成用途进行了概括性的总结. 论述了这两个活跃分子的合成原料在制备多种不饱和 γ -内酯、不饱和 γ -内酰胺、4,5-二卤吡嗪-3-酮以及其它新颖的、多官能团的分子和药物的过程.

关键词 糠卤酸; 糠氯酸; 糠溴酸; 丁烯羟酸内酯; 不饱和 γ -内酰胺; 4,5-二卤吡嗪-3-酮

Reinvestigation of Mucohalic Acids: Recent Development and Application in Drug Discovery

Zhang, Ji* Zhang, Yingjun

(HEC Pharm Group, HEC R&D Center, Dongguan 523871)

Abstract The recent synthetic development and applications of mucochloric acid, mucobromic acid and their derivatives are described, mainly focus on our work using these multiple functional molecules to access a wide variety of γ -butenolides, γ -lactams, 4,5-dihalopyridazin-3-ones and other novel, multi-functionalized building blocks and pharmaceutical products.

Keywords mucohalic acid; mucochloric acid; mucobromic acid; butenolides; γ -lactams; 4,5-dihalopyridazin-3-ones

糠卤酸(Mucohalic acids)是糠氯酸 **1/1a** (Mucochloric acid)和糠溴酸 **2/2a** (Mucobromic acid)这两个结构相似或相近化合物的简称(Scheme 1)^[1,2]. 糠氯酸化学名称为 2,3-二氯代丁烯醛酸, 又称粘氯酸或二氯醛基丙烯酸; 相应的, 糠溴酸为 2,3-二溴代丁烯醛酸. 这两个结构相似或相近的化合物, 有着非常迷人的历史和独特的官能团和结构: 分子虽小, 但含有的官能团却非常丰富. 两个有显著活性差别的羰基: 一个是醛基、一个是羧基; 两个乙烯基卤素(2位和3位卤素的反应活性不同), 一个闭环分子为主和开环结构为辅共存的平衡体系, 一个顺式的碳-碳双键或通过五元环将其顺反构型锁定的反式的四取代烯烃. 排列组合方式独特的奇妙分子, 它既能合成 γ -内酯, 又能制备 γ -内酰胺, 真是“麻雀虽小, 五脏俱全”. 本文将近年来这一领域的研究做一简述, 尤其是作者本人在辉瑞制药(Pfizer)和雅培制药(Abbott)研究这方面的工作进展做一概括, 希望能为现代药物的合成研发提供新颖和有广阔发展空间的合成原料.

糠卤酸的结构有开环和关环两种互变结构. 分子式为 $C_4H_2Cl_2O_3$ 和 $C_4H_2Br_2O_3$, 其中所有的四个 C 原子都是 sp^2 杂化, 是一个高度不饱和的分子. 如图所示, 从结

Scheme 1

构而言, 它是一个不饱和的丙烯酸, 或者是一个不饱和的丙烯醛; 从关环结构来判断, 它也是一个假的不饱和内酯, 或者是一个半缩醛. 由于相邻基团中两个羰基的电子效应(共轭效应以及卤素的吸电子诱导效应), α 位和 β 位的两个卤素有有着不同的反应活性, 这样就为钯催化的交叉偶联, 以及一系列亲核取代反应, 提供了必要的官能团和选择的区域反应活性. 同时, 我们也不难判断, 糠卤酸作为一个假的丁烯羟酸内酯, 它将是制备一系列不饱和 γ -内酯和 γ -内酰胺的极为合理的原料来源, 而对这两类重要化合物的合成方法学研究, 更是当今有

* E-mail: zhangji@hecpharm.com; jizhang009@yahoo.com

Received November 2, 2012; revised November 27, 2012; published online December 3, 2012.

机合成工作者研究的热门课题之一^[3,8]。

糠氯酸 **1** 是极其便宜易得的化工原料。糠氯酸之所以便宜易得, 是因为它来源于呋喃糠醛, 通过糠醛在酸性溶液中经过氯气的氧化、氯化及脱羧而制备的 (Scheme 2)。早期的方法是使用二氧化锰盐酸氧化氯化法来获取^[1,2]。纯品糠氯酸为白色单斜菱形结晶, 熔点 125~128 °C, 溶于热水、乙醇、乙醚、对皮肤有刺激作用, 微溶于冷水, 易潮解。它是非常有用的有机合成原料, 是制备生产磺胺嘧啶、磺胺吡啶等磺胺类药物以及用于在农药上制备广谱高效新型杀螨剂哒螨酮, 除草剂苯纳松的合成中间体。我国是生产和使用糠氯酸的大国, 据保守的估计, 2005 年的国内需求量已达 7000 吨, 今后每年仍有 8%~10% 的增长幅度^[9]。

Scheme 2

糠溴酸 **2** 为白色晶体, 熔点 121~124 °C。它的制备也非常类似于糠氯酸的制备^[10]。但由于纯度等原因, 常带有黄色。它微溶于冷水, 但溶于热的乙醇、醋酸等有机溶剂。是用途很广的有机合成中间体, 在医药工业上可用于合成磺胺类药物。

最早的文献报道, 糠氯酸的制备可追溯到 1890 年^[1]。使人不解的是关于它的化学以及利用却屈指可数。除了在 20 世纪 50 年代耶鲁大学的 Wasserman 小组发了四篇有关其结构 (IR, NMR) 和化学的文章外^[11~14], 孟山都 (Monsanto) 的 Mowry^[15,16] 以及 20 世纪 80 年代美国加州大学 Irvine 分校的 Moore 研究小组^[17] 和 90 年代美国 Texas A&M 大学的 Sulikowski^[17] 小组对 CP-225,917 和 CP-263,114 的研究中也都有所涉及。虽然近十年来意大利的 Bellina-Rossi^[18~23] 以及英国的 Lattmann 等^[25,26] 也对其进行了一些研究, 但是合成化学方面的利用还是断断续续、零敲碎打而不成系统。其原因估计是对其多官能团的化学稳定性与反应的选择性理解掌握及控制存在着诸多困难。

将沉睡多年且几乎很少合成化学家问津的糠氯酸请回实验室, 得益于作者 20 世纪 90 年代末 (1997~2000) 在雅培制药 (Abbott) 的一项研究工作, 在那里作者第一次接触了这两个迷人的小分子……探索之路就这样开始了。

1 简捷有效地合成 4,5-二卤哒嗪-3-酮和 COX-2 抑制剂 ABT-963

4,5-二卤哒嗪-3-酮 (**4**) 是制备许多有生物活性的临床药物以及农药产品如 **5** 和 **6** 的起始原料 (Scheme 3)。在合成 COX-2 抑制剂 ABT-963 (**19**) 的过程中, 我们发明了一种简捷有效和极为便利的合成方法, 通过使用水为溶剂, 利用原料、中间体及产物在酸性介质中水中溶解度的显著差别, 直接从取代的芳香胺, 经过制备重氮盐 (HX/NaNO₂), SnCl₂ 还原为胍、随后与糠氯酸直接缩合反应, 经一锅煮方法, 高产率合成了一系列 4,5-二卤哒嗪-3-酮 (**8~15**) (Scheme 4)^[27], 并成功用于临床实验药物 ABT-963 的放大生产 (Scheme 5)。经过仔细认真的分析和验证, 我们的研究不仅避免了二卤哒嗪-3-酮中经由卤素交换带来的杂质, 使反应既能高产率又能保证高纯度, 同时又避免萃取、分离、重结晶等工艺操作步骤的繁琐, 创造性地完成了该项目的探索研究^[28]。

Scheme 3

Scheme 4

Scheme 5

近年来,许多含有哒嗪-3-酮为母核的有生理活性的化合物都能从糠卤酸来制备.其中包括抗癌和抗菌,抗炎候选药物^[29~31].进一步的跟进了解该领域的工作,可参阅综述^[32].

2 还原胺化制备不饱和 γ -内酰胺和癫痫症治疗药物左乙拉西坦(Levetiracetam, Keppra)的合成

许多 γ -氨基酸和 γ -内酰胺都是重要药物中的重磅炸弹(Blockbuster drug),如辉瑞制药(Pfizer)研发的治疗癫痫病和广泛性焦虑障碍及神经痛的普瑞巴林(Pregabalin)、加巴喷丁(Gabapentin),以及 UCB 生产的左乙拉西坦(Keppra).作者在辉瑞制药工作期间(2000~2007年),有幸参与了这类新药后续物(Back-up)的研发,由此,作者开展了一系列以糠卤酸为起始原料的研究工作.

既然糠卤酸和苯肼能在酸性条件下发生如前所述的缩合反应,形成六元杂环 4,5-二卤哒嗪-3-酮,那么糠卤酸能否和有机胺进行还原胺化同时脱水关环而形成五元的不饱和 γ -内酰胺呢?显然,由于糠卤素的两个卤素原子有极高的反应活性,因此极易被胺取代而形成多个产物,而且糠卤酸在还原胺化所需的碱性条件下,是不稳定易降解的.为了避免这些副反应,所以筛选优化及稳定糠卤酸是反应的关键.

我们将糠卤酸中的醛基作为反应的切入点,把找到相对稳定的反应体系和还原剂作为突破口.通过对溶剂

和还原剂的一系列选择筛选,发现加入催化量的醋酸,使用氯仿为反应溶剂,关环的糠卤酸 **1** 和 **2** 能够“开口”,形成开环结构 **1a** 和 **2a**,进而为烯胺的形成,以 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 为还原剂进行还原反应并发生脱水关环创造了合适条件.一系列不饱和 γ -内酰胺 **22~36** 能够在极为温和的条件下以优良的产率制备^[33],同时两个卤素的胺解以及原料的降解都能够得到有效地控制(Eq. 1).

一般而言,在糠氯酸的还原胺化反应中,芳香胺、苄胺、以及烷基胺、氨基酸酯和手性胺都能用于 γ -内酰胺的形成^[33,34](Scheme 6).优化的实验也表明,4 Å 分子筛能有效地除去环合反应中形成的水,进而有效地提高产率.我们还成功地利用这一关键反应,仅用三步反应就制备 UCB 的癫痫症治疗药物左乙拉西坦 Keppra^[34](Scheme 7).

Scheme 6

Scheme 7

3 还原制备不饱和 γ -内酯和钯催化的区域选择性交叉偶联: 有效地合成非甾体抗炎药物罗非昔布(Rofecoxib)

在低温条件下, 使用甲醇为溶剂, 糠氯酸能够在很短时间内(15 min 和 $-2\text{ }^{\circ}\text{C}$)使用 NaBH_4 还原醛基, 通过硫酸和水存在下的后处理而高产率(89%~95%)地生成有用的二卤代不饱和 γ -内酯 **40** 和 **41**。

首先我们考察了二卤代不饱和 γ -内酯 **40**, **41** 和芳香硼酸 **42** 的 Suzuki 的交叉偶联反应(Eq. 2)。因为我们认为碱的选择将会十分重要。使用强碱或均相反应体系, 将不可避免地造成内酯的开环水解, 以及 α 和 β 位的卤素原子被氢氧根取代。这样的话, 用相转移反应将是合理的选择, 钯的插入可以在有机相中发生, 而水相的存在可以有效地减少其它副反应。通过对反应条件的筛选, 我们发现在相转移条件下, 不同的碱对反应结果影响确实很大, CsF 给出最佳实验结果(88%)^[35]。

这一反应条件也非常适用于二氯代 γ -内酯的交叉偶联反应。实验表明, 尽管取代基不同, 反应结果都非常理想, 双芳环取代的不饱和内酯以高产率获得(87%~99%)。其结果见表 1。

表 1 二氯丁烯酸内酯和芳基硼酸参与 Suzuki 偶联反应结果

Table 1 Results of Suzuki coupling of dichlorobutenolides with aryl boronic acid

Entry	R	Product	Yield/%
1	4-H	43a	93
2	4-CH ₃	43b	87
3	4-OCH ₃	43c	94
4	4-Cl	43d	89
5	4-F	43e	89
6	4-CF ₃	43f	99

我们还发现, γ -不饱和内酯中的两个卤素的反应活性差别很大, β 位的卤素更活泼, 在室温下就能高度选择地进行交叉偶联, α 位上的卤素也能在回流条件下发生交叉偶联反应。这样非甾体抗炎药物罗非昔布(Rofecoxib, Vioxx)能够有效地合成(Scheme 8)^[35]。我们的方法比 Bellina-Rossi 所报道^[19~20]的使用锡试剂以及昂贵的 Ag_2O (3 equiv.)、高毒性 AsPh_3 (20%) 的 Stille 偶联方法要适用, 总收率也高出许多。

Reaction and conditions: (a) 5 mol% $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 2.7 equiv. CsF , 5 mol% $\text{BnEt}_3\text{N}^+\text{Cl}^-$, toluene: H_2O (V:V=1:1), $25\text{ }^{\circ}\text{C}$; (b) 2.0 equiv. $\text{PhB}(\text{OH})_2$, 5 mol% $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 3.0 equiv. CsF , 5 mol% $\text{BnEt}_3\text{N}^+\text{Cl}^-$, toluene: H_2O (V:V=1:1), reflux; (c) 3.0 equiv. Oxone[®], wet acetone, $0\sim 25\text{ }^{\circ}\text{C}$

Scheme 8

4 水为溶剂的烯丙基加成: 合成新的不饱和 γ -内酯

许多天然产物都是在 γ 位上包含有烯丙基的不饱和内酯。鉴于此, 合成这类化合物是很有意义的。我们知道, 虽然糠氯酸主要以半缩醛的形式存在的, 但开环的醛基应该是反应活性最高的官能团。随后我们将研究的重点就放在这一独有的醛基上。显然选择合适的反应媒介、反应试剂, 将反应在中性或偏酸的条件下进行反应尤为重要。

几个原因使我们将 γ 位引入烯丙基的反应的溶剂锁定为水。首先是绿色环保的溶剂, 其次在水相中开环的结构更容易产生, 再者是在水中进行铜催化的 Barbier 反应也已经广泛使用和报道。同时也不难发现格氏试剂和锂试剂不适用于糠氯酸反应, 因为它们不仅其碱性强, 而且高度的亲核性也使得 α 位和 β 位的卤素原子极易被取代, 从而造成降解等副反应; 而铜催化的烯丙基化反应能在偏酸性的水中进行, 能够有效地选择

性地和分子中的醛基反应而最终形成真正的不饱和内酯. 实验表明, 糠卤酸在水中的烯丙基化反应是成功的. 不同的烯丙基溴极易参与反应, 而且反应条件温和, 后处理简单, 给出一系列 γ -内酯(Eq. 3)^[36]. 这些产物含有卤素官能团, 能够进行进一步的结构转化, 不失为非常有用的反应中间体.

5 路易斯酸催化下的 Mukaiyama aldol 和 Knoevenagel 缩合反应: 制备含多官能团的不饱和 γ -内酯

考虑到糠卤酸在碱性条件下不稳定, 而在酸性条件下足够稳定这一关键点, 发现醛基的高度活泼性之后, 我们将目光转移到路易斯酸性催化的 Mukaiyama aldol 反应上. 在筛选一系列路易斯酸以后, 发现 ZnCl_2 和 $\text{Sc}(\text{OTf})_2$ 对这一反应有很高的催化活性. 溶剂的筛选, 发现甲苯、乙醚、二氯甲烷和硝基甲烷给出高产率的产物. 最后一系列的含有 γ -取代基的二卤代丁烯酸内酯能够简捷有效地合成(Eq. 4)^[37]. 产物含有极为丰富的各

种官能团, 这也为手性路易斯酸进行不对称诱导, 提供了一个很好的模型反应.

Knoevenagel aldol 是一个非常经典且用途广泛的形成 C—C 键的方法, 一般情况下都是使用催化的碱, 如用有机胺来促进醛或酮与丙二酸酯或乙酰乙酸乙酯等化合物的缩合. 考虑到糠卤酸在碱性条件下的不稳定性, 我们仍然紧紧抓住路易斯酸催化的 Knoevenagel aldol 反应. 初步的实验证明 ZnCl_2 能催化这个反应, 在甲苯中回流糠氯酸和丙二酸二乙酯并同时分离出水份, 我们获得了 82% 收率的不饱和内酯 69, 吃惊的是脱水的开环产物并没有发现. 进一步的路易斯酸筛选发现 InCl_3 , $\text{In}(\text{OTf})_3$, $\text{In}(\text{OAc})_3$, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ 和 $\text{In}(\text{ClO}_4)_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 都有催化活性, 其中以 $\text{In}(\text{OAc})_3$ 催化活性为最佳, 反应几乎是定量地生成不饱和内酯(99%~100%)! 反应也非常容易放大, 而仅需 0.25~5 mol% 的催化剂, 其结果详见 Eq. 5. 反应的催循环见 Scheme 9^[38].

6 路易斯酸催化下的傅-克(Friedel-Crafts)反应: 制备新颖的富含电子芳烃的不饱和 γ -内酯

许多重要的 γ -芳基 γ -丁酸内酯是有生理活性的天然

Scheme 9

产物. 能否将糠卤酸用于傅-克(Friedel-Crafts)酰基化反应来制备不饱和丁烯酸内酯? 什么样的芳烃最适用这一反应是饶有趣味的课题. 鉴于对路易斯酸催化 Mukaiyama aldol 的成功, 并考虑到糠卤酸是缺电子的不饱和醛, 而醛也能参与傅克酰基化反应这一事实, 我们首先将目光放在芳烃的选择上. 很显然富电子的苯酚甲基醚类化合物最能满足供体-受体(Donor-Acceptor)的关系, 因此我们首先考虑使用三甲氧基苯为其中的反应原料.

基于 AlCl_3 和 TiCl_4 是强的亲氧性的路易斯酸, 常用于芳香甲基醚的脱甲基反应, 所以使用 1,3,5-三甲氧基苯和糠卤酸为原料的傅-克反应中, AlCl_3 和 TiCl_4 不是理想的路易斯酸, 不适合于这一过程; 而对水稳定的, 绿色的路易斯酸如 $\text{In}(\text{OTf})_3$ 以及 InCl_3 就成了我们的首选.

筛选了一系列的路易斯酸以后, 发现 $\text{In}(\text{OTf})_3$ 是很理想的催化剂(Eq. 6)^[39]. 反应中产生的水, 可除去也可以保留在反应体系中. 随后的溶剂的筛选也发现水、醋酸和二氯甲烷为媒介, 均能高产率地制备不饱和 γ 内酯, 而水的除去是不必要的.

进一步的研究还表明, 这一新颖的傅克反应也能被布氏酸催化, 从而更加绿色环保, 而不需要含金属的路易斯酸催化, 反应不仅产率高(up to 98%), 后处理也简洁方便. 布氏酸的催化活性如下: $\text{H}_2\text{SO}_4 = \text{TfOH} > \text{MSA} > p\text{-TSA} > \text{Amberlyst} > \text{CSA} > \text{TFA} > \text{H}_3\text{PO}_4 > \text{HCl} > \text{HOAc}$. 在醋酸为反应溶剂, 10 mol% 硫酸为催化剂的情况下, 糠卤酸和 1,3,5-三甲氧基苯加热到 100°C 0.5 h, 高产率地给出预期产物 **89**(转化率为 99%, 分离产率为 98%).

7 糠卤酸衍生的新的中间体和其应用

7.1 半缩醛的保护和应用

在酸如硫酸的催化下, 糠卤酸作为新颖的半缩醛, 极易和醇进行反应, 脱水形成缩醛(Scheme 10)^[40], 形成

Scheme 10

的缩醛稳定性有所提高, 不仅能够用于 Suzuki 反应, 有效地进行交叉偶联反应, 而且也能够选择性地胺化等反应.

如果糠卤酸保护的形式不是缩醛类, 而且烷基碳酸酯类, 其反应位置有显著的变化. 我们意外地发现用苯酚在 CsF 的作用下, 能够极为有效地在 γ 位进行醚化反应(Table 2), 而不需使用钯等催化剂^[41]. 同样, 胺化反应也主要发生在 γ 位(Table 3). 这样保留的卤素能够进一步地进行官能团转化.

表 2 在优化条件下被保护的糠卤酸参与醚化反应

Table 2 Etherification of protected mucohalic acid under optimized reaction conditions

1 X = Cl, R = H
1b X = Cl, R = CO₂Me
1c X = Cl, R = CO₂Bu-*t*
1d X = Cl, R = COMe
2b X = Br, R = CO₂Me

R ¹	R ²	1 or 2	Compound	Yield/%
<i>p</i> -Me	H	1b	103a	89
<i>p</i> -OMe	H	1b	103b	91
3-OCH ₂ O-4	H	1b	103c	86
H	H	1b	103d	88
<i>m</i> -F	H	1b	103e	72
3-Cl	5-Cl	1b	103f	70
<i>m</i> -Br	H	1b	103g	62
<i>m</i> -Me	H	2b	103h	91
<i>m</i> -Me	H	1c	103i	81
<i>m</i> -Me	H	1d	103j	75

7.2 从糠卤酸衍生出来的新颖中间体: 4-羟乙酰乙酸乙酯(又称季酮酸或特窗酸)的替代物

氢化 Knoevenagel aldol 加成物 **69** (H₂, Pd/C, Et₃N, EtOH)高产率(95%)地给出直链的取代丙二酸 **106**, 吃惊的是并没有我们预期的内酯 **105**, 初步的解释是反应的中间体是开链的不饱和酸 **69a**. 有趣的是, 当化合物 **69** 用 Et₃N 处理时, 另一纯的化合物 **107** 以 82% 的收率获得 (Scheme 11). 结构经 X 射线晶体结构得以确认. 这一出乎预料的实验结果, 为我们找到了一种新的有效方法, 制备新颖的 4-羟乙酰乙酸乙酯(又称季酮酸或特窗酸)的替代中间体 **107**^[42]. 季酮酸(Tetronic acid)类化合物由于其新颖的结构和广谱的生物活性一直吸引着有机化学

表 3 被保护的糠卤酸参与胺化反应(反应条件未优化)

Table 3 Amination of protected mucohalic acid (reaction conditions not optimized)

1b X = Cl, R = CO₂Me
1d X = Cl, R = Ac
2b X = Br, R = CO₂Me

R ¹	R ²	1 or 2	Compound	Yield/%
Bn	H	1b	104a	79
Allyl	H	1b	104b	74
<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Pr	1b	104c	61
<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Pr	1d	104d	54
Bn	H	2b	104e	65
Bn	H	1d	104f	46

Scheme 11

家和生物学家的广泛注意, 季酮酸、特窗胺及其衍生物均是生物活性很高的五元杂环化合物, 具有重要的研究与实用价值. 季酮酸类杀虫杀螨剂有广谱、高效、低毒、安全等特点, 正逐渐受到人们的关注^[43].

季酮酸类杀虫杀螨剂是在筛选除草剂的过程中发现的一类新型杀虫杀螨剂, 目前有 3 个品种: 螺螨酯(spirodiclofen)、螺甲螨酯(spiromesifen)和螺虫乙酯(spirotetramat), 均具有很好的杀虫和杀螨活性. 螺螨酯又名季酮螨酯, 商品名称为 Envidor, 化学名称为 3-(2,4-二氯苯基)-2-氧代-1-氧螺[4.5]癸-3 烯-4-基 2,2-二甲基丁酸酯, 已在 2002 年商品化. 螺螨酯对益虫无不良影响, 但对捕食性螨有轻度伤害作用. 该化合物对哺乳动物毒性低(LD₅₀ 为 2500 mg/kg), 在环境中持效期短(DT₅₀ 为 0.5~5.5 d). 在生化机制方面, 螺螨酯与其它杀螨剂不同, 其作用机制为阻止乙酰辅酶 A 羧化酶的作用, 这种酶在螨的生长过程中帮助合成重要的脂肪酸. 螺螨酯在结构上与 1,3-二酮类除草剂相似, 这类除草剂也是类脂化合物合成抑制剂(Lipid biosynthesis inhibitor, LBI). 螺螨酯的杀螨机制完全不同于现有的各种杀螨剂. 它主要通过抑制螨虫体内的脂肪合成, 破坏螨虫的能量代谢活动, 最终达到杀死螨虫的目的.

季酮酸或特窗酸的替代中间体 **107** 形成机制参见 Scheme 12.

Scheme 12

从反应的机理来看, 呋喃中间体的形成是可能的, 但由于丙二酸酯中 α -H 的存在, 其稳定性降低, 极易转化为不饱和内酯. 鉴于此, 我们特别制备了化合物 **110** 和 **111**, 从而从实验上再次证明了呋喃中间体的存在.

这一出乎预料的发现, 使我们能便利地使用一锅法的方法, 制备 β 卤代 γ -取代乙烯基的 γ -丁烯酸内酯(表 4), 同时运用 Suzuki 和 Sonogashira 交叉偶联反应, 制备一系列含有迈克尔受体(Acceptor)即乙烯基丙二酸酯的化合物(Scheme 13), 从结构而言, 不妨认为这类化合物是闭环的 β -酮基丙二酸酯. 其合成潜能有待进一步的拓展.

表 4 从二卤丁烯酸内酯合成 β -卤代- γ -亚烷基丁烯酸内酯

Table 4 β -Halo- γ -alkylidenebutenolides synthesis from dihalobutenolides

X	EWG ¹	EWG ²	Yield/%
Cl	CO ₂ Et	CO ₂ Et	82
Br	CO ₂ Et	CO ₂ Et	85
Cl	CO ₂ Pr- <i>i</i>	CO ₂ Pr- <i>i</i>	89
Br	CO ₂ Pr- <i>i</i>	CO ₂ Pr- <i>i</i>	79
Cl	CO ₂ Pr- <i>i</i>	CO ₂ Bn	70
Cl	CO ₂ Me	CO ₂ Bn	87
Cl	CO ₂ Bn	CO ₂ Bn	80
Cl	CO ₂ Et	CONH ₂	75

综上所述, 虽然季酮酸常常通过转化为相应的三氟乙酸酯、甲苯磺酸酯和溴化物, 进而使用钼催化的交叉偶联反应制备新颖的不饱和 γ -内酯, 但由于季酮酸作为

一个 β -酮酸内酯, 有酮式和烯醇式的平衡共存, 存在着诸多不利之处: 包括稳定性差, 酮式和烯醇式的互变异构化和 α 位的酸性 H 以及溴化反应时不佳的区域选择性等缺点. 我们新近引入的季酮酸的替代物 **107** 完全克服了以上缺陷, 不失为非常有用的替代物, 尤其是用于钼催化的交叉偶联反应.

7.3 不饱和内酯的利用: Vinylogous aldol, Direct asymmetric Vinylogous aldol 和 Mannich 反应

上述新反应中间体产生以及对其中间体形成机理的考察, 使我们的目光投向了用 3,4-二卤呋喃-2-酮进行的 Vinylogous aldol 反应. 首先对二氯呋喃-2-酮即二氯丁烯酸内酯 **34** 和苯甲醛的反应进行条件筛选, 尤其是在九种不同的溶剂中用 Et₃N 为碱进行 Vinylogous aldol 加成, 发现: 反应条件温和简单, 在甲醇中反应速度极快, 4 h 内反应基本完成, 加成产物能良好地得到分离纯化, 虽然顺反异构体的比例有所不同(Eq. 7, Scheme 14)^[44].

遗憾的是, 辉瑞制药在 2007 年关闭在密歇根 Ann Arbor 的全球研发中心, 使我和我的研究小组不得不中断对糠氨酸的进一步研究. 但值得高兴的是, 我们首先报道的这一反应, 近几年来被数个国际上的研究小组发扬光大, 他们继续了这方面的工作.

2010 年日本的 Terada 研究小组^[45]在我们上述工作的基础上, 利用 5% 的轴对称的手性胍基碱 **137** 为催化剂, 成功地进行了直接的不对称 Vinylogous aldol 反应(Eq. 8), 通过对反应条件, 如溶剂、反应温度、反应时间以及底物的选择, 生成的产物不仅产率高, *dr* 的比例选择性好, 而且 *ee* 值高达 99%(顺式), 对反式也有 (66%~90% *ee*)!

2011 年, 新加坡国立大学的 Lu 研究小组^[46]采用奎尼定衍生的手性疏尿也成功地进行了不对称 Vinylogous aldol 反应, 其中的底物之一为 α -酮酸酯, 产物为光活性的带有卤素原子的丁烯酸内酯和手性的甘油衍生物. 许多反应给出非常优秀的结果(Eq. 9). 化学产率最高可达 93%, *dr* 的选择性为 95:5 和 *ee* 值高达 95%. 虽然催化剂的用量较高, 一般为 10% 至 20%, 反应的时间一般都需要数十个小时. 他们使用这一反应, 成功地制备了抗真菌剂 **146** (Scheme 15).

最近中国科学院成都有机化学研究所的研究人员开拓了 3,4-二卤代呋喃酮和醛亚胺的不对称有机催化的 Vinylogous Mannich 反应. 通过使用 10% 到 20% 的数个奎宁生物碱及其衍生物做为催化剂, 高产率(98%)和高对映选择(95% *ee*)地制备了一系列光学活性的 γ 和邻位氨基醇, 及取代的 γ -丁烯酸内酯, 虽然反应时间长(up to 7 d)和催化剂用量较高(Scheme 16)^[47].

Scheme 13

Scheme 14

7.4 不饱和内酰胺的应用

通过还原胺化制备的 α,β -二氯代不饱和 γ -内酰胺,

也能够参与有机胺, 如 Et₃N 催化的直接 Vinylogous aldol 反应. 其实验结果见 Eq. 10^[44].

比较 α,β -二卤代 γ -内酯和 α,β -二卤代 γ -内酰胺不难

发现, 内酰胺的应用仍有进一步的开发空间, 尤其是迄今为止我们仍然没有看到有关卤代酰胺参与钨催化的交叉偶联反应. 用有机催化的不对称 Vinylogous aldol 也未见报道, 估计和内酰胺的低反应活性(γ -氢的弱酸性)以及卤原子的存在与离去有很大关系.

7.5 糠卤酸中卤原子的转化和利用

经过糠卤酸衍生出来的一系列不饱和内酯和内酰胺, 都可以方便地采用催化氢化的方法, 高产率地来制备相应的 γ -内酯和 γ -内酰胺(Eq. 11, Schemes 17, 18). 虽然也有报道用 $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 和 NaBH_4 作为还原剂, 但产率差强人意(Scheme 19)^[47].

Scheme 15

Scheme 16

Scheme 17

8 其它的发展和展望

经过这些年的不懈努力，我们在三个层次上对糠卤

Scheme 18

Scheme 19

酸进行了系统深入的调研。首先是将其醛基作为研究的焦点，通过仔细选择温和条件下酸催化的反应，使其主动“开口”反应，随后又自然“关门”闭环成内酯，直接和高效地制备一系列含卤原子的不饱和 γ -内酯和卤代呋喃酮。其次是通过直接还原糠卤酸，将其稳定性提高，用衍生的二卤代 γ -内酯为起点，通过钯催化的偶联反应以及其它缩合反应，再造各式各样的不饱和 γ -内酯。最后是还原胺化糠卤酸，通过卤代的不饱和 γ -内酰胺来进一步拓展糠卤酸化学，虽然这方面的工作仍有待进一步的深化。

在这里，我们将近十年来糠卤酸的研究进展、发掘和复兴的合成化学用图示的形式进行概括总结 (Schemes 20~22)。从图中不难发现，糠卤酸确实用途广泛，它保留了不同活性的卤素，同时拥有“剩余”的C—C双键及遗下的内酯、内酰胺官能团都为进一步的基团引入，结构修饰，杂环的合成以及有生物活性的天然产物、药物合成开辟了崭新的道路。毫无疑问，它必将拓展合成化学家建筑全新分子的想象空间，提供更多重要的方法和途径。

作者简介

张霁, 1987年毕业于北京师范大学化学系有机化学专业(M.S), 1997年毕业于加拿大维多利亚大学化学系, 获得有机化学专业博士学位(Ph.D). 从1997至2011年, 先后任职于美国雅培药业(Abbott)、辉瑞药业(Pfizer)全球研发密歇根州 Ann Arbor 研发中心和百时美施贵宝制药(Bristol-Myers Squibb), 先后担任药物研发化学家、资深科学家、研究员和首席科学家. 同时是辉瑞制药密歇根州 Ann Arbor 研发中心仅有的华裔博士后导师, 先后负责数十个临床新药的早期研发、后期开发和多个药物的工艺放大和生产. 在国际一流专业期刊共发表 40 篇研究论文/英文专著(章节). 目前担任广东东阳光药业新药研发/工艺研发首席科学家.

张英俊, 2007年毕业于湖南大学化学化工学院有机化学专业, 获博士学位. 2007~2008年在日本冈山理科大学从事博士后研究, 于2008年加盟广东东阳光药业有限公司, 现任东阳光研究院新药研究所所长. 张英俊博士在国际一流期刊等发表文章 10 多篇.

References

- [1] Hill, H. B.; Jackson, O. R. *Am. Chem. J.* **1890**, *12*, 37.
- [2] Simonis, H. *Ber.* **1899**, *32*, 2085.
- [3] Ma, S.-M.; Yu, Z.-Q. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 2581.
- [4] Ma, S.-M.; Duan, D.-H.; Shi, Z.-J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1419.
- [5] Ma, S.-M.; Xie, H.-X. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3801.
- [6] Ma, S.-M.; Yu, Z.-Q. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1507.
- [7] Chen, G.-F.; Zeng, R.; Gu, Z.-H.; Fu, C.-L.; Ma, S.-M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4235.
- [8] Li, S.-H.; Ma, S.-M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6046.
- [9] He, Y.; Zhang, S.-Z. *Fine Spec. Chem.* **2003**, *15*, 3 (in Chinese). (贺以乐, 张诗忠, 精细与专用化学品, **2003**, *15*, 3).
- [10] Allen, C. F. H.; Spangler, F. W. *Org. Synth.* **1947**, *27*, 60.
- [11] Wasserman, H. H.; Precopio, F. M.; Lin, T.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 2527.
- [12] Wasserman, H. H.; Precopio, F. M.; Liu, T.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4093.
- [13] Wasserman, H. H.; Precopio, F. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 326.
- [14] Wasserman, H. H.; Precopio, F. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1242.
- [15] Mowry, D. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 1909.
- [16] Mowry, D. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 2535.
- [17] Fishbein, P. L.; Moore, H. W. *Org. Synth.* **1990**, *69*, 205.
- [18] Sulikowski, G. A.; Agnelli, F.; Corbett, R. M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 337.
- [19] Bellina, F.; Rossi, R.; Raugei, E. *Synlett* **2000**, 1749.
- [20] Bellina, F.; Rossi, R.; Anselmi, C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3851.
- [21] Bellina, F.; Rossi, R.; Anselmi, C.; Viel, S.; Mannina, L. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9997.
- [22] Bellina, F.; Rossi, R. *Synthesis* **2002**, 2729.
- [23] Bellina, F.; Rossi, R.; Falchi, E. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9091.
- [24] Bellina, F.; Rossi, R. *Synthesis* **2007**, 1887.
- [25] Lattmann, E.; Sattayasai, N.; Niamsanit, S.; Dunn, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 919.
- [26] Lattmann, E.; Sattayasai, N.; Schwalbe, C. S.; Niamsanit, S.; Billington, D. C.; Lattmann, P.; Langley, C. A.; Singh, H.; Dunn, S. *Curr. Drug Discovery Technol.* **2006**, *3*, 125.
- [27] Zhang, J.; Morton, H. E.; Ji, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8733.
- [28] Keresky, F. A.; Leanna, M. R.; Zhang, J.; Li, W.; Lallaman, J. E.; Ji, J.; Morton, H. E. *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 512.
- [29] Fayad, W.; Rickardson, L.; Haglund, C.; Olofsson, M. H.; D'Arcy, P.; Larsson, R.; Linder, S.; Fryknaes, M. *Chem. Biol. Drug Des.* **2011**, *78*, 547.
- [30] Qian, W.; Winterheimer, D.; Allen, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1682.
- [31] Gomez-Paloma, L.; Guerrero, M. D.; Aquino, M.; Bruno, I.; Terencio, M. C.; Paya, M.; Riccio, R. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2176.
- [32] Tapolsanyi, P.; Matyus, P. *Targets Heterocycl. Syst.* **2002**, *6*, 369.
- [33] Zhang, J.; Blazecka, P. G.; Davidson, J. G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 553.
- [34] Das Sarma, K.; Zhang, J.; Huang, Y.; Davidson, J. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3730.
- [35] Zhang, J.; Blazecka, P. G.; Belmont, D.; Davidson, J. G. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4559.
- [36] Zhang, J.; Blazecka, P. G.; Berven, H.; Belmont, D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5579.
- [37] Angell, P.; Zhang, J.; Belmont, D.; Curran, T.; Davidson, J. G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2029.
- [38] Zhang, J.; Das Sarma, K.; Curran, T. T.; Belmont, D. T.; Davidson, J. G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5890.
- [39] Zhang, J.; Blazecka, P. G.; Curran, T. T. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2611.
- [40] Jaehnisch, K.; Duczek, W. *J. Prakt. Chem. (Leipzig)* **1990**, *332*, 117.
- [41] Blazecka, P. G.; Belmont, D.; Curran, T.; Pflum, D.; Zhang, J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5015.
- [42] Zhang, J.; Das Sarma, K.; Curran, T. T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6433.
- [43] Zhao, J.-H.; Wang, Z.-C.; Zhou, Y.; Zhu, G.-N.; Yu, C.-M. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 1631 (in Chinese). (赵金浩, 王宗成, 周勇, 朱国念, 俞传明, 有机化学, **2011**, *31*, 1631.)
- [44] Das Sarma, K.; Zhang, J.; Curran, T. T. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3311.
- [45] Ube, H.; Shimada, N.; Terada, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 1858.
- [46] Luo, J.; Wang, H.; Han, X.; Xu, L.-W.; Kwiatkowski, J.; Huang, K.-W.; Lu, Y.-X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 1861.

- [47] Guo, Y.-L.; Bai, J.-F.; Peng, L.; Wang, L.-L.; Jia, L.-N.; Luo, X.-Y.; Tian, F.; Xu, X.-Y.; Wang, L.-X. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 8338.
- [48] Cunha, S.; Oliveira, C. C.; Sabino, J. R. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, 22, 598.
- [49] Cunha, S.; Oliveira, C. C. *Quim. Nova* **2011**, 34, 1425.

(Cheng, F.)