Cu⁺/I₂ 共同催化的 Blaise 反应王 嫒^{a,b} 梁玉霞^{a,b} 张 宝^{*,a,c} 冯亚青^{a,b,c}^(a) 天津大学化工学院 天津 300072)^(b) 天津大学 天津化工协同创新中心 天津 300072)^(c) 天津市功能精细化学品技术工程中心 天津 300072)

摘要 以(S)-4-氯-3-三甲基硅氧基丁腈和溴乙酸叔丁酯锌试剂为原料, Cu⁺或 I₂ 单独催化的 Blaise 反应收率与不使用催化剂的反应相比最高提高了约 20%, 而两者共同催化下的 Blaise 反应收率由无催化剂的 72.1%提高至 97.0%, 从机理上对结果进行了合理解释. 该项研究为 Blaise 反应的广泛应用提供了一个高效的方法, 为他汀类药物关键中间体尤其是瑞舒伐他汀和阿托伐他汀侧链的合成开发了一条收率高、操作简单的路线, 同时为构建 C—C 键的反应提供了新的参考点.

关键词 Blaise 反应; 催化; 瑞舒伐他汀侧链

Blaise Reaction Co-catalyzed by I₂ and Cu⁺Wang, Lei^{a,b} Liang, Yuxia^{a,b} Zhang, Bao^{*,a,c} Feng, Yaqing^{a,b,c}^(a) School of Chemical Engineering and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072)^(b) Collaborative Innovation Center of Chemical Science and Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072)^(c) Tianjin Engineering Research Center of Functional Fine Chemicals, Tianjin 300072)

Abstract The yield of Blaise reaction of trimethylsilyl protected (S)-4-chloro-3-hydroxylbutyronitrile with *tert*-butyl bromo zinc acetate is improved nearly 20% by using Cu⁺ or I₂ as a single catalyst. Interestingly, when Cu⁺ and I₂ were used as the co-catalyst, the reaction yield was further improved from 72.1% to 97.0%. These results, which were reasonably explained via the reaction mechanism, not only indicate that the Blaise reaction can be applied more widely, but also provide a simple route for the preparation of the side chain of rosuvastatin and atorvastatin. Moreover, this optimized Blaise reaction provides a new insight into the C—C bond formation.

Keywords Blaise reaction; catalyst; side chain of rosuvastatin

他汀类药物是目前唯一能降低冠心病, 阻止甚至逆转动脉粥样硬化斑块发展的药物. 瑞舒伐他汀作为新一代他汀类药物, 因其作用更强、肝选择性更好、肝代谢少、药物相互作用少等优点再次掀起一场“他汀热”^[1]. 瑞舒伐他汀(**1a**)由母环和侧链(**1b**)两部分组成(图 1), 以溴乙酸叔丁酯和(S)-4-氯-3-羟基丁腈(**2**)为原料合成瑞舒伐他汀侧链的反应因其路线短、成本低、操作简单等优点而易于实现工业化.

Blaise 反应作为一种有效构建 C—C 键的反应于 1901 年被 Blaise 首次提出. 在 Blaise 反应中, 腈和 α -卤代酯及锌反应生成 β -酮酯^[2]. 但之后的几十年中, Blaise

图 1 瑞舒伐他汀(**1a**)及其侧链(**1b**)的结构式

Figure 1 Structure of rosuvastatin (**1a**) and its side chain (**1b**)

反应由于其收率低、竞争副反应的存在等缺点并未在有机合成中实现太大的应用价值. 直到 1983 年 Hannick 等^[3]利用稀盐酸除去锌粉表面的氧化剂来活化锌粉, 从

* Corresponding author. E-mail: baozhang@tju.edu.cn

Received April 21, 2016; revised July 7, 2016; published online September 6, 2016.

Project supported by the Innovation Platform Program of Tianjin Science and Technology (No. 14TXGCCX00017).

天津市科技创新平台计划(No. 14TXGCCX00017)资助项目.

而很大程度地提高了反应收率, Blaise 反应再次引起重视. 尽管如此, 原料自身的副反应、有机锌试剂的水解、缩合^[4,5]以及产物的脱羰基等副反应的存在在一定程度上限制了反应收率, 并给产物的分离带来一定的困难. 随着对反应的进一步研究, 通过控制 α -卤代酯的滴加速度、超声活化锌粉^[6]、有机酸活化锌粉^[7,8]以及加入催化剂 $\text{Cu}^{+[9]}$ 等来提高反应收率, 进而拓宽了 Blaise 反应的应用范围. 在 Blaise 反应过程中, 首先是锌原子插入 C—X 键生成有机金属化合物^[9], 再与腈基发生亲核加成反应, 最后水解生成产物.

据文献报道, 碘单质可以提高有机锌试剂的制备效率, 因此我们推测碘单质也可以应用到 Blaise 反应体系中, 加速反应的进行^[10]. 本文研究了以 (S)-4-氯-3-羟基丁腈(**2**)或 (S)-4-氯-3-三甲基硅氧基丁腈(**3**)与溴乙酸叔丁酯为原料的 Blaise 反应路线, 在 I_2 和 Cu^+ 的“共催化”作用下, 反应收率有了大幅度提高, 为瑞舒伐他汀侧链中间体的合成提供了一条高效的路径(Scheme 1). Blaise 反应产物 **4** 再经还原、丙酮叉保护、乙酰氧基取代即得瑞舒伐他汀侧链 **1b**. 在研究中, 我们首先通过实验确定了最佳的原料配比, 考察了羟基保护对反应收率的影响. 通过实验, 我们发现 I_2 与一价铜离子如 CuBr 对反应都有明显的催化作用, 并首次将 I_2 与一价铜离子共催化应用于 Blaise 反应, 使反应收率有了进一步提高. 基于文献的工作, 我们对 I_2 与一价铜离子共催化的 Blaise 反应提出了合理的机理解释. 该反应的实验结果列于表 1 中.

Reagents and conditions: (a) $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{N}$, 石油醚(PE), 40 °C, 98%; (b) *tert*-buty bromoacetate, zinc, CuBr , I_2 , THF, 68 °C, 97%

图式 1 Blaise 反应合成瑞舒伐他汀侧链中间体

Scheme 1 Synthesis of rosuvastatin side chain through Blaise reaction

1 结果与讨论

1.1 确定反应最小投料比

在不添加任何催化剂的情况下, 化合物 **2** 或者 **3** 与反应体系中的锌粉、溴乙酸叔丁酯的物质的量的比值即反应投料比简称为 R_A (n_2 或 $n_3 : n_{\text{锌粉}} : n_{\text{溴乙酸叔丁酯}}$). 在确保原料 **2** 或者 **3** 完全反应的前提下, 使用过量较多的锌粉以及溴乙酸叔丁酯在工业生产中不仅意味着成本的增

加, 同时也为其后处理带来了诸多不便, 因此, 最佳反应投料比是研究进行的第一步. 反应按照 R_A 从大到小的顺序依次进行, 薄层色谱(TLC)监控发现, 当 $R_A < 1 : 1.2 : 1.6$ 如 $R_A = 1 : 1.15 : 1.5$ 时, 原料 **3** 有剩余; 而以 $R_A = 1 : 1.2 : 1.6$ 进行反应时, 几乎无原料剩余. 随着 R_A 的减小, 如 $R_A = 1 : 3 : 4 \sim 1 : 1.2 : 1.6$, 反应收率从 85.0% 逐渐降低到 72.1% (表 1, Entries 1~3 和 5), 因此我们确定反应最佳投料比 R_A 为 $1 : 1.2 : 1.6$. 推测其原因是反应体系中可能存在的竞争副反应包括: (1) (S)-4-氯-3-三甲基硅氧基丁腈自身的缩合反应; (2) 溴乙酸叔丁酯自身的水解反应; (3) 溴乙酸叔丁酯与锌粉形成的中间体溴化锌基乙酸叔丁酯, 它既是共价型有机金属化合物, 也含有一定的离子化成份并且不稳定, 很容易发生自身的水解和缩合反应; (4) 和氨基相连的 α -H 和有机锌试剂的反应^[11]. 因此, 实验表明原料的最佳配比对于实现最佳的收率非常重要.

表 1 原料配比催化剂对 Blaise 反应收率的影响^a

Table 1 The effects of molar ratio of starting materials and catalyst on the yield of Blaise reaction

Entry	$n(2 \text{ 或 } 3) : n(\text{锌粉}) : n(\text{溴乙酸叔丁酯})$	收率 ^a /%	催化剂 (4 mol%)
1 ^b	1 : 3 : 4	85.0	无
2 ^b	1 : 2 : 2.5	81.5	无
3 ^b	1 : 1.6 : 2	77.4	无
4 ^b	1 : 1.2 : 1.6	56.1	无
5 ^c	1 : 1.2 : 1.6	72.1	无
6 ^c	1 : 1.2 : 1.6	89.1	I_2
7 ^c	1 : 1.2 : 1.6	92.1	CuBr
8 ^c	1 : 1.2 : 1.6	97.0	CuBr , I_2
9 ^c	1 : 1.2 : 1.6	95.4	CuI , I_2
10 ^c	1 : 1.2 : 1.6	90.1	CuCl , I_2

^a 反应收率指通过柱层析获得的实际收率; ^b 该反应收率是指直接以原料 **2** 进行反应所得收率; ^c Blaise 反应以化合物 **3** 为原料进行, 收率为两步反应总收率即原料 **2** 的羟基保护反应以及随后的 Blaise 反应.

1.2 原料 2 中羟基对反应收率的影响

实验发现, 若以化合物 **2** 直接进行 Blaise 反应, 当 $R_A < 1 : 1.6 : 2$ 时, 原料 **2** 有剩余, 当 $R_A = 1 : 1.2 : 1.6$ 进行反应时, 其收率仅有 56.1% (表 1, Entry 4), 而若以化合物 **3** 进行反应, 在 $R_A = 1 : 1.2 : 1.6$ 的情况下, 两步反应收率就能达到 72.1% (表 1, Entry 5). 推测主要原因是原料 **2** 中的羟基活泼质子的存在, 与碱性有机金属试剂进行反应会破坏有机锌试剂, 可能的反应机理如 Eq. 1. 因此, 对 (S)-4-氯-3-羟基丁腈中的羟基氢进行保护对

于 Blaise 的收率提高十分必要。

1.3 I₂ 和 Cu⁺ 对反应收率的影响

接下来, 为了进一步提高 Blaise 反应的收率, 我们又对催化剂进行了研究. 据文献报道, 碘单质在制备有机锌试剂中能够起催化作用^[10]. 因此, 我们尝试将其用于 Blaise 反应来催化锌粉与溴乙酸叔丁酯的反应. 实验发现, 催化量的碘单质可将反应收率由 72.1% 提高到 89.1% (表 1, Entries 5, 6). 因此, 碘单质在提高反应收率方便起着不可忽略的作用.

另外, Cu⁺ 不仅能够用于合成多种烷基或者芳基铜试剂, 还能够催化 C—C 键的生成反应, 因此, 我们希望借助于 Cu⁺ 的催化进一步提高反应收率. 实验发现, 将催化量的溴化亚铜加入到 Blaise 反应体系中后, 反应收率由原来的 72.1% 提高到 92.1% (表 1, 比较 Entries 5, 7). 其可能的原因是 Cu⁺ 的加入改变了其原有的反应机理 (Scheme 2)^[12,13]. 其可能的反应机理如 Scheme 3 所示: CuBr 与有机锌试剂形成铜锌络合物中间体, 然后与腈进行氧化加成反应形成了更活泼的高价铜络合物, 再经还原消除得一分分子的亚胺, 水解即得化合物 4^[9]. 由此可见, Cu⁺ 的加入改变了原先亲核加成的反应路线, 在一定程度上抑制了有机锌试剂参与的副反应, 从而提高了反应收率.

图式 2 Blaise 反应机理

Scheme 2 Mechanism of the Blaise reaction

因此, 通过实验, 我们发现使用 I₂ 和 CuBr 分别作催化剂, 均显著提高了 Blaise 反应的收率. 我们又考察了两者共同用作催化剂对反应收率的影响. 令人振奋的是, 催化量的 I₂ 和 CuBr 共同作用下的 Blaise 反应收率分别由 89.1%、92.1% 提高至 97.0% (表 1, 比较 Entries 6~8). 实验结果表明 CuBr 和 I₂ 在反应体系中起着“协同”作用, 共同催化 Blaise 反应, 使该反应的收率得到了进一步的提高. 类似地, 我们发现 CuCl 或 CuI 与 I₂ 也具有同样的共催化作用 (表 1, Entries 8~10).

图式 3 Cu⁺ 催化下的 Blaise 反应机理

Scheme 3 Mechanism for the Blaise reaction catalyzed by Cu⁺

2 结论

本文报道了一种优化 Blaise 反应的新方法, 即以催化量的 CuBr 和 I₂ 为共催化剂催化 TMS 保护的 (S)-4-氯-3-羟基丁腈 3 的 Blaise 反应, 使反应收率大幅度提高. 该方法具有价廉、易操作、原料易得等优点, 为合成瑞舒伐他汀侧链中间体提供了一个高效的方法, 具有良好的工业应用前景, 并为构建 C—C 键的反应提供了新的思路.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

¹H NMR 图于 Bruker AVANCE III 400M 兆液体核磁仪中测定, TMS 为内标, CDCl₃ 为溶剂. 薄层层析 (TLC) 和柱层析均使用山东烟台康比诺硅胶公司的薄层层析硅胶 GF254 型硅胶和 200~300 目柱层析硅胶. 反应试剂及后处理用溶剂未经处理直接使用, 反应溶剂四氢呋喃 (THF) 使用前经钠除水, 二苯甲酮作为指示剂变蓝后使用.

3.2 实验方法

3.2.1 锌粉活化

向 50 mL 烧杯中, 加入锌粉 (5 g), 再加入 3 mol/L 盐酸 (10 mL), 搅拌 30 s 后抽滤, 逐一加入 20 mL 水洗、20 mL 乙醇、20 mL 乙醚洗涤滤饼, 然后将滤饼于真空干燥箱中干燥 8 h.

3.2.2 (S)-4-氯-3-三甲基硅氧基丁腈 (3) 的合成

向 100 mL 单口圆底烧瓶中加入 20 mL 石油醚和 (S)-4-氯-3-羟基丁腈 (2.391 g, 20 mmol) [测得原料比旋光度 $[\alpha]_D^{25} = -13.8$ (c 1.0, H₂O), 文献值^[14]: $[\alpha]_D^{25} = -12.2$ (c 1.0, H₂O)], 冰浴下滴加三甲基氯硅烷 (2.607 g, 24 mmol), 然后再滴加三乙胺 (2.429 g, 24 mmol). 滴加完毕后升至室温, 于 40 °C 继续反应 12 h 后加入 10% 氯化铵溶液 (10 mL) 终止反应, 至反应液澄清. 石油醚萃取 (10 mL × 3), 无水硫酸钠干燥, 浓缩得 3.7830 g 浅黄色

油状液体 **3**, 产率 99%. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 4.11 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 3.55~3.44 (m, 2H), 2.66 (dd, $J=21.8, 5.5$ Hz, 2H), 0.20 (s, 9H)^[8].

3.2.3 (*S*)-6-氯-5-羟基-3-氧代己酸叔丁酯(**4**)的合成

向 200 mL 两口烧瓶中加入活化后的锌粉(2.093 g, 32 mmol)、溴化亚铜(114.8 mg, 0.4 mmol)以及碘单质(101.5 mg, 0.4 mmol), 惰气保护下加入 THF (50 mL), 室温搅拌 10 min 后, 于回流温度下加入化合物 **3**, 然后于 1.5 h 内将溴乙酸叔丁酯滴加完毕(保持反应体系微沸), 继续反应 1~3 h, TLC 监控至原料完全反应后, 冰浴降温 10 min 后, 滴加 3 mol/L HCl (16 mL), 在此温度下继续搅拌 1~2 h, TLC 监控全部水解后停止反应, 抽滤, 旋出 THF 后, 水洗, 乙酸乙酯(10 mL $\times$ 2)萃取, 合并有机相后无水硫酸钠干燥后经柱层析[洗脱剂, $V(\text{PE}):V(\text{EA})=10:1\sim5:1$]分离, 浓缩, 并经真空干燥箱干燥 10 h 后得 4.6250 g 浅黄色油状液体 **4**, 产率 97%. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -23.6$ (c 1.0, CH_2Cl_2)[文献值^[8]: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -24.4$ (c 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 4.15~4.25 (m, 1H), 3.54~3.42 (qd, $J=11.2, 5.3$ Hz, 3H), 3.36~3.26 (m, 2H), 2.81~2.66 (m, 2 H), 1.40~1.33 (m, 9 H)^[8].

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **3** 和 **4** 的 NMR 图谱. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Zhou, J. P.; Ren, Y. H., *M.S. Thesis*, East China University of Science and Technology, Shanghai, **2010** (in Chinese). (周剑平, 任宇红, 硕士论文, 华东理工大学, 上海, **2010**.)
- [2] Blaise, E. E. *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1901**, 132, 478.
- [3] Hannick, S. M.; Kishi, Y. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3833.
- [4] Cason, J.; Rinehart, K. L. Jr.; Thornton, S. D. Jr. *J. Org. Chem.* **1953**, 1594.
- [5] Wang, F. D.; Yue, J. M. *Synlett* **2005**, 2077.
- [6] Wu, X.; Rieke, R. D. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6658.
- [7] Rao, H. S. P.; Padmavathy, K.; Vasantham, K.; Shaik, R. *Synth. Commun.* **2009**, 39, 1825.
- [8] Shin, H.; Choi, B. S.; Lee, K. K.; Choi, H. W.; Chang, J. H.; Lee, K. W.; Nam, D. H.; Kim, N. S. *Synthesis* **2004**, 2629.
- [9] Weiberth, F. J.; Hall, S. S. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3901.
- [10] Huo, S. Q. *Org. Lett.* **2003**, 5, 423.
- [11] O'sullivan, W. I.; Swamer, F. W.; Humphlett, W. J.; Hauser, C. R. *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 2306.
- [12] Kim, J. H.; Chun, Y. S.; Lee, S. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 11483.
- [13] Rao, H. S. P.; Rafi, S.; Padmavathy, K. *Tetrahedron* **2008**, 64, 8037.
- [14] Wan, N.W.; Liu, Z. Q.; Xue, F.; Shen, Z. Y.; Zheng, Y. G. *Chem-CatChem* **2015**, 7, 2446.

(Cheng, F.)