

β -氧代酰胺衍生物的 Vilsmeier 反应在杂环化合物合成中的应用梁永久^a 黄鹏^{*,a,b} 张睿^a 董德文^{*,a}^(a) 中国科学院长春应用化学研究所 长春 130022)^(b) 辽宁大学化学学院 沈阳 110036)

摘要 综述了我们研究组近几年在 β -氧代酰胺化合物的 Vilsmeier 反应研究方面取得的进展. 设计、合成了系列具有多官能化结构特点的 β -氧代酰胺化合物, 对其 Vilsmeier 反应进行了系统研究, 探讨了相关反应的机理, 建立了基于 β -氧代酰胺化合物 Vilsmeier 反应的四元、五元、六元杂环化合物的合成新方法.

关键词 β -氧代酰胺; Vilsmeier 反应; 杂环化合物; 合成方法

Vilsmeier Reactions of β -Oxo Amide Derivatives: Applications in the Synthesis of Heterocyclic CompoundsLiang, Yongjiu^a Huang, Peng^{*,a,b} Zhang, Rui^a Dong, Dewen^{*,a}^(a) Changchun Institute of Applied Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Changchun 130022)^(b) College of Chemistry, Liaoning University, Shenyang 110036)

Abstract Our recent research progress based on Vilsmeier reaction of β -oxo amide derivatives is summarized in this account. Series of functionalized β -oxo amide derivatives were designed and prepared, their reaction under the Vilsmeier reaction conditions and the mechanisms involved in these reactions were investigated. Efficient synthetic approaches for four-, five-, and six-membered heterocycles via Vilsmeier reaction of β -oxo amide derivatives had been developed.

Keywords β -oxo amides; Vilsmeier reaction; heterocycles; synthetic method

在过去的一个世纪里, 含氮杂环化合物一直是人们重点关注与研究的一类有机化合物, 这主要是由于该类化合物广泛存在于天然产物之中, 且大多具有重要的生物、药物活性, 如具有六元吡啶杂环的喹宁、喜树碱, 含五元吡咯环的阿托品、烟碱; 含四元 β -内酰胺环的青霉素、头孢菌素等^[1]. 至今, 含氮杂环化合物已经在化学、医药、农药等诸多领域获得了广泛应用, 并对人类的生活产生了深刻而久远的影响, 其相关研究也已从简单的生物提取、分离及性能测试发展到复杂分子设计、化学合成及构效关系研究的新阶段.

基于有机合成方法学观点, 含氮杂环化合物的合成可由含氮杂环母核经亲电/亲核取代、偶联、氧化还原、加成等有机化学转换进行修饰; 亦可采用非环前体经 Biginelli 反应、Hantzsch 反应、Friedlander 缩合等经典有机化学反应构建含氮杂环母核^[2]. 经过几代科学家的不懈努力所形成的这些方法在不同含氮杂环化合物的

合成中显示出了各自特点, 但不可否认的是它们中或多或少存在原料不易得、步骤多、反应条件苛刻、选择性差、产物复杂、产率低、通用性差等问题. 因而, 针对含氮杂环化合物合成方法学的研究以弥补各种方法的局限与不足依然是对有机化学家们的挑战, 由非环前体出发构建环状母核结构, 开发简洁高效、高选择性、温和条件下的杂环化合物合成方法仍然是当今有机合成化学的热点研究领域.

Vilsmeier 试剂是有机化学反应中应用极为广泛的一种试剂, 它是由酰卤或酸酐与取代酰胺反应生成的亚甲基亚胺盐复合体系^[3]. 最常见的 Vilsmeier 试剂由 POCl_3 和 N,N -二甲基甲酰胺(DMF)组成, 虽然该体系较为复杂, 但通常可接受的形成机理和结构如 Scheme 1 所示^[4]. 由于 Vilsmeier 试剂易于制备、其反应操作简便, 且兼具亲电性和亲核性, 因此被广泛用于富电子芳香化合物的甲酰化反应及羰基化合物的甲酰化反应、卤

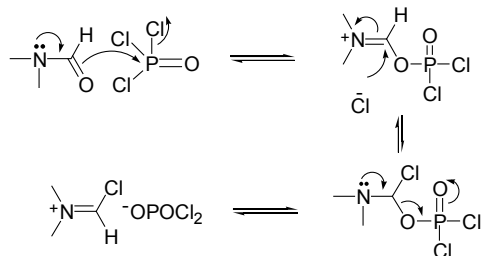
* E-mail: huangp019@126.com; dwdong@ciac.ac.cn

Received March 4, 2014; revised March 15, 2014; published online March 26, 2014.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 20872136, 21172211).

国家自然科学基金(Nos. 20872136, 21172211)资助项目.

化反应、脱水反应、芳香化反应、环化反应等^[5]。在过去的几十年中,采用 Vilsmeier 试剂的反应即 Vilsmeier 反应已发展为杂环化合物的合成特别是含醛基、卤素等官能团的杂环的构建提供了可靠而强有力的工具^[6]。



Scheme 1

自 2007 年开始,我们相继报道了一系列基于 β -氧代酰胺衍生物的 Vilsmeier 反应,这些反应能够用于高效制备多种区域或者官能团定向的杂环化合物,为杂环化合物的合成及应用研究提供了新方法。本文将对对我们开发的这些方法进行总结,并对相关反应机理作适当讨论。

1 β -氧代酰胺衍生物的制备

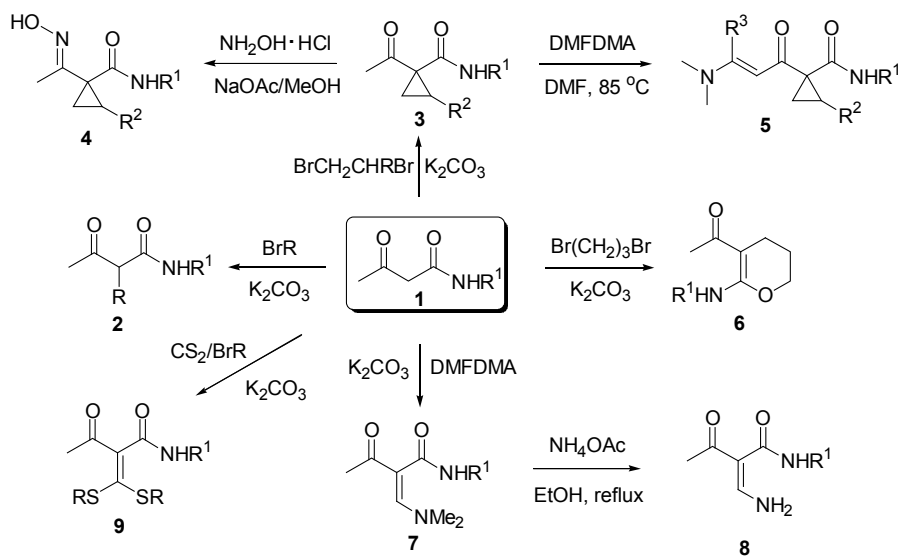
1,3-二羰基化合物是一类具有多官能化反应位点的有机化合物,过去的一个世纪里在有机合成中获得了广泛应用^[7]。然而,有关 β -氧代酰胺化合物的研究报道相对较少^[8]。事实上 β -氧代酰胺化合物具备 1,3-二羰基化合物的结构特征,同时其分子中酰胺基团又将赋予它新的反应特点。 β -氧代酰胺化合物的 α 碳、 γ 碳、两个羰基氧原子和酰胺基的氮原子都具有不同强度的亲核性,两个羰基碳则具有不同强度的亲电性^[9],活性不同的亲核/

亲电位点交替排列的结构决定了 β -氧代酰胺化合物可以在一定的条件下选择性地与亲电/亲核试剂反应,针对其结构特点的相关研究将具有重要的理论意义。据此,我们设计、合成了多种 β -氧代酰胺衍生物(Scheme 2): (1)在弱碱性条件下, β -氧代酰胺化合物 **1** 可以与溴代烷烃发生亲核取代反应,生成 α -烷基- β -氧代酰胺化合物 **2**^[10]; (2) **1** 与 1,2-二溴代烷烃的 α,α -双烷基化反应可用于制备环丙烷类化合物 **3**^[11]; **3** 还可进一步与羟胺^[12]或酰胺缩醛^[13]缩合,分别转化为环丙基肟类化合物 **4** 和环丙基烯胺酮类化合物 **5**; (3)可能由于 **1** 与 1,3-二溴代烷烃发生 α,α -双烷基化反应生成环丁烷类化合物需要克服很高的能垒,阻止了反应的进行,因此, **1** 与 1,3-二溴丙烷在室温下反应生成的是含吡喃环结构的烯胺酮类化合物 **6**^[14]; (4)利用 *N,N*-二甲基甲酰胺二甲缩醛(DMFDMA)与 **1** 直接缩合,是合成 β -二甲胺基烯胺酮类化合物 **7** 的简便方法^[15]; 而化合物 **7** 分子内的二甲胺基还可被氨取代,得到烯胺酮类化合物 **8**^[16]; (5) β -氧代酰胺化合物 **1** 还可在水相中与二硫化碳及溴代烷烃反应,生成二硫缩烯酮类化合物 **9**^[17]。化合物 **2**~**9** 的合成步骤简洁,是一类多官能化有机合成前体,可望在有机合成中获得应用。

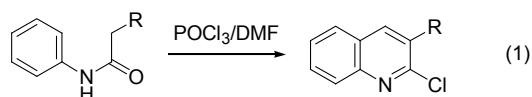
2 β -氧代酰胺衍生物的 Vilsmeier 反应

2.1 β -氧代酰胺化合物的 Vilsmeier 反应

“Meth-Cohn 喹啉合成法”(Eq. 1)^[18]是 Meth-Cohn 等经由乙酰芳胺类化合物的 Vilsmeier 反应创建的喹啉杂环构建新途径,该方法已成为有机合成化学的经典反应,并为其它含氮杂环的构建也指明了方向,也吸引了诸多合成化学家的研究兴趣。



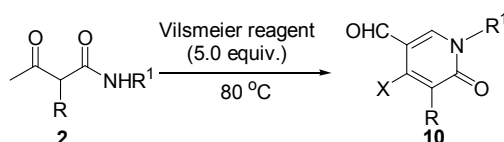
Scheme 2



我们研究组^[10]探讨了 α -单取代烷基- β -氧代酰胺化合物 **2** 的 Vilsmeier 反应, 发现化合物 **2** 在 80 °C 下与不同的 Vilsmeier 试剂反应可以较好的收率获得卤代的吡啶-2(1H)-酮化合物 (Table 1). 事实上, 卤代的吡啶-2(1H)-酮是重要的有机合成中间体, 而传统的构建吡啶-2(1H)-酮环的方法很难用于合成卤代的吡啶-2(1H)-酮, 同时, 从链状的底物出发合成卤代吡啶-2(1H)-酮的反应也很少有报道^[19]. 我们发展的这一卤代吡啶-2(1H)-酮合成方法从链状的 α -单取代- β -氧代酰胺化合物出发一步构建了吡啶-2(1H)-酮杂环, 且吡啶-2(1H)-酮环上引入了卤素、醛基等官能团, 这为其作为有机合成中间体参与进一步合成转化提供了可能.

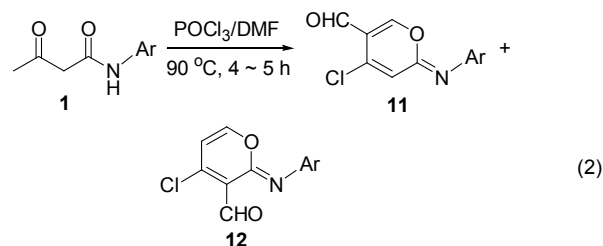
表 1 α -单取代烷基- β -氧代酰胺化合物 **2** 的 Vilsmeier 反应

Table 1 Vilsmeier reaction of α -alkyl- β -oxo amides **2**

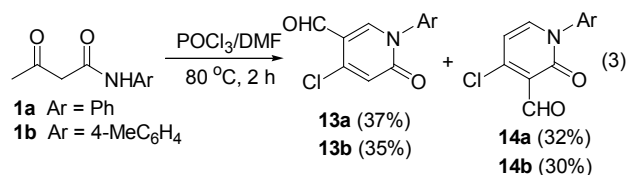


Entry	2	R ¹	R	X	10	Yield/%
1	2a	Ph	Bn	Br	10a1	71
2	2b	4-MeC ₆ H ₄	Bn	Br	10b1	67
3	2c	4-MeOC ₆ H ₄	Bn	Br	10c1	54
4	2d	4-ClC ₆ H ₄	Bn	Br	10d1	74
5	2e	Me	Bn	Br	10e1	62
6	2f	Ph	Me	Br	10f1	68
7	2g	4-MeC ₆ H ₄	Me	Br	10g1	65
8	2h	4-MeOC ₆ H ₄	Me	Br	10h1	53
9	2i	2-MeC ₆ H ₄	Me	Br	10i1	41
10	2j	Ph	Allyl	Br	10j1	69
11	2k	4-MeC ₆ H ₄	Allyl	Br	10k1	63
12	2l	4-MeOC ₆ H ₄	Allyl	Br	10l1	58
13	2m	Ph	CH ₂ COOEt	Br	10m1	70
14	2n	4-MeC ₆ H ₄	CH ₂ COOEt	Br	10n1	72
15	2o	4-MeOC ₆ H ₄	CH ₂ COOEt	Br	10o1	55
16	2a	Ph	Bn	Cl	10a2	68
17	2b	4-MeC ₆ H ₄	Bn	Cl	10b2	63
18	2c	4-MeOC ₆ H ₄	Bn	Cl	10c2	60
19	2d	4-ClC ₆ H ₄	Bn	Cl	10d2	73
20	2f	Ph	Me	Cl	10f2	71

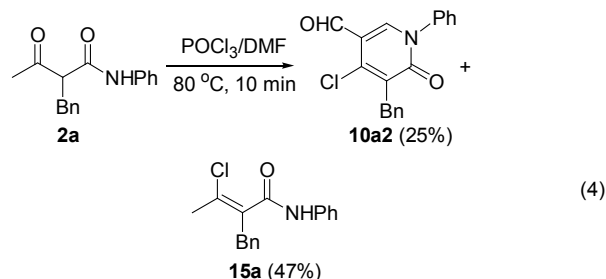
上述结果使我们对印度学者 Perumal 等^[20]在 1999 年发表的一篇论文产生了质疑. 在他们的报道中, N -芳基- β -氧代酰胺 **1** 的 Vilsmeier 反应可以顺利进行, 并以较好的收率获得 2-亚胺基-2H-吡喃类化合物 (Eq. 2).



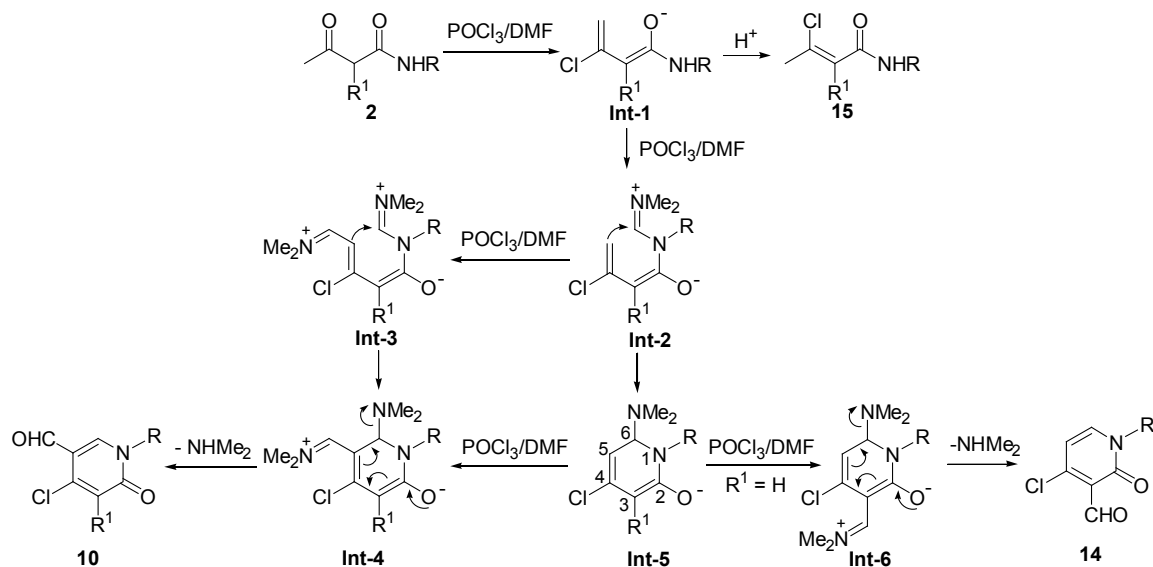
我们重复了该类 β -氧代酰胺化合物 **1** 的 Vilsmeier 反应, 在实验中我们发现 N -苯基乙酰乙酰胺 (**1a**) 在 80 °C 下与 Vilsmeier 试剂 POCl₃/DMF 作用 2 h 后, 可生成两个主要的产物, 其中一个产物的结构经过 X 射线单晶衍射分析后被确证为 1-苯基-5-甲酰基-4-氯吡啶-2(1H)-酮 **13a** (Eq. 3)^[10]. 对比两个产物的核磁谱图后, 可以确认另一个产物的结构为 1-苯基-3-甲酰基-4-氯吡啶-2(1H)-酮 (**14a**), 两个化合物的质谱也表明它们是一对异构体. 与此类似, N -对甲苯基乙酰乙酰胺 (**1b**) 在同样的条件下反应后也生成一对异构体 **13b** 和 **14b**. 这些结果尤其是化合物的单晶衍射数据表明 Perumal 等报道的化合物的结构是不正确的, 他们提出的反应机理也不合理. 我们的研究工作不仅纠正了前人工作的错误结果, 同时也建立了一条适用范围更为广泛的多取代吡啶酮化合物合成方法.



进一步我们对这类 Vilsmeier 反应的机理进行了研究, 通过提前终止 N -苯基- α -苄基乙酰乙酰胺 (**2a**) 与 Vilsmeier 试剂 POCl₃/DMF 的反应, 成功地分离出反应过程的中间体烯卤化合物 **15a** (Eq. 4), 这为该反应的机理提供了可靠的实验证据^[10].



在此基础上, 我们提出了 β -氧代酰胺化合物 **2** 的 Vilsmeier 反应的可能机理 (Scheme 3): 底物 **2** 在 Vilsmeier 试剂的作用下首先发生了烯卤化反应, 形成的中间体 **Int-1**; **Int-1** 继续与过量的 Vilsmeier 试剂反应, 生成亚胺盐中间体 **Int-2** 和 **Int-3**; **Int-3** 发生分子内环化



Scheme 3

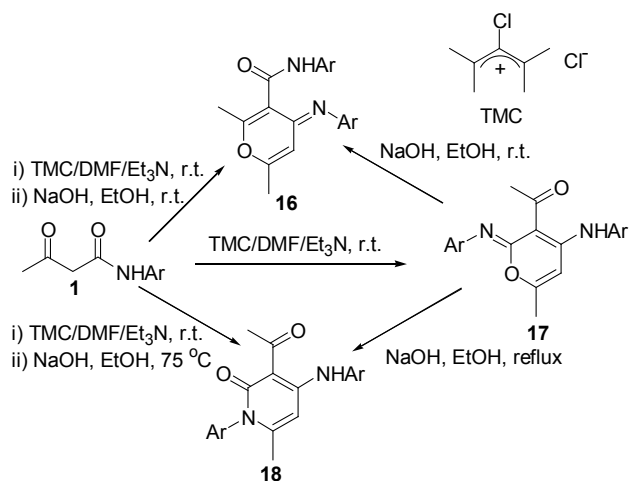
反应后, 经过中间体 **Int-4** 最终转化为 5-甲酰基-4-卤代吡啶-2(1*H*)-酮类化合物 **12**。另一方面, 中间体 **Int-2** 也能发生环化反应, 形成中间体 **Int-5**; **Int-5** 的 5-位发生甲酰化反应, 经过中间体 **Int-4** 转化为产物 **10**。对于 β -氧代酰胺化合物 **1** 的 Vilsmeier 反应机理, 其中间体 **Int-5** 上的 $R^1=H$, 因此 **Int-5** 的 5-位和 3-位都能与 Vilsmeier 试剂发生甲酰化反应, 分别经过中间体 **Int-4** 和 **Int-6** 转化为产物 **10** 和 **14**^[10]。

接下来我们合成了一类与 Vilsmeier 试剂具有类似结构的 Vilsmeier 盐 *N,N,N',N'*-四甲基氯甲脒阳离子氯化物(TMC), 并探讨了该 Vilsmeier 盐与 β -氧代酰胺化合物 **1** 的反应^[21]。实验中我们发现, 该 Vilsmeier 盐与 Vilsmeier 试剂有着本质的差别, 在反应中起到的是脱水剂作用, 且在该反应体系中可以通过简单的实验条件调控即可实现 4-芳亚胺基-2*H*-吡喃类化合物 **16**、2-芳亚胺基-4*H*-吡喃类化合物 **17** 及吡啶-2(1*H*)-酮类化合物 **18** 的选择性合成(Scheme 4)。该反应具有条件温和、操作简便、产率高、选择性好、原子经济性等特点, 为 4*H*-吡喃类化合物及吡啶-2(1*H*)-酮类化合物的合成提供了一条简便、高效的新途径。

2.2 β -氧代酰胺衍生的环丙烷类化合物的 Vilsmeier 反应

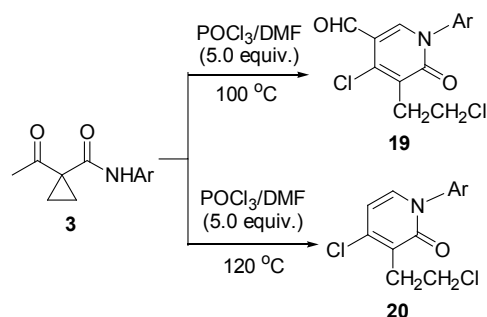
环丙烷类化合物由于其结构的“不饱和”特征在亲电试剂、亲核试剂、自由基等作用下可发生开环或扩环反应, 作为有机合成中间体在有机合成尤其是杂环化合物的合成中获得了广泛应用^[22]。

我们研究组^[23]探讨了 1-乙酰基-1-胺甲酰基环丙烷类化合物 **3** 的 Vilsmeier 反应, 实验中发现不仅小环能发生开环反应, 小环上的乙酰基、酰胺基还能参与进一



Scheme 4

步的分子内成环反应。同时, 通过简单的温度调控还可实现多取代吡啶-2(1*H*)-酮化合物 **19** 和 **20** 的选择性地控制合成, 如 Scheme 5 所示。



Scheme 5

在实验过程中我们获得了底物 **3a** 的开环及烯卤化产物 **21a**, 并观察到在 120 °C 下化合物 **19** 可在 Vilsmeier

条件下(POCl_3/DMF , 3.0 equiv.)转化为化合物 **20**, 而化合物 **20** 不能与 Vilsmeier 试剂进一步作用转化为化合物 **19**. 所得实验结果表明环丙烷类化合物 **3** 在 Vilsmeier 体系中首先开环成为 α -氯乙基- β -氧代酰胺化合物, 然后经历与 β -氧代酰胺化合物 **2** 的 Vilsmeier 反应类似的历程得到多取代的吡啶-2(1*H*)-酮, 但产物的吡啶-2(1*H*)-酮环上是否具有 5-甲酰基是由反应温度而不是 Vilsmeier 试剂控制的, Vilsmeier 反应的中间体 **Int-13** 消除二甲胺后, 分子内的亚胺阳离子基团在 $100\text{ }^\circ\text{C}$ 水解释放二甲胺生成 5-甲酰基取代的产物 **19**, 而在 $120\text{ }^\circ\text{C}$ 以 DMF 的形式脱除后得到产物 **20** (Scheme 6).

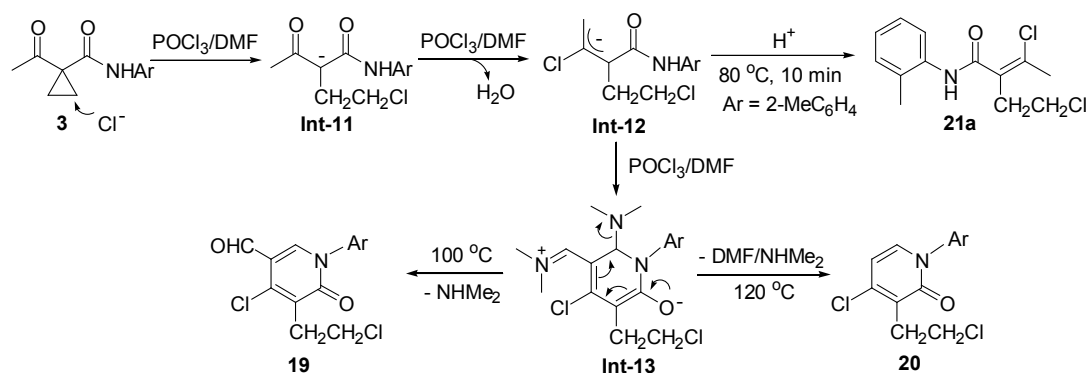
从以上描述的反应中可以看到, 在 Vilsmeier 体系(POCl_3/DMF)中, 环丙基容易在氯离子的亲核进攻下发生开环反应, 乙酰基则容易发生烯卤化反应. 那么, 将 1-乙酰基-1-胺甲酰基环丙烷类化合物 **3** 分子中的乙酰基转变为酮肟以后, 反应会如何进行呢? 众所周知, 酮肟可以在许多强酸如多聚磷酸、浓硫酸、 PCl_5 、 POCl_3 、 SOCl_2 等作用下发生 Beckmann 重排反应^[24].

为此, 我们研究了环丙基肟类化合物 **4** 的 Vilsmeier 反应^[12], 实验结果表明在室温条件下环丙基肟类化合物 **4** 与 Vilsmeier 试剂 POCl_3/DMF 作用可以 38%~56% 的产率生成 5-氯-1*H*-吡啶类化合物 **22** (Scheme 7). 非常有

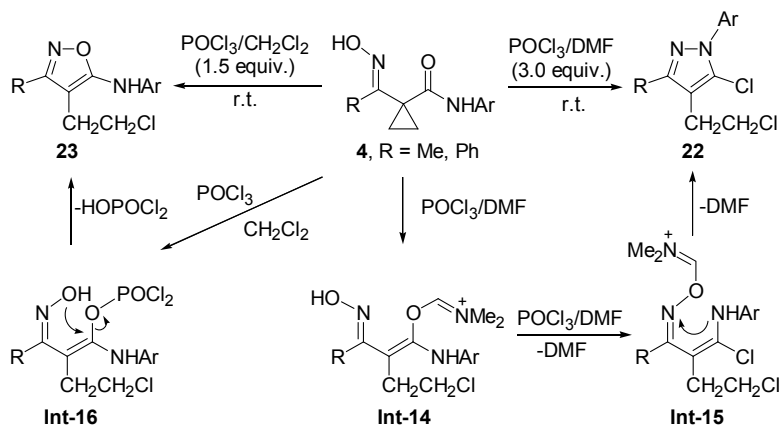
趣的是当将体系中的 DMF 换成 CH_2Cl_2 时, 环丙基肟类化合物 **4** 的反应也能发生, 但所获得的产物则是 5-芳胺基异噁唑类化合物 **23**, 收率为 75%~93%, 实验中没有检测到 Beckmann 重排反应产物的生成^[12]. 显然 Vilsmeier 试剂 POCl_3/DMF 与 POCl_3 作为试剂使用有着本质的不同, 正是通过这一差别我们实现了从相同底物出发选择性合成具有重要用途的多取代的 1*H*-吡啶和异噁唑类化合物.

从反应机理上看, 在 POCl_3/DMF 体系中, 化合物 **4** 在 Vilsmeier 试剂作用下发生环丙基开环及酰胺烯醇化反应后成为中间体 **Int-14**, 进一步与 Vilsmeier 试剂发生卤化反应及肟羟基氧的甲酰化反应转变为中间体 **Int-15**, 之后经分子内的氮杂环化反应后成为 5-氯-1*H*-吡啶类化合物 **22**; 与此不同的是, 在 $\text{POCl}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 体系中, 环丙基开环后的烯醇化中间体 **Int-16** 不会发生卤化反应, 而是直接在分子内肟羟基的亲核进攻下发生取代反应得到异噁唑类化合物 **23**.

基于上述实验结果, 我们通过环丙烷类化合物 **3** 与 DMFDMA 的缩合反应合成了含有烯胺酮基团的环丙烷类化合物 **5**, 探讨了该小环化合物在 $\text{POCl}_3(\text{PBr}_3)/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 体系中的反应, 结果表明反应以高产率生成了卤代吡啶-2(1*H*)-酮类化合物 (Scheme 8)^[25]. 另外, 我们采用环

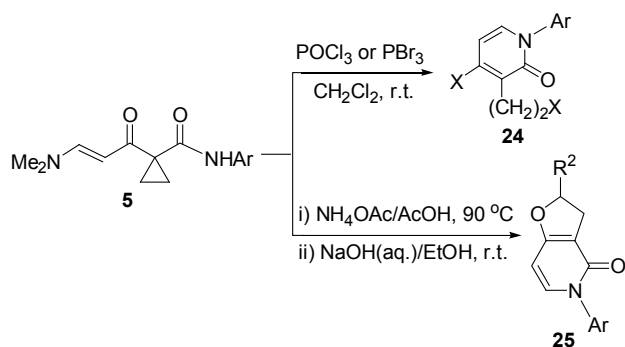


Scheme 6



Scheme 7

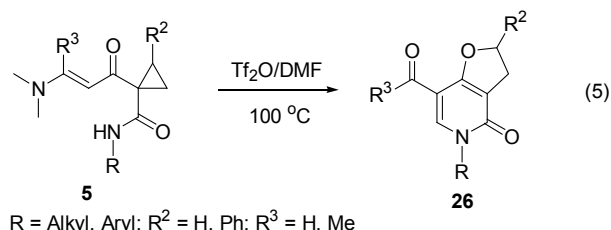
丙烷类化合物 **5** 为合成前体还成功地通过扩环反应和分子内成环反应两步法合成了 2*H*-呋喃并吡啶-2(1*H*)-酮类化合物^[13].



Scheme 8

为了进一步拓展环丙基烯胺酮类化合物 **5** 在杂环化合物合成中的应用, 我们探讨了 **5** 的 Vilsmeier 反应^[26], 结果发现环丙烷类化合物 **5** 在经典的 Vilsmeier 试剂 POCl₃/DMF 作用下生成的是多取代的吡啶-2(1*H*)-酮化合物 **19** 和 **20** 的混合物, 而在三氟甲磺酸酐(Tf₂O)与 DMF 复合成的 Vilsmeier 体系中, 我们得到的是 2,3-二氢呋喃[3,2-*c*]吡啶-4(5*H*)-酮类化合物 **26**, 如 Eq. 5 所示, 反应过程中没有观察到环丙基开环反应的副产物. 结果表明两种 Vilsmeier 试剂 POCl₃/DMF 和 Tf₂O/DMF 有着本质的不同: 在 POCl₃/DMF 中存在大量强亲核性的卤离子, 使得环丙基容易发生开环反应、乙酰基发生烯卤化反应; 而在 Tf₂O/DMF 体系中, 三氟甲磺酸根离子的亲核性非常弱, 难以与酮羰基发生烯醇酯化反应, 但体

系的酸性环境能使 **5** 的环丙基选择性地与酮羰基发生扩环反应, **5** 也能与体系中的 Vilsmeier 型亚胺阳离子发生甲酰化反应, 正是通过这一差别我们实现了一步合成多取代的 2,3-二氢呋喃[3,2-*c*]吡啶-4(5*H*)-酮类化合物 **26**. 与由环丙基烯胺酮类化合物 **5** 两步合成 2,3-二氢呋喃[3,2-*c*]吡啶-4(5*H*)-酮化合物 **25** 不同, **5** 与 Tf₂O/DMF 的 Vilsmeier 型反应时间短、效率高, 而且反应产物具有醛/酮取代基, 为其作为合成中间体进一步转化提供了新的官能化位点.



值得注意的是, 当底物 **5** 分子中的取代基 R³ 是甲基时, 其与 Tf₂O/DMF 的 Vilsmeier 型反应生成了唯一的 7-乙酰基取代产物, 显然乙酰基源自烯胺基团的水解反应; 而当 R³ 是 H 时获得的是 7-甲酰基取代的产物, 其甲酰基可能来源于 Vilsmeier 甲酰化反应, 也可能是由烯胺基团的水解形成的. 为了考察甲酰基的来源, 我们采用氘代 DMF 与 Tf₂O 配成 Vilsmeier 试剂与 **5a** 反应, 以 86% 的收率获得了氘代产物 [D]-**26a** 和 **26a**, 比例为 9 : 1, 其中少量的 **26a** 可能来源于体系中未完全氘代的 DMF, 而 [D]-**26a** 的结构通过对比其核磁共振谱与 **26a** 的核磁共振谱得到了确定. 如图 1 所示, 在 **26a** 的 ¹H

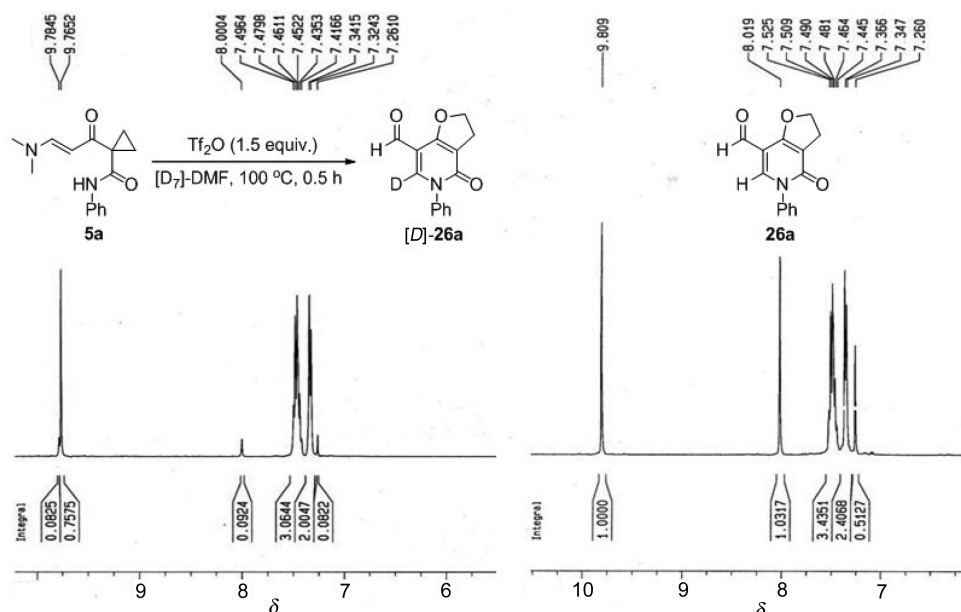
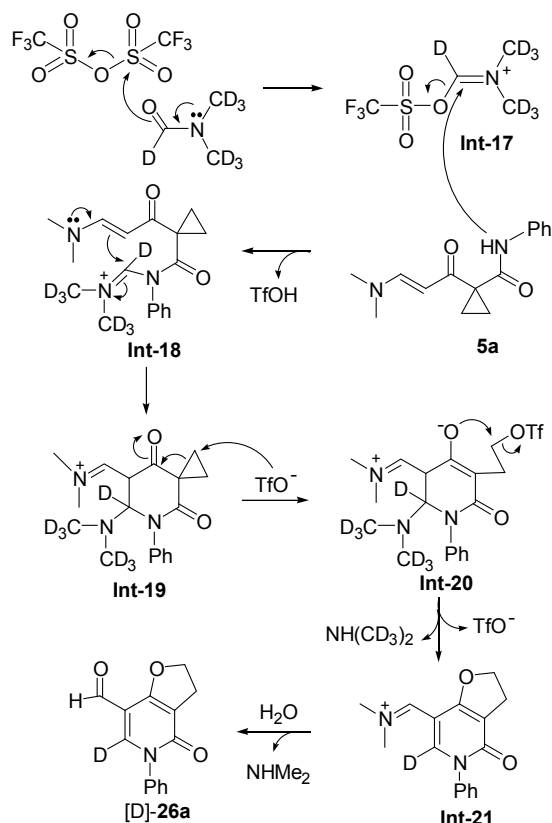


图 1 [D]-**26a** 与 **26a** 的 ¹H NMR 谱
Figure 1 ¹H NMR spectra of [D]-**26a** and **26a**

NMR 谱中, δ 9.81 和 8.02 处的两个单峰分别对应于醛基氢和吡啶-2(1*H*)-酮环 6-位的氢; 而在 [D]-26a 的 ^1H NMR 谱中 δ 8.02 附近的单峰消失了, 这表明甲酰化反应发生在酰胺基团的氮原子上. 26a 的醛基碳和吡啶-2(1*H*)-酮环 6-位的碳在 ^{13}C NMR 谱中分别位于 δ 184.6 和 145.6; 而在 [D]-26a 的 ^{13}C NMR 谱中两个峰的位置几乎没有变化, 但 δ 145.6 处峰的强度变弱了, 这与上述 ^1H NMR 谱反映的结果一致. 氘代实验清楚地揭示了 Vilsmeier 型试剂($\text{TiF}_2\text{O}/\text{DMF}$)参与形成了产物 26 分子中的吡啶酮环, 从而可以确定吡啶酮环上的酰基是由烯胺基团水解产生的.

综合以上实验结果, 我们以 5a 在氘代 DMF 中的反应为例提出了 1-胺甲酰基环丙基烯胺酮类化合物 5 与 Vilsmeier 型试剂反应的可能机理, 如 Scheme 9 所示. 首先, 氘代 DMF 在 TiF_2O 作用下行成 Vilsmeier 型亚胺盐 Int-17; Int-17 区域选择性地使底物 5a 的酰胺氮原子甲酰化成为中间体 Int-18; Int-18 经历串联的分子内环合和环丙基羰基扩环反应后成为亚胺阳离子中间体 Int-21; Int-21 水解脱去二甲胺后得到产物 [D]-26a.

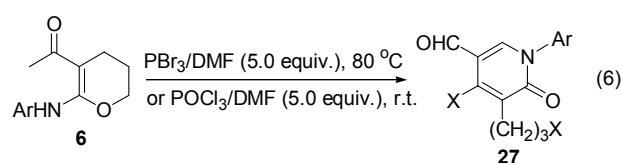


Scheme 9

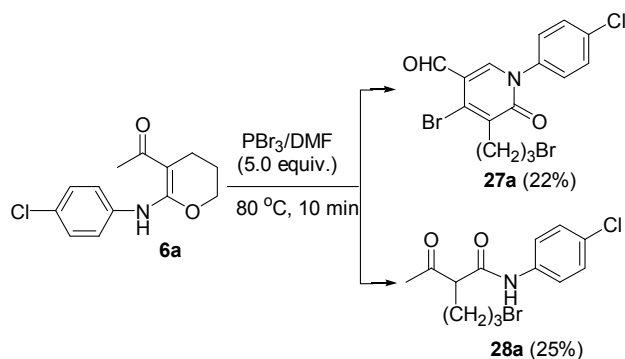
2.3 β -氧代酰胺衍生的烯胺酮类化合物的 Vilsmeier 反应

烯胺酮是指具有 $\text{N}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$ 共轭体系的化合物^[27]. 由于兼具烯酮的亲电性和烯胺的亲核性, 烯胺酮

在有机合成尤其是杂环化合物的合成中得到了广泛的应用^[28]. 在研究基于 β -氧代酰胺衍生物的杂环化合物合成新方法过程中, 我们获得了一类新颖的具有二氢吡喃结构单元的烯胺酮类化合物 6. 考虑到该类化合物的分子内具有易与 Vilsmeier 试剂反应的胺基和乙酰基, 我们^[14]考察了该类化合物的 Vilsmeier 反应. 通过一系列的条件筛选, 发现烯胺酮类化合物 6 可以在 80 $^{\circ}\text{C}$ 的 PBr_3/DMF 体系中高效地转化为 3-溴丙基-5-甲酰基 4-溴吡啶-2(1*H*)-酮化合物 27 (Eq. 6); 而在同样条件下的 POCl_3/DMF 体系中, 反应生成的是含有相应目标产物 27 的复杂混合物, 但该反应在室温下进行却可以较高的收率获得相应的 3-氯丙基-5-甲酰基 4-氯吡啶-2(1*H*)-酮化合物 27.



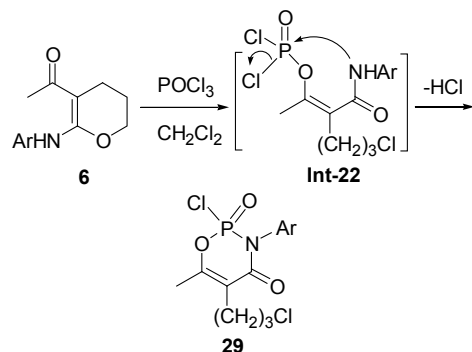
在反应机理方面, 通过控制底物 6a 与 PBr_3/DMF 的反应获得了中间体 28a 和产物 27a (Scheme 10), 中间体 28a 可继续在 PBr_3/DMF 体系中高产率(91%)地转化成相应的产物 27a. 这表明烯胺酮类化合物 6 在 Vilsmeier 体系中首先发生的是二氢吡喃结构单元被卤离子进攻的开环反应, 生成中间体 α -卤丙基- β -氧代酰胺 28; 中间体 28 与 Vilsmeier 试剂反应得到终产物 27 的机理与化合物 2 的 Vilsmeier 反应机理(Scheme 3)类似, 在此不作详细讨论.



Scheme 10

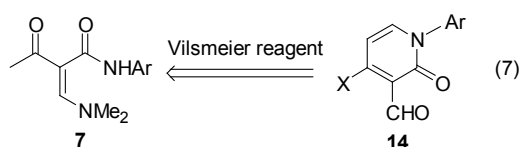
接下来, 我们探讨了烯胺酮类化合物 6 在 $\text{POCl}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 体系中的反应性^[29], 结果与上述的 Vilsmeier 反应截然不同, 在体系中高收率地获得了环磷酰氯类化合物 29, 推测反应经历了二氢吡喃开环及分子内成环反应过程, 如 Scheme 11 所示. 这再次表明 POCl_3 单独作为试剂使用时与 POCl_3/DMF 组成的 Vilsmeier 试剂具有不同的反应性质. 反应中获得的环磷酰氯 29 可以很容易

地与醇或胺发生磷酸化反应, 生成环磷酸酯或环磷酸胺衍生物. 环磷酸胺衍生物曾被报道具有抗肿瘤药物活性^[30], 我们发展了一条环磷酸胺衍生物的高效制备新途径.



Scheme 11

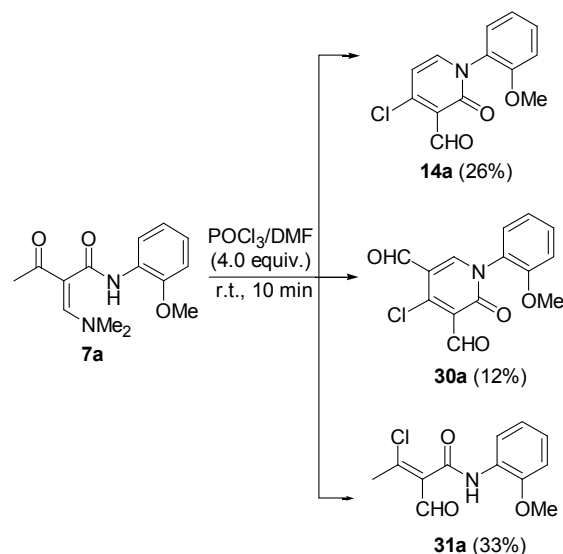
在前面我们介绍的 β -氧代酰胺衍生物 **2**, **3** 和 **6** 的 Vilsmeier 反应中, 反应产物 **12**, **19** 和 **27** 有一个共同的结构特征, 即吡啶-2(1*H*)-酮环的 5-位上都带有醛基, 而 β -氧代酰胺化合物 **1** 的 Vilsmeier 反应除了生成 5-位带有醛基的吡啶-2(1*H*)-酮类产物 **13** 以外, 还生成了一个 3-位带有醛基的产物 **14**, 这一特例引起了我们的注意. 考虑到产物 **14** 上的醛基是由 Vilsmeier 甲酰化反应后的亚甲基亚胺阳离子水解产生的(参见 Scheme 3), 而烯胺也可以水解成醛, 于是, 我们设计、合成了系列烯胺酮类化合物 **7**, 希望由化合物 **7** 的 Vilsmeier 反应合成 3-甲酰基吡啶-2(1*H*)-酮类化合物 **14** (Eq. 7).



我们的设计获得了实验的验证: 烯胺酮类化合物 **7** 与 4 倍量的 Vilsmeier 试剂 PBr_3/DMF 或 POCl_3/DMF 在 125 °C 反应, 可以较好的收率获得 4-卤代-3-甲酰基吡啶-2(1*H*)-酮类化合物 **14**^[15]. 这一反应不仅实现了在吡啶-2(1*H*)-酮环的 3-位上定向引入醛基的目的, 同时丰富了多官能团化吡啶-2(1*H*)-酮杂环的构建方法.

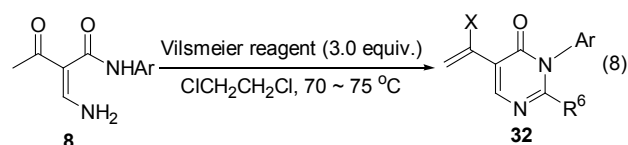
为探讨反应的机理, 我们通过控制底物 **7a** 与 POCl_3/DMF 的反应温度及时间, 获得了两个反应中间体 **30a** 和 **31a**, 如 Scheme 12 所示. 结果表明烯胺酮类化合物 **7** 的 Vilsmeier 反应经过乙酰基烯卤化、酰胺基甲酰化及分子内成环反应过程, 与化合物 **2** 的 Vilsmeier 反应机理(Scheme 3)类似, 在此不作详述.

利用烯胺酮化合物 **7** 中二甲胺基是良好的离去基团的特点, 我们将其转化成了烯胺酮化合物 **8**, 并探讨了

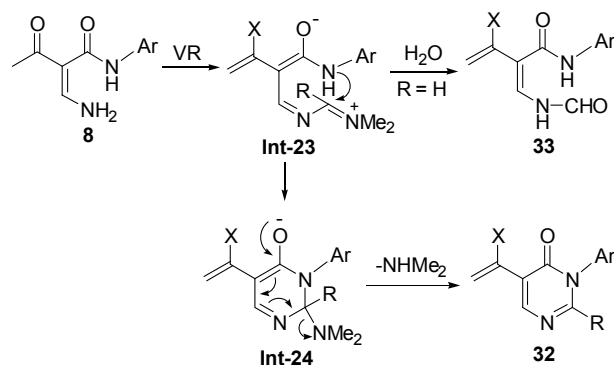


Scheme 12

该类烯胺酮的 Vilsmeier 反应, 实验中我们获得了嘧啶-4(3*H*)-酮类化合物 **32** (Eq. 8), 建立了一种多官能团化嘧啶-4(3*H*)-酮类化合物的合成新方法^[16]. 产物分子上具有的可参与多种反应的卤乙烯基和卤素官能团使该方法在有机合成中具有潜在的应用价值.



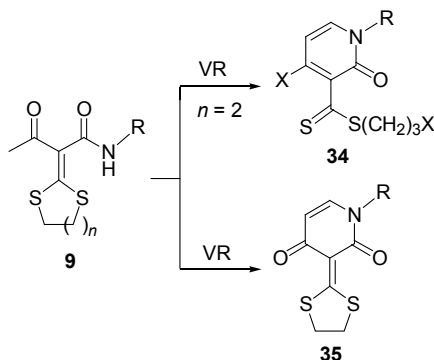
显然, 烯胺酮化合物 **8** 的 Vilsmeier 反应与烯胺酮化合物 **7** 的 Vilsmeier 反应机理是不一样的, 通过减少作用于底物 **8** 的 Vilsmeier 试剂量及降低反应温度, 我们获得了反应中间体 **33**, 为反应机理提供了有力的实验证据. 基于所得实验结果, 我们提出了可能的反应机理: 烯胺酮化合物 **8** 在 Vilsmeier 试剂作用下经过乙酰基烯卤化、烯胺基甲酰化及分子内成环反应过程, 最终生成嘧啶-4(3*H*)-酮类化合物 **32** (Scheme 13).



Scheme 13

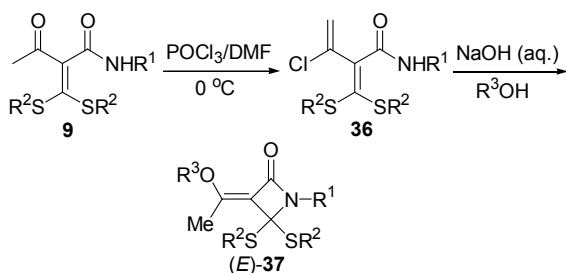
2.4 β -氧代酰胺衍生的二硫缩烯酮类化合物的 Vilsmeier 反应

二硫缩烯酮也是一类具有广泛用途的有机合成中间体^[31]. 2007 年, Chen 等^[32]报道了 β -氧代酰胺衍生的二硫缩烯酮类化合物 **9** 的 Vilsmeier 反应. 他们发现在 100 °C 的 Vilsmeier 条件下含六元环烷硫基的化合物 **9** 生成的是 4-卤代吡啶-2(1*H*)-酮类化合物 **34**, 而含五元环烷硫基的化合物 **9** 则生成吡啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮类化合物 **35**, 如 Scheme 14 所示.



Scheme 14

我们利用链状二硫缩烯酮化合物 **9** 与 Vilsmeier 试剂 POCl_3/DMF 在 0 °C 的烯卤化反应以优良的收率合成了可稳定存在的氯乙烯基二硫缩烯酮化合物 **36**. 进一步利用化合物 **36** 结构特点, 在碱性条件下经由分子内氮杂环化反应合成了多取代的 β -内酰胺类化合物 **37**, 如 Scheme 15 所示^[33]. 由于烷硫基、酰胺基团的空间位阻以及反应过程中分子间氢键作用, 该反应具有较高的立体选择性, 产物以 *E*-构型为主. 此外, β -内酰胺类化合物 **37** 具有的环外烯醇醚式结构特征以及烷硫基官能团使其在有机合成和药物化学领域具有应用前景.



Scheme 15

3 结论与展望

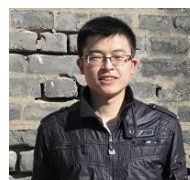
自从 Vilsmeier 反应在 1925 年被 Vilsmeier 等首次报道以后, 由于其具有成本低廉且反应条件温和等优点而迅速成为有机合成中构建碳碳键或碳杂原子键的简便而高效的手段. 近半个世纪以来, 随着人们对

Vilsmeier 试剂和 Vilsmeier 反应机理的充分研究, Vilsmeier 反应在杂环化合物合成中的应用也越来越广泛, 从而推动了杂环化学的发展. 本文总结了我们在基于 β -氧代酰胺衍生物的 Vilsmeier 反应合成多官能团化杂环化合物方面的研究, 由于 β -氧代酰胺衍生物的多样性, 它们的 Vilsmeier 反应为许多传统方法不易得到的杂环化合物提供了非常实用的合成方法, 通过控制反应条件, 可以选择性地在杂环上引入醛基、不同活性的卤素等官能团, 为进一步的基团引入、结构修饰、杂环的构建以及具有生物活性的天然产物、药物的设计合成开辟了新的道路. 近年来, 一些新型 Vilsmeier 试剂的发现与运用为 Vilsmeier 反应的研究提供了新的方向^[34], 随着研究的深入 Vilsmeier 反应必将在有机合成化学中获得更为广泛的应用.

作者简介



梁永久, 2000 年毕业于东北师范大学化学系, 同年到河北保定第一中学任教, 2007 年于东北师范大学化学系获理学硕士学位, 同年到中国科学院长春应用化学研究所工作, 主要研究方向为杂环化合物合成方法学研究.



黄鹏, 2008 年毕业于东北师范大学应用化学系, 同年进入中国科学院长春应用化学研究所攻读博士学位, 在董德文研究员的指导下主要从事环丙烷在杂环化合物合成中的应用研究. 2013 年 7 月获理学博士学位后到辽宁大学化学学院任教.



张睿, 2006 年毕业于吉林大学化学学院, 同年进入

中国科学院长春应用化学研究所攻读博士学位, 在董德文研究员的指导下主要从事基于烯胺酮在杂环化合物合成中的应用研究. 2011 年获理学博士学位后留所工作, 2013 年受聘为副研究员.



董德文, 1989 年毕业于东北师范大学化学系; 1992 年于东北师范大学化学系获理学硕士, 同年到中国科学院长春应用化学研究所工作; 1999 年于中国科学院长春应用化学研究所获理学博士, 同年受聘于日本静冈大学任非常勤讲师, 2001 年到英国赫尔大学化学系从事博士后研究. 2003 年受聘为东北师范大学化学学院教授, 2007 年转入中国科学院长春应用化学研究所, 受聘为研究员, 入选中国科学院“百人计划”. 在国内外核心期刊上发表研究论文 130 余篇, 其中 112 篇被 SCI 收录. 主要研究领域: 有机合成化学、有机高分子材料化学.

References

- [1] (a) Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Pergamon, Oxford, **1996**.
(b) Undheim, K.; Benneche, T. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 11, Eds.: Gilchrist, T. L.; Gribble, G. W., Pergamon, Oxford, **1999**, p. 21.
(c) Joule, J. A.; Mills, K. *Heterocyclic Chemistry*, Blackwell Science, Oxford, **2000**.
(d) Katritzky, A. R.; Pozharskii, A. F. *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, Pergamon, Oxford, **2003**.
- [2] (a) Nakamura, I.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127.
(b) Voskressensky, L. G.; Festa, A. A.; Varlamov, A. V. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 551.
(c) Makosza, M.; Wojciechowski, K. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2631.
(d) Barluenga, J.; Santamaría, J.; Tomás, M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2259.
(e) Chinchilla, R.; Nájera, C.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2667.
- [3] Qian, D. Q.; Cao, R. Z.; Liu, L. Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2000**, *20*, 30 (in Chinese).
(钱定权, 曹汝珍, 刘纶祖, 有机化学, **2000**, *20*, 30.)
- [4] (a) Alunni, S.; Linda, P.; Marino, G.; Santini, S.; Savelli, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1972**, 2070.
(b) Linda, P.; Lucarelli, A.; Marino, G.; Savelli, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1974**, 1610.
(c) Martin, G. J.; Poignant, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1972**, 1964.
(d) Martin, G. J.; Poignant, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1974**, 642.
- [5] (a) Zhang, N.; Dong, D. In *C-1 Building Blocks in Organic Synthesis 2*, Eds.: van Leeuwen, P. W. N. M., Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, **2013**, p. 333.
(b) Marson, C. M. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3659.
(c) Tasneem *Synlett* **2003**, 138.
- [6] (a) Perumal, P. T. *Indian J. Heterocycl. Chem.* **2001**, *11*, 1.
(b) Qian, X.; Zhou, H.; Zhan, X.; Liu, Z.; Mao, Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 2223 (in Chinese).
(钱晓庆, 周恒, 詹晓平, 刘增路, 毛振民, 有机化学, **2012**, *32*, 2223.)
- [7] (a) Benetti, S.; Romagnoli, R.; De Risi, C.; Spalluto, G.; Zanirato, V. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1065.
(b) Bonne, D.; Coquerel, Y.; Constantieux, T.; Rodriguez, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1085.
(c) del Duque, M. M. S.; Allais, C.; Isambert, N.; Constantieux, T.; Rodriguez, J. In *Synthesis of Heterocycles via Multicomponent Reactions I*, Eds.: Orru, R. V. A.; Ruijter, E., Springer Berlin Heidelberg, **2010**, p. 227.
- [8] (a) Hussain, S. M.; El-Reedy, A. M.; El-Sherabasy, S. A. *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, *25*, 9.
(b) Yuan, Y.; Yang, R.; Zhang-Negrerie, D.; Wang, J.; Du, Y.; Zhao, K. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5385.
(c) Stumm, G.; Niclas, H.-J. *J. Prakt. Chem.* **1989**, *331*, 736.
(d) Himbert, G.; Ruppmich, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 86.
- [9] Zhang, Z. *Ph.D. Dissertation*, Northeast Normal University, Changchun, **2010** (in Chinese).
(张志国, 博士论文, 东北师范大学, 长春, **2010**.)
- [10] Xiang, D.; Wang, K.; Liang, Y.; Zhou, G.; Dong, D. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 345.
- [11] Zhang, Z.; Zhang, Q.; Sun, S.; Xiong, T.; Liu, Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 1726.
- [12] Wang, K.; Xiang, D.; Liu, J.; Pan, W.; Dong, D. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1691.
- [13] Zhang, R.; Liang, Y.; Zhou, G.; Wang, K.; Dong, D. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8089.
- [14] Xiang, D.; Yang, Y.; Zhang, R.; Liang, Y.; Pan, W.; Huang, J.; Dong, D. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8593.
- [15] Zhang, R.; Zhang, D.; Guo, Y.; Zhou, G.; Jiang, Z.; Dong, D. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9504.
- [16] Zhang, R.; Zhang, D.; Liang, Y.; Zhou, G.; Dong, D. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2880.
- [17] Ouyang, Y.; Dong, D.; Yu, H.; Liang, Y.; Liu, Q. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 206.
- [18] (a) Meth-Cohn, O.; Rhouati, S.; Tarnowski, B. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *50*, 4885.
(b) Meth-Cohn, O.; Rhouati, S.; Tarnowski, B.; Robinson, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 1537.
(c) Meth-Cohn, O.; Narine, B.; Rhouati, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 1520.
- [19] (a) Stille, J. K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508.
(b) Choi, W. B.; Houpi, I. N.; Churchill, H.; Molina, O.; Lynch, J. E.; Volante, R. P.; Reider, P. J.; King, A. O. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4571.
(c) Marcoux, J.-F.; Marcotte, F.-A.; Wu, J.; Dormer, P. G.; Davies, I. W.; Hughes, D.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4194.
(d) Adams, J.; Hardin, A.; Vounatsos, F. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9895.
- [20] Amaresh, R. R.; Perumal, P. T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8083.
- [21] Wang, Y.; Xin, X.; Liang, Y.; Lin, Y.; Duan, H.; Dong, D. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2217.
- [22] (a) Yu, M.; Pagenkopf, B. L. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 321.
(b) De Simone, F.; Waser, J. *Synthesis* **2009**, 3353.
(c) Carson, C. A.; Kerr, M. A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3051.
(d) Reissig, H.-U.; Zimmer, R. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1151.
- [23] Pan, W.; Dong, D.; Wang, K.; Zhang, J.; Wu, R.; Xiang, D.; Liu, Q. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2421.

- [24] Tatsumi, T. In *Beckmann Rearrangement*, Eds.: Sheldon, R. A.; Bekkum, H.; Weinheim, Wiley-VCH, New York, **2001**, p. 185.
- [25] Zhang, R.; Zhou, Y.; Liang, Y.; Jiang, Z.; Dong, D. *Synthesis* **2009**, 2497.
- [26] Huang, P.; Zhang, N.; Zhang, R.; Dong, D. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 370.
- [27] Greenhill, J. V. *Chem. Soc. Rev.* **1977**, *6*, 277.
- [28] Elassar, A.-Z. A.; El-Khair, A. A. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8463.
- [29] Xiang, D.; Huang, P.; Wang, K.; Zhou, G.; Liang, Y.; Dong, D. *Chem. Commun.* **2008**, 6236.
- [30] Hill, D. L. In *A Review of Cyclophosphamide*, Ed.: Charles, C., Thomas, Springfield, ILL, **1975**.
- [31] Pan, L.; Bi, X.; Liu, Q. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1251.
- [32] Chen, L.; Zhao, Y.-L.; Liu, Q.; Cheng, C.; Piao, C.-R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9259.
- [33] Yang, Y.; Xiang, D.; Zhao, X.; Liang, Y.; Huang, J.; Dong, D. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4959.
- [34] (a) Katritzky, A. R.; Huang, T.-B.; Voronkov, M. V. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2246.
(b) Kobayashi, Y.; Harayama, T. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6665.
(c) Chang, C.-H.; Tsai, H. J.; Huang, Y.-Y.; Lin, H.-Y.; Wang, L.-Y.; Wu, T.-S.; Wong, F. F. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 1378.

(Cheng, F.)