

# 推进烷氧基化绿色工艺发展, 培养学生专业思维能力\*

——以甲氧基化反应的进步为例

冀亚飞,陈苗苗,刘宏伟,赵建宏,叶金星,任国宾,宋恭华 (华东理工大学 药学院,上海 200237)

[摘要]基于研究成熟的非活化溴代芳烃甲氧基化反应的机理,借助锂离子亲氧性,一种廉价、具有原子经济性、洁净高效的绿色反应体系被应用到铜催化非活化溴代芳烃的短链烷氧基化反应中,且进一步用于对药物发现有重要意义的氟代烷基芳基醚化合物的绿色合成。教学中介绍这一渐进的工艺发展历程,有助于逐步培养学生的创新性专业思维能力。

[关键词]制药工艺学; 甲氧基化; 绿色化学

Promoting Green Alkoxylation Processes Development and Cultivating Students' Professional Thinking Ability
—Taking Developed Methoxylation as an Example

Ji Yafei, Chen Miaomiao, Liu Hongwei, Zhao Jianhong, Ye Jinxing, Ren Guobin, Song Gonghua

(School of Pharmacy, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237)

**Abstract**: Based on the well-studied methoxylation and reaction mechanism of unactivated bromoarenes, the green reaction system embodied in cost, atom and recycle-economy has been carried forward to the copper-catalyzed short-chain alkoxylation of unactivated aryl bromides, with the help of oxyphile of lithium-ion. Furthermore, the green process has been extended again to the synthesis of fluoroalkyl aryl ethers possessing, which is important to drug discovery. Through introcuding the gradual technological development, teachers could cultivate students' innovative professional thinking ability.

Key words: Pharmaceutical technology; Methoxylation; Green chemistry

<sup>[</sup>作者简介] 冀亚飞(1964-),男,教授,博导,博士。

<sup>[</sup>通信作者] 冀亚飞, E-mail: jyf@ecust.edu.cn。

<sup>\*</sup>基金项目:2017年度上海市教委本科精品课程建设项目(编号:YC0126114);2017年中央教改专项专业核心课程建设项目(编号:ZC1726103);国家自然科学基金(编号:21676088)。

芳基烷基醚是药物、农用化学品和精细有机 化学品中常见的重要结构<sup>[1]</sup>,如经典的抗菌剂甲 氧苄啶、最著名的香料香兰素和乙基香兰素、经典 的局部麻醉剂普拉莫辛等精细化学品中都含有该 结构(见图 1)。含氟化合物在材料科学、农用化 学品和药物研发中得到广泛应用,将各种含氟的 结构引入有机分子中通常会使化合物的物理、化 学和生物特性得到显著增强,进而改善溶解度、亲 脂性、代谢及生物利用度<sup>[2-3]</sup>。值得注意的是,芳 基氟代烷基醚已经成为制药工业中常见的含氟结 构单元,如α1-肾上腺素受体拮抗剂西洛多辛、心房颤动治疗剂氟卡尼及含有芳基 2,2,3,3-四氟丙基醚结构的 5-羟色胺 5-HT6 拮抗剂中均含有芳其氟代烷基醚结构(见图 1)。另外,芳基烷基醚也是酚类的前体,这些富电子的芳香醚也特别适用于 Friedel-Crafts 反应和亲电取代反应。本文以非活化溴代芳烃甲氧基化反应的进步为基础,循序渐进地介绍短链烷氧基化和氟代烷氧基化反应的发展历程,逐步培养学生的创新性专业思维能力。

$$MeO$$
  $OMe$   $OMe$ 

图 1 含有芳基烷基醚和芳基氟代烷基醚结构的精细化学品

# 一、非活化卤代芳烃的甲氧基化反应进展

根据反应底物的差异,甲氧基化反应可分为 活化的和非活化的两类。芳环上有强吸电子基团 (如 NO。,CN,CF。和 F)的卤代芳烃参与的反应, 经历了芳族单分子亲核取代反应历程(S<sub>N</sub>Ar1), 是活化的甲氧基化反应。这类反应不需要过渡金 属的参与,在甲醇钠或氢氧化钠溶液中卤素离子 离去,随后甲氧基亲核进攻缺电子芳环即可完 成[4]。芳环上没有强吸电子基团的卤代芳烃参与 的甲氧基化反应,经历了芳族双分子亲核取代反 应历程(S<sub>N</sub>Ar2),属于非活化的甲氧基化反应。 这类反应通常在钯或铜催化下,使卤代芳烃和亲 核试剂甲氧基通过氧化加合-还原消除反应历程, 同时完成碳-卤键断裂和碳-氧键形成的过程。活 化卤代芳烃限制了芳基醚制备中的底物范围,而 钯催化非活化卤代芳烃甲氧基化反应具有湿敏 性、成本高、配体复杂、环境毒性和 β-Η 消除竞争 性副反应等缺点。因此,经济实用的铜催化非活 化溴代芳烃甲氧基化体系受到化学家的重视。

在传统的无配体条件下,铜催化非活化溴代 芳烃甲氧基化反应以甲醇钠为亲核试剂,以亚铜 盐为催化剂,以非质子极性酰胺(如 N,N-二甲基甲酰胺,N-甲基-2-吡咯烷酮或六甲基磷酰三胺)为反应溶剂(见图 2a)。这种传统的反应体系不尽如人意,操作较为麻烦,且危害人的生殖健康。而且由于存在甲醇钠,酰胺分解不可避免地使反应过程复杂化,这不符合成本经济和绿色化学的要求。因此,科学家使用催化剂量的酰胺、酯、二氧化碳、吡啶作为助催化剂的反应体系(图 2b),一定程度上解决了大量酰胺分解的难题。

## (a) 传统的甲氧基化反应

$$R \xrightarrow{\text{$I$}} X \qquad \xrightarrow{\text{$MeONa$}} R \xrightarrow{\text{$I$}} OMe$$

$$X = Br \ , I$$

# (b) 不断发展的甲氧基化反应

图 2 铜催化的非活化卤代芳烃甲氧基化反应体系

从环保和经济角度考虑,未活化芳基卤化物的甲氧基化实用方法应具有以下特征:1.使用芳基溴化物为底物,不使用无反应活性的芳基氯化物或昂贵且过度活泼的芳基碘化物,可以溴化钠的形式回收溴;2.以甲醇钠的甲醇溶液为亲核试剂和溶剂;3.以相对廉价的 CuCl、CuBr 为催化剂,避免使用昂贵的 CuI 或贵金属盐;4.革除不实用的助催化剂或配体;5.具有完全转化率和优异选择性。

受到 Capdevielle 等以酯作为助催化剂的启发<sup>[5]</sup>,笔者发展了以甲酸甲酯作为助催化剂的新一代反应体系,实现了定量甲氧基化反应和直接回收精甲醇这两个主要的绿色化学目标,最终成功实现多甲氧基化反应,并用于工业上制备香兰素和3,4,5-三甲氧基苯甲醛(见图3)<sup>[6-8]</sup>。

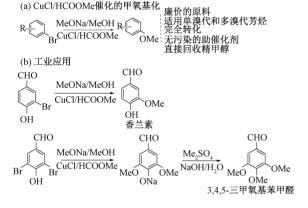


图 3 氯化亚铜/甲酸甲酯催化的甲氧基化 反应及其工业应用

# 二、非活化溴代芳烃短链烷氧基化反应

当上述反应体系推广到乙基香兰素合成时,这种类似的乙氧基化反应却连续遭遇失败,促使笔者展开数年的求解研究。根据 Brandsma 等人的报道<sup>[9]</sup>,烷氧基化过程中烷氧基负离子与 Cu<sup>1</sup>形成的 CuOR 对亚铜离子稳定性的影响是烷氧基化反应能否成功的关键(见图 4a 和图 4b)。与短链烷氧基相比,甲氧基负离子中氧的电子云密度比较低,化合物 CuOMe 不容易发生电子转移而分解成单质铜,所以亚铜催化的甲氧基化反应能够顺利进行。而研究中发现,在短链烷氧基钠的溶液中,亚铜离子迅速被还原为单质铜,从而丧失了催化活性。因此,找到一种能够抑制烷氧基

阴离子还原性的添加剂,就成为烷氧基化反应成功的关键。

受研究经验的启发<sup>[10-12]</sup>,笔者意识到单电子 层的锂离子对氧具有独特的亲和力,推测可能形成二聚体氧-锂络合物,以降低烷氧基阴离子的还 原能力,持续保持亚铜离子的催化活性。氯化锂 是碳零排放、廉价、可回收循环使用的绿色试剂, 有研究者开发了一种无配体铜催化非活化溴代芳 烃短链烷氧基化反应工艺。该工艺以溴化亚铜为 催化剂,以相应甲酸烷基酯为助催化剂,以相应的 醇钠为亲核试剂,以相应的醇为溶剂,以氯化锂为 添加剂,最终成功将甲氧基化反应推进到短链烷 氧基化反应体系(见图 4c)<sup>[18]</sup>。

图 4 氯化锂促进的短链烷氧基化反应原理

方法学研究证明,该方法不仅适用于单溴代 芳烃和杂原子芳烃,还适用于二溴芳烃,也可用于不对称丁香醛的合成。乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、正戊氧基等短链烷氧基 负离子与溴代芳烃反应均可获得良好的收率,且直链烷氧基比支链烷氧基的反应效果好。乙基香兰素、异香兰素、普拉莫辛克级规模的制备进一步证明该方法具有良好的应用前景(见图 5)。

### 三、非活化溴代芳烃氟代烷氧基化反应

氟代烷氧基芳基醚官能团由于具有高代谢稳定性和显著的亲脂性等药理学特性而被制药工业广泛用于上市药物的制备。传统的合成方法是用亲电的氟代烷基磺酸盐或氟代烷基卤化物在碱性条件下与酚缩合制备氟代烷基芳基醚。另一类制备方法是使活化的芳基卤化物和氟代脂肪醇经历碱介导的 S<sub>N</sub>Ar1 亲核反应。但是,预官能化氟代

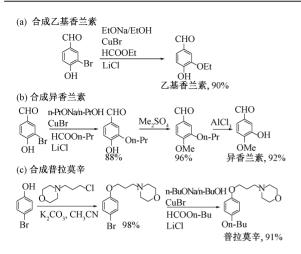


图 5 氯化锂促进的短链烷氧基化反应 烷基衍生物和活化芳基卤化物的使用限制了氟代 烷基芳基醚制备中的底物范围。此外,虽然配体 铜催化的芳基碘化物醚化反应和芳基三氟硼酸盐 与氟代链烷醇之间的醚化反应为氟代烷基芳基醚 合成提供了可行的途径,但配体、碘化物、过化学 计量氟代脂肪醇的使用会不可避免地带来成本 高、分离难和污染重等问题。

与绿色甲氧基化反应体系类似<sup>[6-8]</sup>,非活化芳基溴化物和化学计量氟代脂肪醇在无配体、铜催化的氟代烷氧基化反应体系中显示出廉价、绿色的特点。虽然有碘化亚铜催化碘苯进行三氟乙氧基化反应的例子<sup>[14]</sup>,但使用碘化亚铜和碘化芳烃不经济,且反应体系的产率不高(见图 6a)。鉴于此,有研究者发展出了实用且方便的无配体氟代烷氧基化反应体系,其特征在于使用廉价的芳基

图 7 氟卡尼关键中间体 2,5-双(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酸合成新工艺

同一时期, Huang 等在《德国应用化学》杂志 上发表了两步法合成氟代烷基芳基醚的方法(见图 8)<sup>[16]</sup>:首先制备复杂的氟代烷氧基铜络合物, 然后将其与溴代芳烃进行氟代烷氧基化反应。显 而易见,过化学计量菲咯啉铜-氟代烷氧基络合物 的使用使这一方法缺乏实用价值。

建立在非活化溴代芳烃甲氧基化反应不断进

溴化物和化学计量氟代脂肪醇钠作为反应物,溴 化亚铜作为催化剂,N,N-二甲基甲酰胺作为助 催化剂(见图 6b)<sup>[15]</sup>。该反应体系取得成功的原 因在于,氟代烷氧基负离子只具有弱还原性,可与 亚铜离子共存于反应体系。在方法学研究上,用 直链的 2,2,2-三氟代乙醇钠、3,3,3-三氟丙醇钠 及 2,2,3,3-四氟代丙醇钠作为亲核试剂均可以 产生良好的反应效果,仅碳链稍长的 2,2,3,3,4, 4,5,5-八氟代戊醇钠的反应效果稍差。此外,研 究者还开展了双三氟乙氧基化反应研究。

(a) CuI催化碘代芳烃三氟乙氧基化

(b) CuBr催化溴代芳烃氟代烷氧基化

$$ArBr_n + R_pONa \xrightarrow{CuBr, DMF} Ar(OR_p)_n$$

$$R_p = -CH_nCF_n \cdot -(CH_n)_nCF_n \cdot -CH_nCF_nCH_n \cdot -CH_n(CF_n)_nCH_n$$

图 6 铜催化非活化卤代芳烃的氟代烷氧基化

氟卡尼是临床上经典的抗心律失常药物,其 关键中间体 2,5-双(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酸的 合成新工艺见图 7。采用该方法可以在克级规模 上合成中间体 4。使用廉价的 1,4-二溴苯(1)为 原料,经历关键二氟代乙氧基化,可以 82%的收 率得到氟化产物 2。然后,产物 2 以 83%的收率 进行酰化反应制备乙酰苯(3)。最后进行氯仿反 应,以 89%的收率获得目标产物 4。这种实用的 合成体系展现出了制备高价值氟代烷基芳基醚衍 生物的潜力。

步的基础上,特别是新一代高效、原子经济性、循环洁净的 CuCl/HCOOMe 催化体系上,研究者们通过反应机理研究,最终将这一体系推进到氯化锂辅助的短链烷氧基化反应,实现了各种高价值中间体和香料的合成;之后认识到氟代烷氧基负离子可与亚铜离子共存于同一反应体系,进而发展了铜催化溴代芳烃氟代烷氧基化实用反应体

图 8 两步法合成芳基氟代烷基醚

系。研究过程体现的思路是:充分认识甲氧基化 反应中 HCOOMe 具有最佳助催化效果的机理因 素;解释烷氧基负离子不能与亚铜离子共存的原 因,并逐步找到解决的办法;提升到更具重要意义 的氟代烷氧基化反应体系。教师系统阐明铜催化 非活化溴代芳烃烷氧基化反应工艺发展的历史进 程,能够帮助学生完整理解工艺研究思路,培养学 生的创新性专业思维能力。(文字编辑:李丽妍)

### 参考文献:

[1] Fuhrmann E, Talbiersky J. Synthesis of alkyl ethers by catalytic Williamson ethersynthesis with weak alkylation agents[J]. Organic Research & Development, 2005,9(2):206-211.

[2] Liang T, Neumann C N, Ritter T. Introduction of fluorine and fluorine-containing functional groups [J]. Angewandte Chemie International Edition, 2013, 52 (32): 8214-8264.

[3] Hagmann W K. The many roles for fluorine in medicinal chemistry [J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2008,51(15):4359-4369.

[4] 黄国华.对硝基苯甲醚的合成方法综述[J]. 化学工程与装备,2011(8):131-132.

[5] Capdevielle P, Maumy M. Esters are effective cocatalysts in copper-catalyzed methanolysis of aryl bromides [J]. Tetrahedron Letters, 1993, 34 (6): 1007-1010.

[6] Jiang J A, Chen C, Guo Y, et al. A highly efficient approach to vanillin starting from 4-cresol [J]. Green Chemistry, 2014, 16:2807-2814.

[7] Guo Y, Ji S Z, Chen C, et al. A ligand-free, powerful and practical method for methoxylation of unactivated aryl bromides by use of CuCl/HCOOMe/MeONa/MeOH system [J]. Research on Chemical Intermediates, 2015, 41 (11):8651-8664.

[8] 冀亚飞,金文虎,万欢,等. 一种芳香族甲醚化合物的制备方法:ZL200810036967.X[P],2008-10-03.

[9] Keegstra M A, Peters T H A, Brandsma L. Copper (I) halide catalysed synthesis of alkyl aryl and alkyl heteroaryl ethers[J]. Tetrahedron, 1992, 48(17): 3633-3652.

[10] Paquette L A, Ra C S, Gallucci J C, et al. Constraining of small-ring cyclic ether triads by stereodefined spiroannulation to an inositol orthoformate platform. Solution- and gas-phase alkali metal binding affinities for three-to five-membered ring structural combinations [J]. Journal of Organic Chemistry, 2001, 66(25):8629-8639.

[11] Inokuma S, Takezawa M, Satoh H, et al. Efficient and selective synthesis of crownopaddlanes possessing two cyclobutane rings and exclusive complexation of lithium [J]. Journal of Organic Chemistry, 1998, 63 (17): 5791-5796.

[12] Hong J Q, Zhang L X, Wang K, et al. Synthesis, structural characterization, and reactivity of mono(amidinate) rare-earth-metal bis(aminobenzyl) complexes[J]. Organometallics, 2013, 32(24):7312-7322.

[13] Guo Y, Fan X M, Nie M, et al. Practical ligand-free copper-catalysed short-chain alkoxylation of unactivated aryl bromides [J]. European Journal of Organic Chemistry, 2015(21):4744-4755.

[14] Güell I, Ribas X. Ligand-free Ullmann-type C-heteroatom couplings under practical conditions[J]. European Journal of Organic Chemistry, 2014(15):3188-3195.

[15] Guo Y, Li Y D, Chen C, et al. A practical ligand-free copper(I) bromide-catalyzed fluoroalkoxylation of unactivated aryl bromides[J]. Research on Chemical Intermediates, 2016, 42(3):2525-2537.

[16] Huang R L, Huang Y J, Lin X X, et al. Well-defined copper(I) fluoroalkoxide complexes for trifluoroethoxylation of aryl and heteroaryl bromides [J]. Angewandte Chemie International Edition, 2015, 54(19): 5736-5739.