

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.25.048

过渡金属催化手性 α -取代丙酸类药物的不对称氢化合成进展*

李 静 申杰峰 夏 超 王彦兆 刘德龙^Δ

(上海交通大学药学院 上海 200240)

摘要:手性 α -取代丙酸及其衍生物是一类重要的有机合成砌块和关键中间体,现已被广泛地应用于手性药物的合成之中。如临床正在大量使用的非甾体类抗炎药布洛芬、萘普生、酮洛芬和氟比洛芬等。众所周知的抗疟药青蒿素,其合成关键中间体二氢青蒿酸同样属于此种结构。所以,手性 α -取代丙酸及其衍生物的不对称合成一直是科学家研究的热点。不对称催化氢化反应因为其原子经济性和高效性,越来越引起人们的关注。本文主要综述了近年来过渡态金属催化氢化合成手性 α -取代丙酸类药物的研究进展。

关键词: α -取代丙酸;手性药物;不对称催化;合成

中图分类号:R914;O621.25 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)25-4993-04

Progress of Synthesis α -Substituted Propanoic Acids Drugs by Transition Metal-catalyzed Asymmetric Hydrogenation*

LI Jing, SHEN Jie-feng, XIA Chao, WANG Yan-zhao, LIU De-long^Δ

(School of Pharmacy, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, 200240, China)

ABSTRACT: Optically pure α -substituted propanoic acids and their derivatives represent as an important kind of organic building blocks and key intermediates, which has been widely used in the synthesis of chiral drugs. Some of them have been used directly as non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), such as ibuprofen, naproxen, ketoprofen and so on. Dihydroartemisinin acid (DHAA), the same structure as the α -substituted propanoic acids, is a key intermediate for the synthesis of artemisinin, the most effective and current used anti-malarial drug. Therefore, the asymmetric synthesis of α -substituted propanoic acids is always a hot topic for chemical scientists. Asymmetric catalytic hydrogenation attracts more and more attentions because of its atom economy and efficiency. This dissertation will disclose the asymmetric synthesis of α -substituted propanoic acids using transition metal-complex as a chiral catalyst.

Key words: α -Substituted propanoic acids; Chiral drugs; Asymmetric catalysis; Synthesis

Chinese Library Classification(CLC): R-914; O621.25 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)25-4993-04

前言

手性 α -取代丙酸及其衍生物作为一类重要的有机合成砌块和关键中间体被广泛地应用于手性药物的合成之中。比如非甾体类抗炎药布洛芬、萘普生、酮洛芬、氟比洛芬等都是手性 α -取代丙酸类化合物^[1-3];将 α -取代丙酸酯化之后的衍生物是囊性纤维症的一种有效抑制剂^[4];作为世界卫生组织推荐使用的首选抗疟药物青蒿素,其合成过程中的关键中间体二氢青蒿酸也是一类手性 α -取代丙酸类化合物^[5-8];因此,该类化合物的合成一直是科学家们研究的热点。

不对称催化氢化反应因其高效性、原子经济性以及很好的工业化应用前景而成为制备各种光学纯化合物最为有效的方法之一^[9],特别是应用于手性 α -取代丙酸及其衍生物的制备上,有很多科学家都对其进行了研究^[10-17]。本文主要总结了基于金属铑、铱和钌催化氢化 α -取代丙酸类化合物,以合成手性 α -取代丙酸类药物的不对称合成方法。

1 铑(Rh)催化氢化 α -取代丙酸

早在 1979 年就有人采用 $\text{Rh}_2\text{Cl}_2(\text{COD})_2$ 和膦配体对苯基丙烯酸进行了氢化,但是效果十分不好。后来 Michel Stephan 等人利用从双[(2-甲氧基苯基)苯基膦]乙烷(DiPAMP)(图 1 I)衍生过来的各种不同的取代基配体对各种不同的底物进行了研究,其中也包括该类底物,效果也是比较好的,这是有史以来科学家们在此方面研究得到的最好结果。尤其当取代基为环己基(图 1 II)时更可以在两分钟内将底物转化完全,得到 97%的 ee 值,而氢气的压力也只有 10 bar^[18]。综合研究发现,Rh 对该类化合物的催化效果不如其他的烯烃。

2 铱(Ir)催化氢化 α -取代丙酸

科学家对金属铱催化氢化此类反应的研究,是目前为止进行的比较成功的。2012 年周其林小组在此方面作了优秀的工作,用其开发的新型螺环手性膦氮配体(图 1 IV)与金属铱形催

* 基金项目:国家自然科学基金项目(21172143)

作者简介:李静(1990-),硕士研究生,主要研究方向:药物化学, E-mail: lijing0428@126.com

^Δ 通讯作者:刘德龙,电话:021-34207176, E-mail: dliu@sjtu.edu.cn

(收稿日期:2016-12-08 接受日期:2016-12-30)

化剂,将其应用于 α -取代丙烯酸氢化合成 α -取代丙酸的反应中^[19],得到了很好的结果。采用较低的氢气压力,利用碳酸铯做碱,产物得到了定量的转化以及高达 98% ee 的对映选择性,甚

至在反应瓶上面插上一个氢气球,产物就能有 94%以上的产率,ee 值更是高达 96%以上。

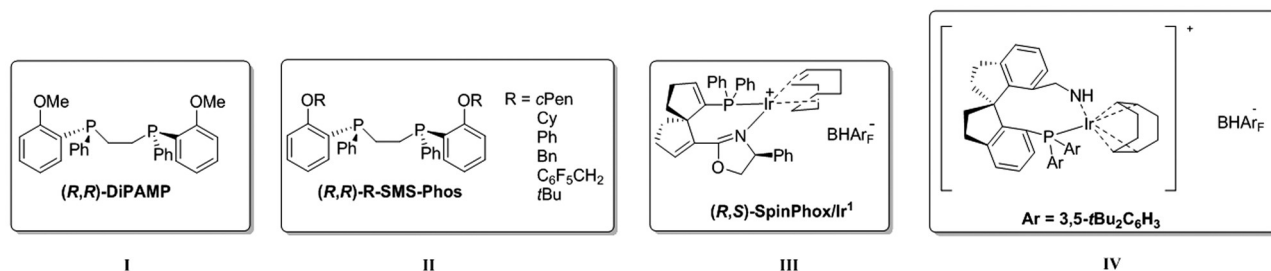


图 1 催化剂和配体

Fig. 1 Different catalysts and ligands

2014 年丁奎岭小组也报道了金属铱与膦氮配体 (图 1 III) 对类似化合物的催化^[20],在 30 bar 的氢气压力条件下,利用 Et_3N 做碱,二氯甲烷(DCM)为溶剂,在 12 h 之内产物就可以得到 98%的产率和 98%的对映选择性。

3 钌(Ru)催化氢化 α -取代丙烯酸

1977 年,James 和 McMillan^[21]首次采用双亚砷配体与金属 Ru(II)络合形成的催化剂催化氢化了 2-苯基丙烯酸,但是,只得到了 17%的转化率和 4%的 ee 值(图 2, I),自此之后对于金属钌催化该类底物的研究越来越受到重视。

著名的诺贝尔奖得主 Noyori 在此方面做了大量的工作。1978 年 Noyori 等人合成双膦配体 -BINAP^[22],并成功应用到该

类不对称催化反应中,在 112 bar 的氢气压力下,得到萘普生的产率有 92%,ee 值为 97%(图 2, II)^[23]。1989 年 Takaya 等人发表了关于 BINAP(Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthalene)与金属钌形成不同取代基的阳离子同时与卤离子形成的催化剂进行的不对称催化氢化,同样对萘普生的前手性底物进行了研究,在 114 bar 的氢气压力下用甲醇作溶剂对其进行氢化,得到产物的对映选择性有 96%的 ee(图 2, III)^[24]。接下来,Takaya 等继续对此进行研究,1993 年他继续更换阳离子的组成部分,并对 α -和 β -为官能化的酮类进行了不对称氢化研究,同时也用该类催化剂对萘普生进行了研究,同样也是在 114 bar 的氢气压力下用甲醇作溶剂,在 -20 °C 的温度下就能够让底物完全转化,得到 94%的产率和 96%的 ee 值^[25]。

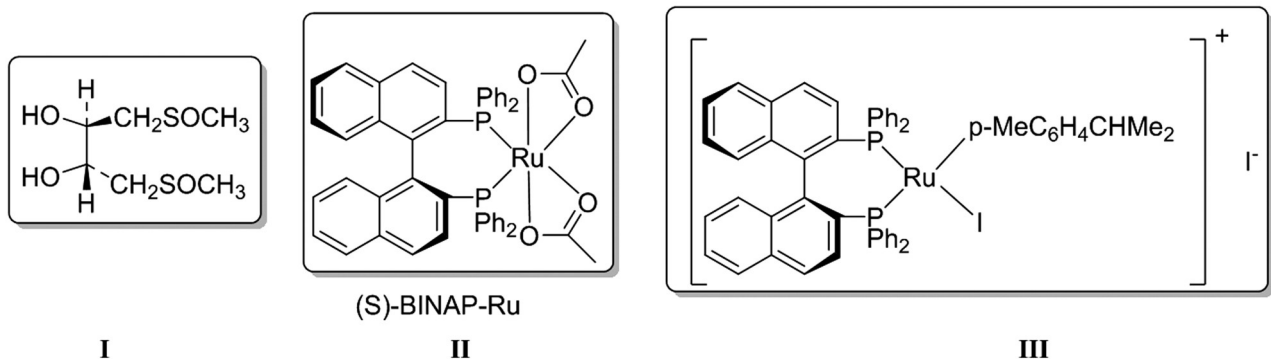


图 2 催化剂和配体

Fig. 2 Different catalysts or ligands

在这些工作的基础上,Takaya 等人于 1996 年报道了一种在催化 α -取代丙烯酸反应中比 BINAP 选择性更强的双膦配体 H_8 -BINAP^[26],并利用它与钌络合生成的催化剂对布洛芬的前手性化合物进行了催化,在完全转化的情况下 ee 值高达 97%,同时他也观察到产物的 ee 值会随着氢气压力的降低而降低。

范青华小组也在此方面做了大量的工作,首先他将 BINAP 的结构用两个氨基修饰了一下,然后通过聚酯反应生成可以回收再利用的树枝状配体,不同的配体催化底物的结果,ee 值均可以达到 90%以上,但是转化率相对低一些。后来他将 BINAP 与 BINOL (1-(2-hydroxynaphthalen-1-yl)naphthalene-2-ol)串联对苯基丙烯酸进行了不对称氢化,在完全转化的

前提下得到了 84%的 ee 值,氢气的压力高达 50 atm。他还采用聚乙二醇(PEG)与 BINAP 相结合的手法合成配体,并以萘普生的前手性化合物为底物对其活性进行了研究,虽然底物可以完全转化,得到 96.3%的 ee 值,但是氢气压力高达 1800 psi (124 bar)^[27-32]。

2000 年,陈新滋等人利用联吡啶作为骨架合成了新的双膦配体(图 3 I),和金属钌形成催化剂之后应用于该反应中,产物得到了 96%的 ee 值,但是氢气压力高达 1000 psi(约 69 bar)^[33]。之后,该小组对该类配体继续进行了深入的研究,合成了不同的双膦配体,并应用于此类反应中。2002 年,该小组利用戊二醇和邻苯二酚合成了新的双膦配体(图 3 II)^[34],与金属钌配位之后将其应用于萘普生的合成中,其中 S 构型的催化剂在 0

oC, 138 bar 的氢气压力下经过 24 小时能够完全转化, 产物得到 94% ee 的对映选择性, R 构型的催化剂在 121 bar 的氢气压力下, 同样的时间内可以得到 97% 的 ee 值。两年之后, 该小组在 PNAS 上报了用丁二醇合成的双膦配体^[35](图 3 III), 并应

用于同样的反应中, 在 103 bar 的氢气压力下实现了底物的完全转化, 其对映选择性达到 96% 的 ee 值。2006 年, 陈新滋^[36]等人又利用戊二醇和溴代苯酚合成了新的双膦配体(图 1-16 IV), 同样做了该反应, 但是, 氢气的压力还是比较高的(>100 bar)。

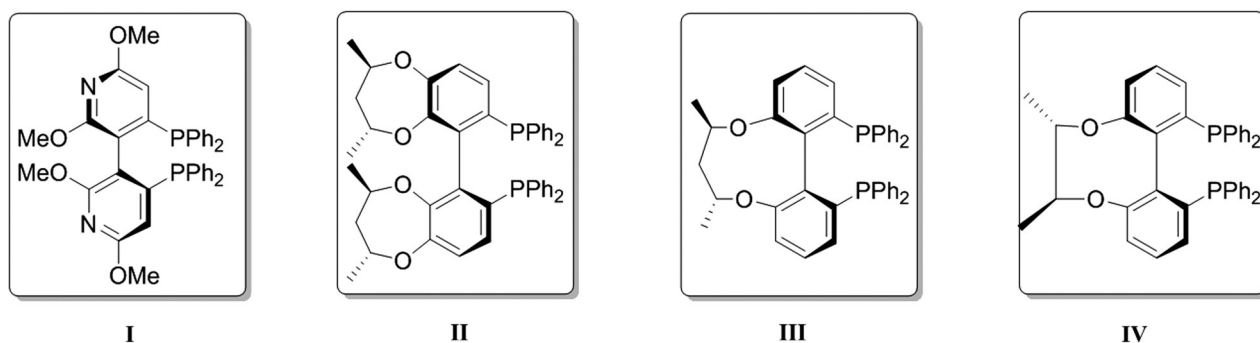


图 3 双膦配体

Fig. 3 Different diphos ligands

2004 年邓金根等人研究了双氮配体(R,R)-TsDPEN(图 4)与金属 Ru 结合之后催化该类底物的转移氢化反应^[37], 利用简单的 α - 苯基丙烯酸作为反应底物, 产物得到 97% 的收率, 但 ee

值只有 7%。对于酯化之后的底物 α - 苯基丙烯酸乙酯, 催化之后产物的收率提高到 98%, 对映选择性达到 20% 的 ee 值。

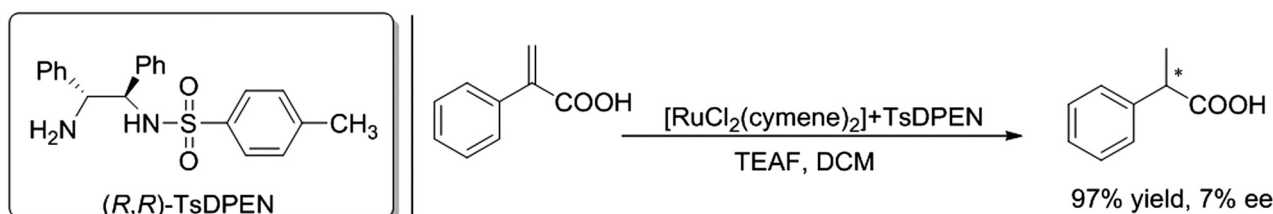


图 4 双氮配体催化的转移氢化

Fig. 4 Transfer hydrogenation catalyzed by N-N ligand

4 总结

从上述文献综述可以看出, Rh 催化 α - 取代丙烯酸的不对称氢化取得较好的效果, 但效果不如其它烯烃类化合物。以膦氮配体与铑络合的体系在上述反应中显示非常好的不对称催化效果, 如底物范围广和选择性高等特点。相比于金属铑和铱, 过渡金属钌由于其价格便宜, 催化效果好, 所以其对 α - 取代丙酸的不对称催化合成一直是科学家们研究的热点, 也都取得了较好的反应效果(高的转化率和高的 ee 值)。但该反应目前还存在着一些不足之处, 如氢气的压力都比较高(> 100 bar), 或底物的范围非常有限(集中在萘普生和布洛芬的合成)等。究其原因, 主要是在该类反应中使用的手性配体一直仅限于双膦配体, 而使用其它类型的配体, 如膦氮类配体的应用相对较少。因此, 该领域今后的主要工作应致力于: 1) 寻找优异的手性双膦配体, 或其它不同类别的手性配体与金属络合形成更为高效的手性催化剂; 2) 寻求更为高效经济的过渡金属代替金属 Ru。最终实现该类反应可以在更为温和的反应条件(常温和低压)下进行, 且适用于更宽的反应底物范围, 同时要寻找催化效果好、比过渡金属便宜的金属, 为手性 α - 取代丙酸类化合物的高效合成提供更为有效环保的方法。

参考文献(References)

[1] 何杰, 高永良. 布洛芬喷雾剂药效学研究 [J]. 现代生物医学进展,

2010, 10(1): 140-142

He Jie, Gao Yong-liang. Research on pharmacodynamics of ibuprofen spray[J]. Prog Mod Biomed, 2010, 10(1): 140-142

[2] 何杰, 高永良. 解热镇痛药制剂学研究新进展 [J]. 现代生物医学进展, 2009, 9(14): 2785-2788

He Jie, Gao Yong-liang, The preparation research progress of anti-pyretic analgesic[J]. Prog Mod Biomed, 2009, 9(14): 2785-2788

[3] 刘静, 田大丰, 田晓琳, 等. HPLC 法测定酮洛芬在大鼠血浆中的浓度[J]. 现代生物医学进展, 2009, 9(12): 2339-2342

Liu Jing, Tian Da-feng, Tian Xiao-lin, et al. Determination of Ketoprofen in rat plasma by HPLC [J]. Prog Mod Biomed, 2009, 9(12): 2339-2342

[4] Tchilibon S, Zhang J, Yang QF, et al. Amphiphilic pyridinium salts block TNF α /NF κ B signaling and constitutive hypersecretion of interleukin-8 (IL-8) from cystic fibrosis lung epithelial cells[J]. Biochem Pharmacol, 2005, 70(3): 381-393

[5] Lévesque F, Seeberger PH. Continuous-flow synthesis of the anti-malaria drug artemisinin [J]. Angew Chem Int Ed, 2012, 51 (7): 1706-1709

[6] Paddon CJ, Westfall PJ, Pitera DJ, et al. High-level semi-synthetic production of the potent antimalarial artemisinin [J]. Nature, 2013, 496 (7446): 528-532

[7] Turconi J, Griollet F, Guevel R, et al. Semisynthetic artemisinin, the

- chemical path to industrial production[J]. *Org Process Res Dev*, 2014, 18(3): 417-422
- [8] Amara Z, Bellamy JFB, Horvath R, et al. Applying green chemistry to the photochemical route to artemisinin [J]. *Nature Chem*. 2015, 7(6): 489-495
- [9] 马元辉, 张勇健, 张万斌. "β-氨基丙烯酸酯衍生物的不对称催化氢化反应研究进展"[J]. *有机化学*, 2007, 27(3): 289-297
Ma Yuan-hui, Zhang Yong-jian, Zhang Wan-bin. Progress in catalytic asymmetric hydrogenation of β-aminoacrylic acid ester derivatives[J]. *Chin J Org Chem*, 2007, 27(3): 289-297
- [10] 谢建华, 周其林. "金属催化的不对称氢化反应研究进展与展望"[J]. *化学学报*, 2012, 70(13): 1427-1438
Xie Jian-hua, Zhou Qi-lin. New progress and prospects of transition metal-catalyzed asymmetric hydrogenation [J]. *Acta Chim Sinica*, 2012, 70(13): 1427-1438
- [11] 王志惠, 张振峰, 刘燕刚, 等. 烯醇酯的不对称催化氢化研究进展[J]. *有机化学*, 2016, 36[Epub ahead of print]
Wang Zhi-hui, Zhang Zhen-feng, Liu Yan-gang, et al. The development of studies on the asymmetric hydrogenation of enol esters[J]. *Chin J Org Chem*. 2016, 36[Epub ahead of print]
- [12] Liu Y, Gridnev ID, Zhang W. Mechanism of the asymmetric hydrogenation of exocyclic α, β-unsaturated carbonyl compounds with an iridium/BiphPhox catalyst: NMR and DFT studies [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2014, 53(7): 1901-1905
- [13] Wang Q, Huang W, Yuan H, et al. Rhodium-Catalyzed enantioselective hydrogenation of tetrasubstituted α-acetoxy β-enamido esters: a new approach to chiral α-hydroxyl-β-amino acid derivatives[J]. *J Am Chem Soc*, 2014, 136(46): 16120-16123
- [14] Peters B K, Zhou T, Rujirawanich J, et al. An enantioselective approach to the preparation of chiral sulfones by Ir-catalyzed asymmetric hydrogenation[J]. *J Am Chem Soc*, 2014, 136(47): 16557-16562
- [15] Guo C, Sun DW, Yang S, et al. Iridium-catalyzed asymmetric hydrogenation of 2-pyridyl cyclic imines: a highly enantioselective approach to nicotine derivatives [J]. *J Am Chem Soc*, 2015, 137(1): 90-93
- [16] Bao DH, Wu HL, Liu CL, et al. Highly efficient Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation of α, β-unsaturated Nitriles[J]. *J Am Chem Soc*, 2015, 137(32): 10177-10181
- [17] Hu QP, Zhang ZF, Liu YG, et al. ZnCl₂-Promoted asymmetric hydrogenation of β-Secondary-amino ketones catalyzed by a P-chiral Rh-bisphosphine complex [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54(7): 2260-2264
- [18] Zupancic B, Mohar B, Stephan M. Impact on hydrogenation catalytic cycle of the R groups, cyclic feature in "R-SMS-Phos" [J]. *Org Lett*, 2010, 12(13): 3022-3025
- [19] Zhu SF, Yu YB, Li S, et al. Enantioselective hydrogenation of α-substituted acrylic acids catalyzed by Iridium complexes with chiral spiro aminophosphine ligands [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2012, 51(35): 8872-8875
- [20] Liu X, Han ZB, Wang Z, et al. SpinPhox/Iridium (I)-catalyzed asymmetric hydrogenation of cyclic α-alkylidene carbonyl compounds[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2014, 53(7): 1978-1982
- [21] James B R, McMillan R S. Catalytic asymmetric hydrogenation using ruthenium(II) complex with chelating chiral sulfoxide ligands[J]. *Can J Chem*, 1977, 55(22): 3927-3932
- [22] Noyori R. Asymmetric catalysis: science and opportunities[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2002, 41(12): 2008-2022
- [23] Ohta T, Takaya H, Kitamura M, et al. Asymmetric hydrogenation of unsaturated carboxylic acids catalyzed by BINAP-ruthenium(II) complexes[J]. *J Org Chem*, 1987, 52(14): 3174-3176
- [24] Mashima K, Kusano K, Ohta T, et al. Synthesis of new cationic BINAP-Ruthenium (II) complexes and their use in asymmetric hydrogenation[J]. *Chem Commun*, 1989, 17, 1208-1210
- [25] Mashima K, Kusano K, Sate N, et al. Cationic BINAP-Ru (II) halide complexes: highly efficient catalysts for stereoselective asymmetric hydrogenation of α- and β-functionalized ketones [J]. *J Org Chem*, 1994, 59(11): 3064-3076
- [26] Uemura T, Zhang X, Matsumura K, et al. Highly efficient enantioselective synthesis of optically active carboxylic acids by Ru(OCOCH₃)₂[(S)-H8-BINAP][J]. *J Org Chem*, 1996, 61(16): 5510-5516
- [27] Fan QH, Ren CY, Yeung CH, et al. Highly effective soluble polymer-supported catalysts for asymmetric hydrogenation[J]. *J Am Chem Soc*, 1999, 121(32): 7407-7408
- [28] Fan QH, Chen YM, Chen XM, et al. Highly effective and recyclable dendritic BINAP ligands for asymmetric hydrogenation [J]. *Chem Commun*, 2000, 9: 789-790
- [29] Qiu L, Li YM, Kwong FY, et al. Highly efficient asymmetric hydrogenation of α, β-unsaturated carboxylic acids catalyzed by Ruthenium (II)-dipyridylphosphine complexes[J]. *Adv Synth Catal*, 2007, 349(4): 517-520
- [30] Fan QH, Wang R, Chan ASC. Polymer-supported chiral catalysts with positive support effects[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2002, 12(14): 1867-1871
- [31] Fan QH, Deng G, Lin CC, et al. Preparation and use of MeO-PEG-supported chiral diphosphine ligands: soluble polymer-supported catalysts for asymmetric hydrogenation [J]. *Tetrahedron Asymmetry*, 2001, 12(8): 1241-1247
- [32] Fan QH, Liu GH, Deng G, et al. New soluble bifunctional polymeric ligands for enantioselectively catalytic reactions [J]. *Tetrahedron Letters*, 2001, 42(51): 9047-9050
- [33] Pai C, Lin C, Chen C, et al. Highly effective chiral dipyridylphosphine ligands: synthesis, structural determination, and applications in the Ru-catalyzed asymmetric hydrogenation reactions[J]. *J Am Chem Soc*, 2000, 122(46): 11513-11514
- [34] Qiu LQ, Qi JY, Pai CC, et al. Synthesis of novel diastereomeric diphosphine ligands and their applications in asymmetric hydrogenation reactions[J]. *Org Lett*, 2002, 4(26): 4599-4602
- [35] Qiu L, Kwong FY, Wu J, et al. A new class of versatile chiral-bridged atropisomeric diphosphine ligands: remarkably efficient ligand syntheses and their applications in highly enantioselective hydrogenation reactions[J]. *J Am Chem Soc*, 2006, 128(17): 5955-5965
- [36] Qiu LQ, Wu J, Chan SS, et al. Remarkably diastereoselective synthesis of a chiral biphenyl diphosphine ligand and its application in asymmetric hydrogenation[J]. *PNAS* 2004, 101(16): 5815-5820
- [37] Xue D, Chen Y, Cui X, et al. Transfer hydrogenation of activated C=C Bonds catalyzed by Ruthenium amido complexes: reaction scope, limitation, and enantioselectivity[J]. *J Org Chem*, 2005, 70(9): 3584-3591