

# 發展新穎的分子內 Wittig 反應來合成芳香族的雜環化合物

臺灣師範大學化學系 蔡乙鈴 范宇琇 林文偉

## 一、前言

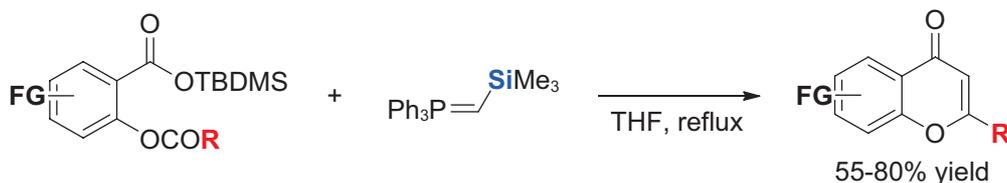
在有機化學研究中，Wittig 反應常被用來合成碳-碳雙鍵化合物，是合成烯類化合物的重要反應。而 Wittig 反應是於 1954 年由德國化學家 Georg Wittig 所發現，並以其名命名，且於 1979 年榮獲諾貝爾化學獎[1, 2]。此反應主要是醛類或酮類為起始物與 phosphorus ylide 進行反應，得到烯類化合物和氧化磷。在過去文獻中所報導的 Wittig 反應通常為分子間反應，反之，利用分子內 Wittig 反應來進行合環的文獻卻是較不常見。例如 Kumar 教授於 2000 年發表利用苯環上帶有雙酯的化合物與具有矽原子的亞甲基三苯基磷分子在高溫條件下進行分子內 Wittig 反應，生成色烯酮(chromone)化合物，產率為 55-80% (圖一) [3]。

此外，Majumdar 教授於 2011 年發表利用水楊醛、丁炔二酸二乙酯以及三苯基磷進行反應，生成色烯(chromene)化合物，產率為 82% (圖二) [4]。

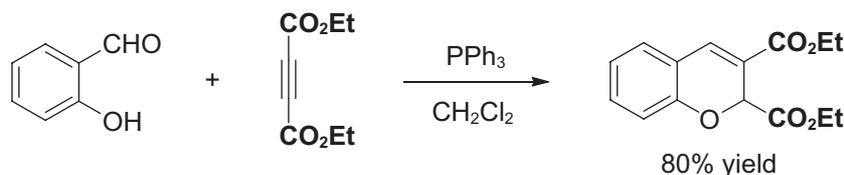
## 二、以 $\alpha,\beta$ -不飽和酮類、醯氯、三丁基磷及三乙基胺來合成呋喃和呋喃香豆素

多取代呋喃(furan)的製備在有機合成中扮演重要的角色。由於這類的雜環分子存在於許多天然物的分子片段中，並具有生物活性以及藥物特性，因此為目前相當重要的研究課題。而過去有許多合成多取代呋喃的方法被開發，例如在酸性環境下，以 1,4-dicarbonyl compound 為起始物進行環化縮合反應，得到呋喃化合物(Paal-Knorr synthesis) [5]。此外還有 Feist-Bénary synthesis [6]，以及利用過渡金屬催化合成呋喃化合物[7]等等發展成熟的方法。

但在過去的文獻中，合成多取代呋喃化合物的條件多需要在高溫下或較嚴苛的反應環境，且官能基的引入較為困難。除此之外，呋喃化合物的變化性源於起始物的設計，鮮少直接改變試劑即可得到不同的多取代呋喃化合物，而我們的合成策略為較溫和且便利的方法，且可合成出同時具有三個芳香基及一個酮基的四取代呋喃。而相



圖一

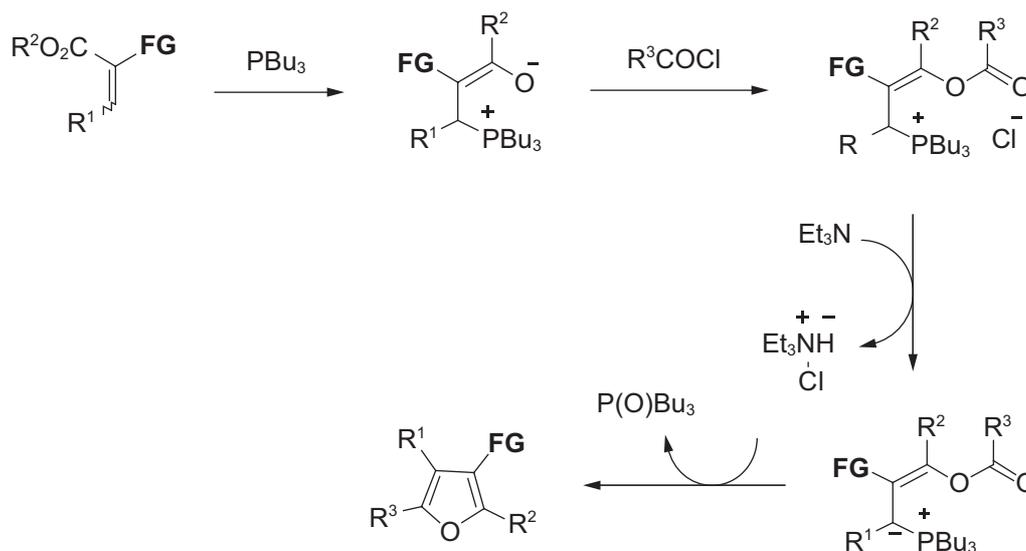


圖二



$\text{R}^1$  = aryl or  $\text{CO}_2\text{Et}$ ;  $\text{R}^2$  = aryl or alkyl;  $\text{R}^3$  = aryl, alkyl or vinyl;  
 $\text{FG}$  =  $\text{COR}^2$ ,  $\text{CO}_2\text{Et}$  or  $\text{CN}$

圖三



圖四

較於之前的反應，有兩個創新的突破：一為用簡易的方法合成不同取代基的起始物，同時藉由改變醯氯試劑的取代基，可得到多取代基的呋喃分子；另一為有別於過往廣泛地利用有機金屬催化來合成多取代呋喃分子，我們使用有機磷試劑並進行分子內 Wittig 反應來建構呋喃分子的碳-碳雙鍵，而此一方法也可有效率地合成出目標產物。

本實驗室於 2010 年開發了有別於以往合成多取代呋喃的方法（圖三），主要是以 Michael Acceptor 為起始物，依序與三丁基磷、醯氯和三乙基胺進行反應，進而得到多取代呋喃。此合成方法非常溫和，原料來源也都非常便宜且容易取得，而產率也高達 99%，反應時間 10 分鐘到 21 小時不等，相當快速[8]。

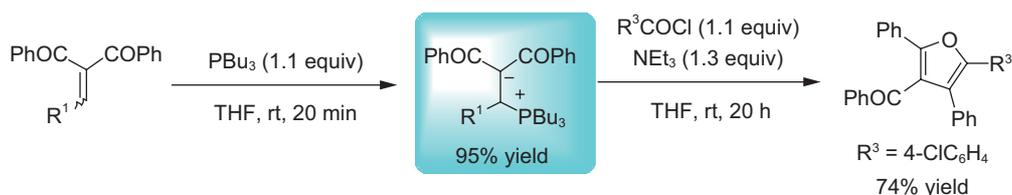
而我們推測其反應機構（圖四）：三丁基磷先與起始物進行 1,4-加成反應形成兩性離子中

間產物(zwitterionic intermediate)，接著與醯氯反應進行 *O*-acylation，再經由三乙基胺去質子化，得到 phosphorus ylide，最後進行分子內 Wittig 反應，得到最終多取代呋喃產物[8]。

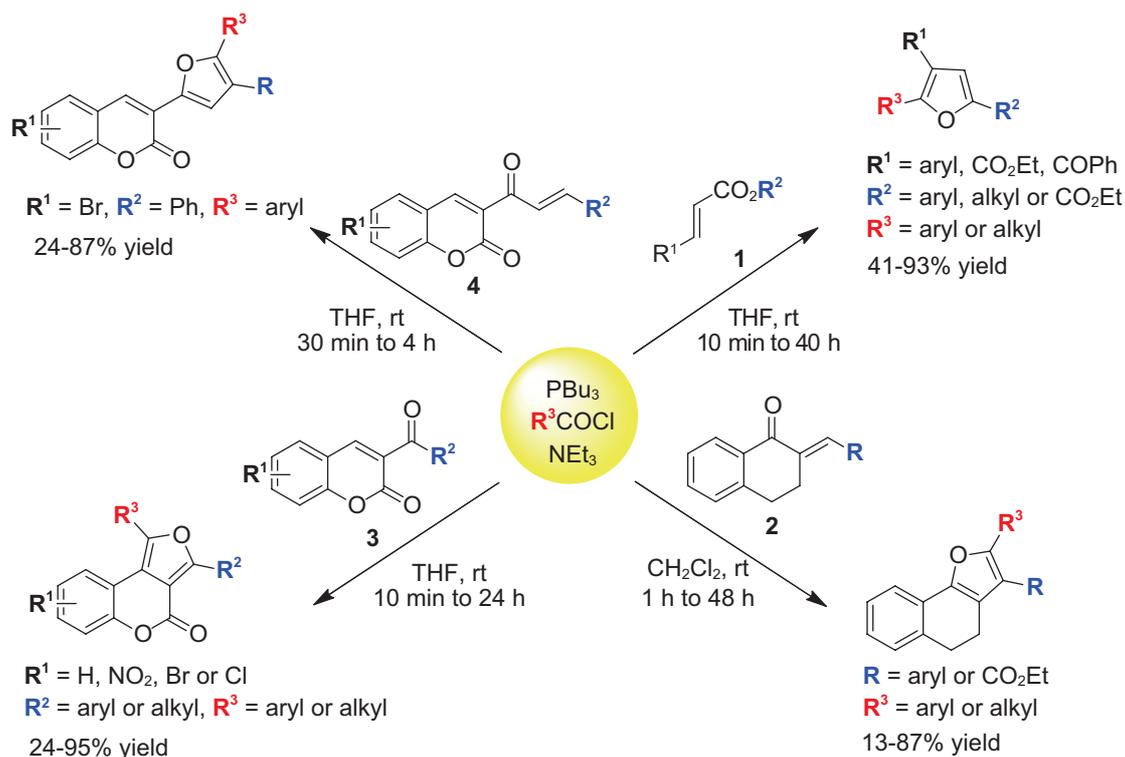
同時，我們設計了一系列控制實驗去驗證推測的反應機構（圖五）。首先，先將起始物與三丁基磷進行反應，並將中間體分離出來，此一中間產物為兩性離子(zwitterion)且其產率為 95%。接著將其與醯氯和三乙基胺進行反應，可得到我們預期的多取代呋喃化合物，這結果更是佐證了我們推測的反應機構[8]。

此研究結果讓人非常振奮，我們也開始嘗試其他類型的起始物，也期望可以融入其他的化學概念，以擴展我們的化學範疇。

根據我們推測的反應機構並延續 1,4-加成反應的概念，我們嘗試了其他類型的 Michael acceptor（圖六）。首先，我們期望合成出三取代



圖五



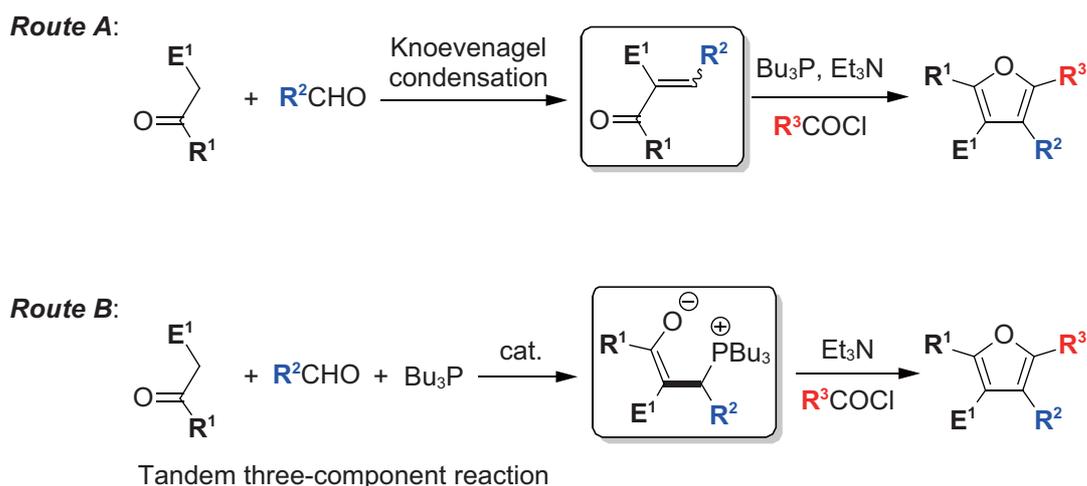
圖六

呋喃化合物，於是使用了化合物 **1**，非常幸運地得到了我們期望的產物，反應性也相當不錯，有高達 93% 的產率[9]。接著，我們進一步思考，我們的化學是否可以適用於多環系統的起始物中。於是我們嘗試了以化合物 **2** 為起始物，結果是非常順利地得到預期三環化合物為產物。在此類型的衍伸化學裡，我們也將產物進行芳香化，得到了全為芳香環的化合物[10]。此外，我們也嘗試將呋喃分子與具有抗凝血作用的香豆素 (coumarin) 進行結合。先是使用了化合物 **3**，很順利地合成了一系列多取代 furo[3,4-*c*]coumarins，而此產物在過去文獻中，由於合成的步驟冗長且條件嚴苛，故鮮少被研究[11]。接著，也使用了同樣以香豆素為主幹的化合物 **4**，成功地建構出

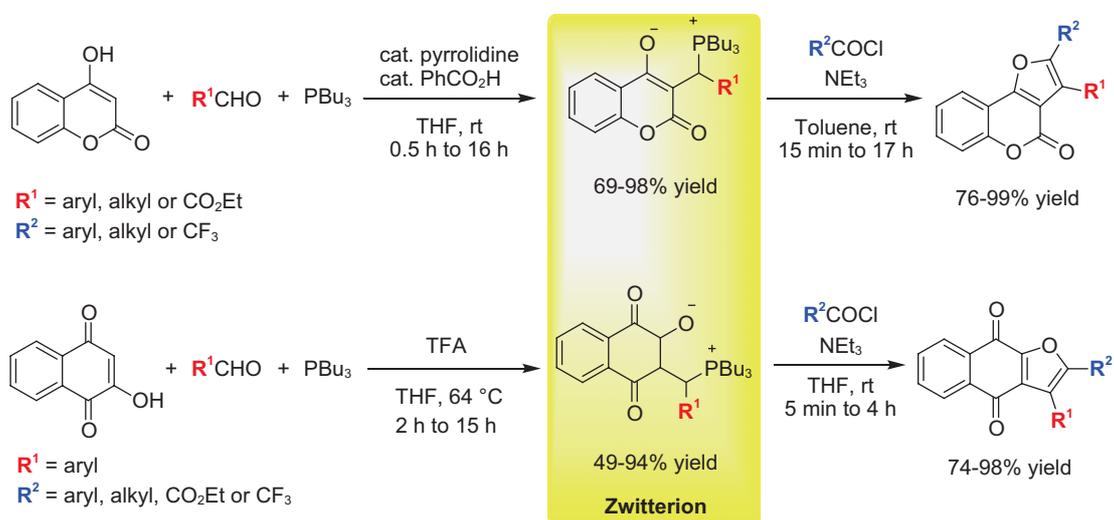
呋喃取代的香豆素化合物[11]。以化合物 **3** 和 **4** 為起始物的反應中，化合物產率都有相當不錯的表現，也成功地利用我們實驗室開發的方法讓呋喃化合物與更多、更特別的分子進行結合。

### 三、以兩性離子(zwitterion)為起始物經由分子內 Wittig 反應來合成呋喃香豆素和呋喃萘醌

歸納了上述的反應，主要是先進行 Knoevenagel condensation，得到 Michael acceptor，再與三丁基磷、醯氯和三乙基胺進行反應得到呋喃化合物 (圖七, Route A)。而在先前探討反應機構時，發現了中間體為兩性離子 (zwitterion)，而過去有關兩性離子作為起始物的



圖七



圖八

文獻探討並不多，再加上並不是所有的 Michael acceptor 都可以容易地製備，所以我們嘗試先經由連續三組分反應取得兩性離子，作為起始物（圖七，Route B），接著與醯氯和三乙基胺進行反應，希望可以得到呋喃化合物。

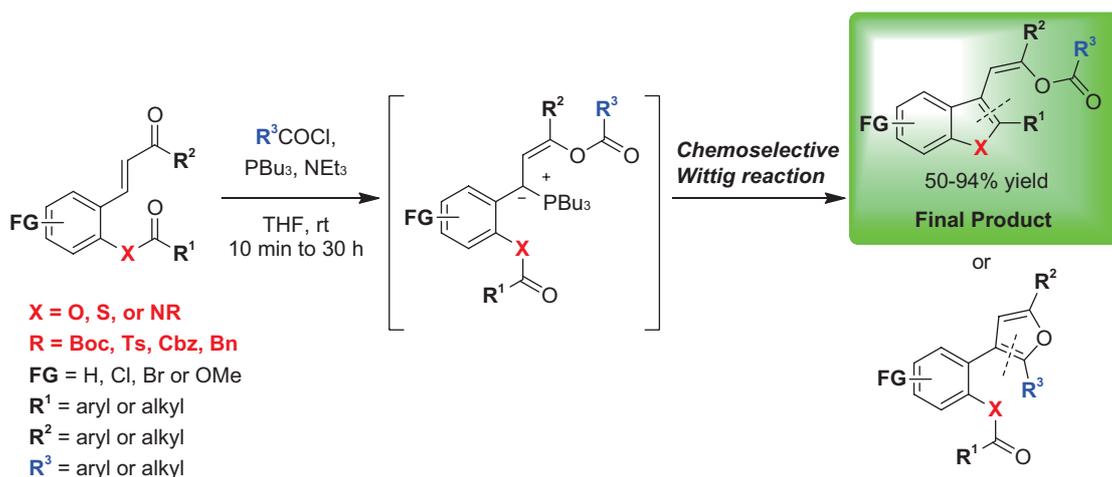
首先，我們將 4-hydroxycoumarin、醛類和三丁基磷進行連續三組分反應，分離之後，順利地得到兩性離子作為我們的反應物，之後依序加入醯氯和三乙基胺，成功地合成出 furo[3,2-c]coumarin，產率也高達 99%（圖八）[12]。

兩性離子成功地與呋喃化學結合之後，我們也繼續嘗試其他類似性質的化合物。例如我們選用 2-hydroxyquinoline 為我們的反應物，先與醛

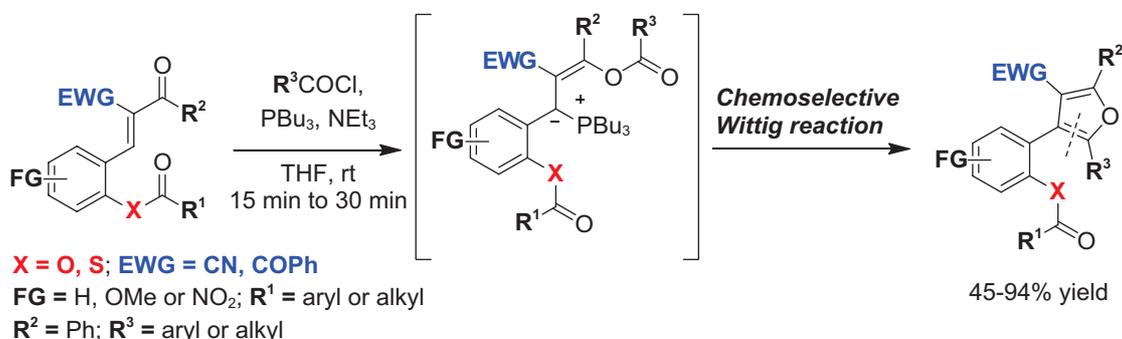
類和三丁基磷進行連續三組分反應，經由純化，分離出兩性離子中間體之後，繼續建構呋喃分子，得到了呋喃萘醌(furanonaphthoquinoline)，產率高達 98%（圖八）[13]。

#### 四、利用具化學選擇性分子內 Wittig 反應來合成苯并呋喃、吲哚和苯并噻吩

合成出了許多呋喃化合物，我們也開始思索如何讓這化學變得更有意思，而過去很少有人去探討 Wittig reaction 的化學選擇性，於是我們設計了一系列帶有兩個羰基的分子，想從中看出這反應的化學選擇性。我們推測此反應的可能兩種產物（圖九），但令我們驚喜的是反應結果只趨向



圖九



圖十

其中一種產物，直接證明了此反應的化學選擇性。而我們也一直思考著是否可以引入其他雜原子將氧原子取代，進而得到其他雜環分子。很幸運地，在證明化學選擇性時，同時我們也引進了其他雜原子，順利地得到苯并呋喃(benzofuran)、吲哚(indole)和苯并噻吩(benzothiophene) [14]。

接著，我們嘗試在起始物的  $\alpha$  位置加上一個拉電子基，卻發現得到的是另一個推測產物(圖十)。這個研究結果令我們非常雀躍，我們也藉由理論計算進行更深入的探討，佐證了  $\alpha$  位置上的取代基扮演著重要的角色，能改變其化學選擇性[15]。

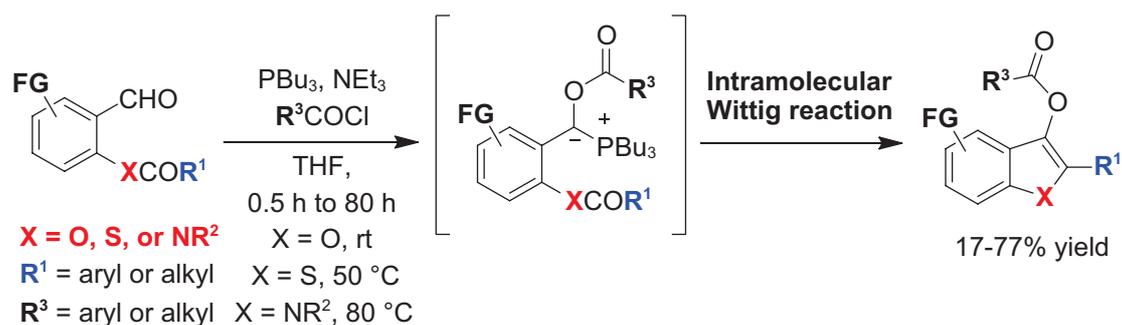
### 五、以苯甲醛衍生物經由分子內 Wittig 反應來合成苯并呋喃、苯并噻吩和吲哚

在上述的反應中，三丁基磷一直扮演著對 Michael acceptor 進行 1,4-加成反應的角色。而我們開始思考著一個問題，在我們的反應裡，三丁

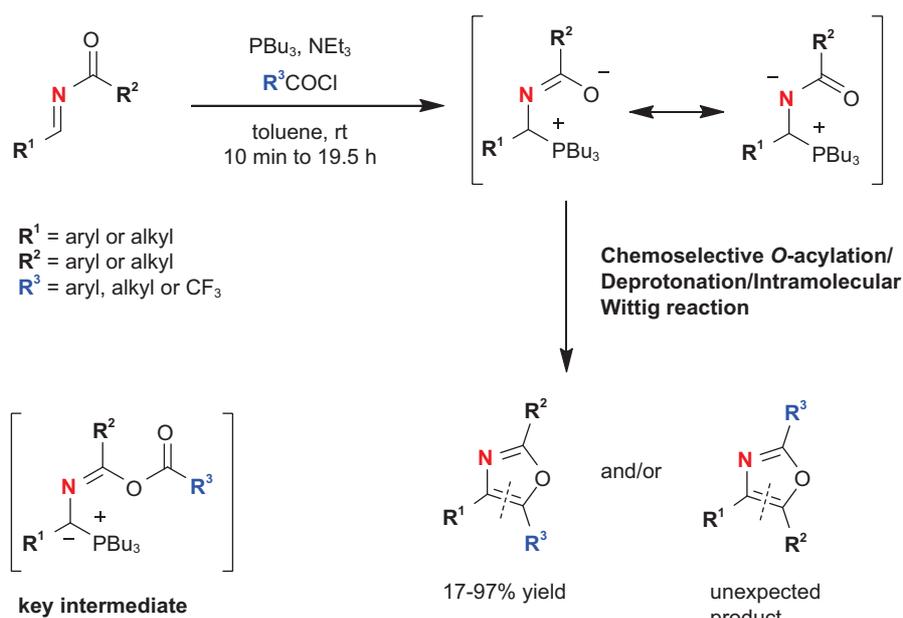
基磷是否可以對於其他類的起始物，例如醛類，進行 1,2-加成反應。因此，我們選用醛類為起始物，並且在環上的另一端接上了羰基取代以利分子內 Wittig 合環反應(圖十一)。果不其然，我們得到了苯并呋喃化合物。此外，我們也引進了其他的雜原子，如硫原子和氮原子，順利地得到了苯并噻吩和吲哚[16]。這讓我們的化學範疇又擴展了許多。

### 六、以具有醯基取代的亞胺為起始物經由分子內 Wittig 反應來合成噁唑

順利地將其他雜原子帶入我們的芳香族雜環化合物後，讓我們更想挑戰將多個雜原子同時置入環中。我們使用了亞胺(imine)作為起始物(圖十二)，依序加入三丁基磷、醯氯和三乙基胺，純化後得到了三取代噁唑(oxazole)。進一步探討其反應機構，我們發現形成兩性離子後，同時可能會出現 *N*-acylation 及 *O*-acylation，但主要



圖十一



圖十二

反應是經由 *O*-acylation、去質子化和經由分子內 Wittig 反應得到噁唑產物，間接證明了在這之中，有不錯的化學選擇性。更值得一提的是延續我們原先的概念，三丁基磷主要是對亞胺分子進行 1,2-加成，此概念對於我們的化學而言，可以說是更有進一步的突破[17]。

## 七、結論

我們成功發展出新型的合成策略來得到多種類型芳香族雜環化合物。有別於一般 Wittig 反應，我們 *in-situ* 產生 phosphorus ylide 做為關鍵步驟的中間體並利用分子內 Wittig 反應來建構出碳-碳雙鍵。我們利用便宜與合成簡易且具有不同官能基作為取代基的起始物進行反應，順利地合成出呋喃化合物及其衍生物。此外，在

我們的化學架構中加入了化學選擇性的概念及引進其他雜原子替換氧原子，都有相當不錯的表現，最後，我們也將多個雜原子引進五環化合物內，得到了三取代噁唑(oxazole)化合物。

## 參考文獻

- [1] G. Wittig and U. Schollkopf, *Chem. Ber.*, **97**, 1318 (1954).
- [2] G. Wittig and W. Haag, *Chem. Ber.*, **88**, 1654 (1955).
- [3] P. Kumar and M. S. Bodas, *Org. Lett.*, **2**, 3821 (2000).
- [4] K. C. Majumdar, I. Ansary, S. Samanta and B. Roy, *Synlett*, **5**, 694 (2011).
- [5] G. Minetto, L. F. Raveglia, A. Segà and M.

- Taddei, *Eur. J. Org. Chem.*, 5277 (2005), and references cited therein.
- [6] (a) G. Mross, E. Holtz and P. Langer, *J. Org. Chem.*, **71**, 8045 (2006). (b) F. Feist, *Chem. Ber.*, **35**, 1537 (1902). (c) E. Be´nary, *Chem. Ber.*, **44**, 489 (1911).
- [7] For recent selected example: J. Wang, R. Zhou, Z.-R. He and Z. He, *Eur. J. Org. Chem.*, 6033 (2012).
- [8] T.-T. Kao, S. Syu, Y.-W. Jhang, and W. Lin, *Org. Lett.*, **12**, 3066 (2010).
- [9] K.-W. Chen, S. Syu, Y.-J. Jang, and W. Lin, *Org. Biomol. Chem.*, **9**, 2098 (2011).
- [10] Y.-L. Tsai, U. Das, S. Syu, C.-J. Lee, and W. Lin, *Eur. J. Org. Chem.*, 4634 (2013).
- [11] Y.-J. Jang, S. Syu, Y.-J. Chen, M.-C. Yang, and W. Lin, *Org. Biomol. Chem.*, **10**, 843 (2012).
- [12] C.-J. Lee, Y.-J. Jang, Z.-Z. Wu, and W. Lin, *Org. Lett.*, **14**, 1906 (2012).
- [13] Z.-Z. Wu, Y.-J. Jang, C.-J. Lee, Y.-T. Lee, and W. Lin, *Org. Biomol. Chem.*, **11**, 828 (2013).
- [14] Y.-T. Lee, Y.-J. Jang, S. Syu, S.-C. Chou, C.-J. Lee, and W. Lin, *Chem. Commun.*, **48**, 8135 (2012).
- [15] Y.-T. Lee, Y.-T. Lee, C.-J. Lee, C.-N. Sheu, B.-Y. Lin, J.-H. Wang, and W. Lin, *Org. Biomol. Chem.*, **11**, 5156 (2013).
- [16] S. Syu, Y.-T. Lee, Y.-J. Jang, and W. Lin, *Org. Lett.*, **13**, 2970 (2011).
- [17] Y.-L. Tsai, Y.-S. Fan, C.-J. Lee, C.-H. Huang, U. Das, and W. Lin, *Chem. Commun.*, **49**, 10266 (2013).