RuPHOX-Ru 催化的手性 γ -氨基醇的不对称氢化合成王彦兆^a 王建霞^a 刘德龙^{*,a} 张万斌^{*,a,b}^(a) 上海交通大学药学院 上海 200240)^(b) 上海交通大学化学化工学院 上海 200240)

摘要 研究了双反应活性中心手性二茂钌催化剂 RuPHOX-Ru 催化的一系列潜手性 β -酰亚胺酮的不对称氢化反应。在优化的反应条件下(无水 Na_2CO_3 为碱, 乙醇为溶剂), 几乎所有的反应都可定量地转化为相应的手性 γ -酰亚胺醇产物, 且产物的对映选择性最高可达 98% *ee*。产物的结构进行了充分的表征, 且绝对构型也得到了确认。报道的 β -酰亚胺酮的不对称氢化反应不仅简洁高效, 且产物可通过简单的转化得到一系列手性 γ -伯胺醇。

关键词 RuPHOX-Ru; 手性 γ -氨基醇; 不对称氢化; 合成

Synthesis of Chiral γ -Amino Alcohols via a RuPHOX-Ru Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of β -Imide KetonesWang, Yanzhao^a Wang, Jianxia^a Liu, Delong^{*,a} Zhang, Wanbin^{*,a,b}^(a) School of Pharmacy, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240)^(b) School of Chemistry and Chemical Engineering, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240)

Abstract The RuPHOX-Ru catalyzed asymmetric hydrogenation of β -imide ketones to afford chiral γ -primary amino alcohols is reported. Under the optimal reaction conditions (using Na_2CO_3 as a base, EtOH as a solvent), a series of β -imide ketones were hydrogenated in the presence of RuPHOX-Ru and H_2 (5.0 MPa) to give the desired products with excellent yields and enantioselectivities (quantitative conversions and up to 98% *ee*). The hydrogenated products were characterized by NMR and HRMS, and their absolute configuration was also confirmed. The current procedure provides a concise and efficient synthesis of chiral γ -primary amino alcohols.

Keywords RuPHOX-Ru; chiral γ -amino alcohol; asymmetric hydrogenation; synthesis

手性 γ -氨基醇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, 如临床正被大量使用的西汀类抗抑郁药托莫西汀、氟西汀及度洛西汀等^[1]。现代研究还证明, 手性 γ -氨基醇及其衍生物还在许多其它生命过程中表现出重要的生理活性。下图列举了其中几类目前正被研究的在抗肿瘤及止痛等方面有应用前景的候选药物(图 1)^[2]。同时, 由于其中氧原子及氮原子具有良好的配位能力, 手性氨基醇可与多种金属的盐络合形成性能优良的手性催化剂而被应用于不对称催化反应^[3]。所以高选择性地合成手性 γ -氨基醇, 对于临床抗抑郁新药和其它重要生理活性物质的研究以及手性催化剂的开发具有重要的价值。

目前手性 γ -氨基醇的不对称催化合成大多是以合

成西汀类抗抑郁药为目的, 此合成法得到的基本都是 *N*-甲基取代的仲胺醇或 *N* 原子上带一个可离去基团的 *N*-甲基取代的叔胺醇^[4]。考虑到 *N* 原子上取代基的多样性要求, 制备手性 γ -伯胺醇并进而对其修饰是获得手性 γ -氨基醇类化合物的有效方法。

文献报道获得手性 γ -伯胺醇的方法较多, 大体归纳起来有如下 4 种方式。(1)合成出手性 β -氰基醇再经过还原反应而生成手性 γ -伯胺醇^[5]; (2)合成出手性 γ -叠氮醇也经过还原反应而获得手性 γ -伯胺醇^[6]; (3)潜手性 β -氰基酮的一步不对称硼氢化还原合成方法^[7]; (4)通过对 *N* 原子上含保护离去基团的环丁胺进行不对称开环后再脱去保护基团而获得目标化合物^[8]。上述文献方法尚未涉及不对称催化氢化的途径来合成手性 γ -伯胺醇。而作

* E-mail: wanbin@sjtu.edu.cn

Received April 18, 2014; revised May 15, 2014; published online May 23, 2014.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21172143, 21172145, 21372152, 21232004).

国家自然科学基金(Nos. 21172143, 21172145, 21372152, 21232004)资助项目。

为最洁净和高效的手段, β -酰亚胺酮的不对称催化氢化恰恰是获得手性 γ -伯胺醇最有效的方法之一。

图1 手性 γ -伯胺醇的衍生物

Figure 1 The derivatives of chiral γ -primary amino alcohol

多年来, 我们课题组^[9]在新型面手性茂金属配体的合成及其在不对称催化反应中的应用方面作了一系列研究工作。其中, 我们开发的具有面手性的 C_2 -对称双膦双氮配体 RuPHOX (**1**) 由于较好手性环境及双重反应活性中心, 在许多反应中显示出很好的不对称催化效果。尤其是其在 Ru 催化的简单酮的不对称氢化中得到了极好的催化活性和立体选择性^[9n,9r,9v]。该配体与两分子金属钌盐络合后得到的 RuPHOX-Ru 更是在 β -叔胺酮的不对称氢化反应中取得了 99.9% ee 的对映选择性。即使在底物与催化剂比例达 2000/1 的情况下, 反应物依然可以定量的转化为产物并达到 99.9% ee 的对映选择性^[9w]。鉴于 RuPHOX-Ru 高效的不对称催化性能, 本文将将其应用于 β -酰亚胺酮的不对称催化氢化反应之中, 期望为获得手性 γ -伯胺醇提供一条高效的途径。

1 结果与讨论

1.1 RuPHOX-Ru 催化剂

所使用的 RuPHOX-Ru 催化剂是通过如下途径制得(图2)。在 90 °C 条件下, 配体 *t*-Bu-RuPHOX^[9m] 和金属钌盐 $[(C_6H_5)_3P]_3RuCl_2$ 在甲苯中反应 3 h 得到深绿色固体 *t*-Bu-RuPHOX-Ru 催化剂(**2**)。该催化剂对水和空气稳定, 在空气中保存 1 年以上也不影响其催化活性。

1.2 碱对催化反应的影响

t-Bu-RuPHOX-Ru 催化的 β -酰亚胺酮 2-(3-氧-3-苯

图2 RuPHOX 和 *t*-Bu-RuPHOX-Ru (**2**)

Figure 2 RuPHOX and *t*-Bu-RuPHOX-Ru (**2**)

丙基)基异吲哚啉-1,3-二酮(**3a**)的不对称氢化反应被作为模板反应进行了研究。我们考察了常见的有机碱和无机碱对该反应的影响(表1)。实验结果显示, 在甲醇溶剂中及 5.0 MPa 的氢气压力下, 反应没有能够发生(表 1, Entry 1)。接着以碱性较强的 DBU 代替 Et₃N, 上述反应在 24 h 内可达到 59% 的转化率, 但也只有 69% ee 的对映选择性(表 1, Entry 2)。于是, 我们将目光转向无机碱的筛选。当使用强无机碱 NaOH 和 KOH 时, 反应效果远远好于上述两种有机碱。反应可达到 90% 以上的转化率及 80% ee 左右的对映选择性(表 1, Entries 3, 4)。降低碱的强度, 以 K₂CO₃ 和 Na₂CO₃ 代替 KOH 和 NaOH, 不对称氢化反应的效率进一步提升(表 1, Entries 5, 6)。其中以 Na₂CO₃ 为碱时, 反应达到定量的转化率及 88% ee 的选择性(表 1, Entry 6)。再进一步降低无机碱的强度, 如以 KHCO₃ 和 NaHCO₃ 为碱, 反应的催化活性及对映选择性反而都有所降低(表 1, Entries 7, 8)。可见, 不同的碱对 β -酰亚胺酮(**3a**)的不对称氢化反应有较大的影响。综合反应的转化率及对映选择性, 我们确定以 Na₂CO₃ 作为该不对称催化氢化反应中的碱。

1.3 溶剂对催化反应的影响

我们以常用的氢化反应溶剂, 如醇(甲醇、乙醇及丙醇等)和甲苯, 对反应进行了考察。研究发现溶剂对该 β -酰亚胺酮(**3a**)的不对称氢化反应也有比较明显的影响。如表 2 所示, 在 5.0 MPa 的氢气压力及以 Na₂CO₃ 为碱的条件下, 反应在甲醇中可以达到定量的转化率及 88% ee 的选择性(表 2, Entry 1)。然而当该反应在乙醇中进行时, 反应的对映选择性有了较大的提升, 即以 100% 的

表 1 碱对不对称催化反应的影响^a

Table 1 The effect of base on asymmetric hydrogenation

Entry	Base	Conv. ^b /%	ee ^c /%
1	Et_3N	—	—
2	DBU	57	69
3	KOH	90	79
4	NaOH	91	82
5	K_2CO_3	94	83
6	Na_2CO_3	100	88
7	KHCO_3	25	67
8	NaHCO_3	94	85

^a Reactions were conducted in methanol using **2** as a catalyst in the presence of a base (10 mol%) under a H_2 atmosphere (5.0 MPa) at 25 °C for 24 h. ^b Determined by ^1H NMR. ^c Determined by HPLC using a Chiralcel IC-3 column.

转化率和 96% ee 的对映选择性得到产物(表 2, Entry 2). 然而, 当反应在异丙醇中进行时, 24 h 后只能得到痕迹量的产物(表 2, Entry 3). 此外, 反应在甲苯中也可以得到 93% ee 的对映选择性, 却只能得到 40% 的转化率(表 2, Entry 4). 根据上述结果, 我们确定用乙醇作为该不对称氢化反应的溶剂.

表 2 溶剂对不对称催化反应的影响^a

Table 2 The effect of solvent on asymmetric hydrogenation

Entry	Solvent	Conv. ^b /%	ee ^c /%
1	MeOH	100	88
2	EtOH	100	96
3	<i>i</i> -PrOH	Trace	—
4	Toluene	40	93

^a Reactions were conducted in methanol using **2** as a catalyst in the presence of a base (10 mol%) under a H_2 atmosphere (5.0 MPa) at 25 °C for 24 h. ^b Determined by ^1H NMR. ^c Determined by HPLC using a Chiralcel IC-3 column.

1.4 β -酰亚胺酮类化合物的底物拓展

在确定该不对称氢化反应中的碱及反应溶剂后, 我们对该反应底物的范围进行了拓展, 其结果如表 3 所示.

对 10 多种底物进行试验后发现, 大部分反应都可以达到定量的转化率及大于 90% ee 的对映选择性. 首先考察底物芳环上的取代基对反应的影响. 当芳环上有对位甲基、甲氧基这样的供电子基时, 立体选择性有所提高, 其中 4-甲氧基取代的 β -酰亚胺酮(**3c**)的不对称氢化反应可以得到定量的收率及 98% ee 的对映选择性(表 3, Entries 2, 3). 而对位有吸电子基底物的反应虽然也可以达到定量的转化率, 但反应的对映选择性却略有所下降(表 3, Entries 4~6). 底物芳环上取代基的位阻对反应的影响较小. 我们尝试在苯环的对位引入位阻较大的叔丁基, 发现立体选择性略有降低, 但也达到 96% ee 的对映选择性(表 3, Entry 7). 在苯环的邻位和对位同时引入甲基或甲氧基时, 这些 β -酰亚胺酮的不对称氢化反应都可以得到定量的收率及很高的对映选择性(表 3, Entries 8, 9; 分别是 98% ee 和 97% ee). 当以苯基作为取代基时, 反应活性和立体选择性相对较低, 产物的对映选择性为 90% ee(表 3, Entry 10). 我们对杂环取代的呋喃基 β -酰亚胺酮的不对称氢化反应也进行了考察, 发现反应可以完全转化, 然而只得到 60% ee 的对映选择性(表 3, Entry 11). 综上所述, 以 RuPHOX-Ru 催化的 β -酰亚胺酮的不对称催化氢化反应大多可以得到定量的转化率和很高的对映选择性.

表 3 底物范围的拓展^a

Table 3 Substrate scope

Entry	Ar	TON	t/h	4	Conv. ^b /%	ee ^c /%
1	C_6H_5	200	24	4a	100	96
2	4-Me C_6H_4	200	24	4b	100	97
3	4-MeOC $_6\text{H}_4$	200	24	4c	100	98
4	4-FC $_6\text{H}_4$	200	24	4d	100	90
5	4-ClC $_6\text{H}_4$	200	24	4e	100	85
6	4-BrC $_6\text{H}_4$	200	24	4f	100	80
7	4- <i>t</i> -BuC $_6\text{H}_4$	200	24	4g	100	96
8	2,4-Me $_2\text{C}_6\text{H}_3$	200	24	4h	100	98
9	2,4-Me $_2\text{OC}_6\text{H}_3$	200	24	4i	100	97
10	4-PhC $_6\text{H}_4$	100	48	4j	100	90
11 ^d	2-Furyl	100	24	4k	100	60

^a Reactions were conducted in ethanol using **2** as a catalyst in the presence of Na_2CO_3 (10 mol%) under a H_2 atmosphere (5.0 MPa) at 25 °C for 24 h.

^b Determined by ^1H NMR. ^c Determined by HPLC using a Chiralcel IC-3 column. ^d Reaction was conducted in methanol.

1.5 手性 γ -伯胺醇的合成及其绝对构型的确定

上述所获得的手性 γ -酰亚胺醇可以通过简单的反应转化为手性 γ -伯胺醇. 具体做法是将 γ -酰亚胺醇 **4a** 与无水肼溶于甲醇溶剂中, 回流条件下反应 3 h 可以 83% 的收率得到 γ -伯胺醇(**5**)^[2a]. 经过旋光测定, **5** 的比旋光度为 +36.5 (c 0.16, CH₃OH), 与文献[7]对照后确定其手性中心为 *R*-构型. 按文献[2d]报道的方法, **5** 经过两步反应可以得到一种对肿瘤细胞有抗增殖作用的 hPlk1 抑制剂 **6**. **6** 被证实具有抗肿瘤细胞增殖作用的同时, 对正常细胞的影响非常小.

图 3 **5** 的合成及衍生

Figure 3 The synthesis of **5** and its derivative

通过反应产物绝对构型的确定, 我们提出了可能的反应过渡态(图 4). 由于噁唑啉环上手性 *R* 基团的影响, 反应过渡态中 β -酰亚胺酮位阻中较大的芳基指向 *t*-Bu-RuPHOX-Ru 催化剂中噁唑啉的相反方向. 同时, 噁唑啉上手性 *R* 的基团位阻作用, 也决定了氢原子从 *R* 基团另一面, 也就是从下图平面上方进攻 β -酰亚胺酮的羰基. 因此, 该反应得到的产物构型为 *R*-构型.

图 4 可能的反应过渡态

Figure 4 Possible reaction transition state

2 结论

我们将双反应活性中心的手性二茂钌催化剂 RuPHOX-Ru, 应用于一系列 β -酰亚胺酮类化合物的不对称氢化反应中. 几乎所有的反应都得到了定量的转化率和很高的对映选择性. 在优化的条件下, 产物的对映选择性最高达到了 98% *ee*. 这些产物经过简单的转化, 可以较高的收率得到手性 γ -伯胺醇, 并进而转变为手性 γ -氨基醇类药物或候选药. 该法有望为手性 γ -伯胺醇及

其衍生物的合成提供一条高效的途径.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

柱色谱采用 100~200 目硅胶粉(烟台化学工业研究所); 薄层色谱(TLC)采用硅胶 GF254 薄层层析硅胶板(烟台江友硅胶开发有限公司); 熔点采用 SGW X-4 显微熔点仪测定(上海精密科学仪器有限公司), 温度计未经校正; ¹H NMR 和 ¹³C NMR 采用 Varian 公司 MERCURY plus 400 型核磁共振仪测定, TMS 为内标, CDCl₃ 或 DMSO-*d*₆ 为溶剂; 高分辨质谱(ESI-HRMS)采用 Waters 公司的 UPLC-Q-TOF-MS 测定; 催化产物的 *ee* 值采用 Shimadzu 公司高效液相色谱(IC-3 手性柱)测定, 其流动相溶剂为正己烷和异丙醇. 旋光值在 Rudolph Research Analytical Autopol VI Automatic Polarimeter 仪器上测定, 使用的光源波长为 589 nm. 不对称催化的底物参照文献[10]的方法制备.

3.2 实验方法

3.2.1 催化剂 **2** 的合成

配体 **1b** (*t*-Bu-RuPHOX, 69.5 mg)和三(三苯基膦)二氯化钌(156.8 mg)溶于甲苯(25 mL)中, 在 90 °C 条件下加热搅拌 6 h. 冷却至室温, 减压除去溶剂, 柱层析分离[洗脱剂: *V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯)=5:1], 得到深绿色固体 **2** (136.0 mg, 96.8%). m.p. 210~211 °C; [α]_D²⁵ +18.5 (c 0.2, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.66~6.75 (m, 50H), 5.60~5.50 (m, 2H), 5.43 (s, 2H), 4.93 (t, *J*=9.2 Hz, 2H), 4.66 (t, *J*=8.4 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.4 (t, *J*=8.8 Hz, 2H), 0.8 (s, 18H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 167.0, 138.1, 137.6, 135.5, 135.4, 135.3, 135.0, 134.6, 134.0, 133.9, 133.1, 133.0, 131.3, 130.7, 130.2, 129.5, 129.2, 128.7, 127.7, 127.6, 127.4, 127.3, 127.2, 127.1, 93.2, 86.9, 86.2, 85.8, 81.9, 77.8, 77.6, 77.3, 77.2, 76.9, 75.8, 75.7, 69.6, 39.8, 33.4, 32.1, 29.9, 27.6; ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ : 68.76, 43.58.

3.2.2 不对称催化氢化

一般方法: 在氮气氛围下, 向氢化瓶中分别加入 β -酰亚胺酮(0.2 mmol)、碳酸钠(10 mol%)和催化剂 **2** (0.5 mol%), 然后加入已脱气的乙醇(3 mL). 将反应体系置于高压釜中, 在 25 °C 和 H₂ (5.0 MPa)氛围下搅拌 24 h. 减压除去溶剂, 取少量反应物经核磁共振确定转化率. 其余的残存物经柱层析分离[采用硅胶柱, 洗脱剂: *V*(乙酸乙酯): *V*(石油醚)=1:4], 得到纯的产物 **4**. 产物经 HPLC(手性 IC-3 柱)分析, 测得 *ee* 值.

(*R*)-2-(3-羟基-3-苯基丙基)异吲哚啉-1,3-二酮

(**4a**)^[11]: 转化率 100%, 96% *ee*, 白色固体. m.p. 74~75 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 1.10$ (*c* 0.36, CH₃OH); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.87~7.82 (m, 2H), 7.75~7.71 (m, 2H), 7.36~7.20 (m, 5H), 4.70~4.67 (m, 1H), 3.91 (t, *J*=6.2 Hz, 2H), 2.80 (s, 1H), 2.12~2.04 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 169.0, 143.8, 134.3, 132.2, 128.7, 127.7, 125.9, 123.6, 71.4, 37.9, 35.1; HRMS (ESI) calcd for [C₁₇H₁₅NO₃+Na]⁺ 304.0950, found 304.0952; *ee* 值测定条件: Chiralcel IC-3 column; *V*(hexane) : *V*(isopropanol)=50 : 50; flow rate=0.5 mL/min; UV detection at λ =210 nm; *t_R*=17.6 min (minor), 22.6 min (major).

(*R*)-2-(3-羟基-3-(4-甲基苯基)丙基)异吲哚啉-1,3-二酮(**4b**): 转化率 100%, 97% *ee*, 白色固体. m.p. 82~83 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 9.35$ (*c* 0.47, CH₃OH); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.84~7.81 (m, 2H), 7.73~7.70 (m, 2H), 7.23 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.10 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 4.66 (s, 1H), 3.89 (t, *J*=6.6 Hz, 2H), 2.72 (s, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.11~2.04 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 169.0, 140.9, 137.4, 134.2, 132.2, 129.3, 125.9, 123.5, 71.4, 37.6, 35.2, 21.3; HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₁₇NNaO₃[M+Na]⁺ 318.1106, found 318.1104; *ee* 值测定条件: Chiralcel IC-3 column; *V*(hexane) : *V*(isopropanol)=50 : 50; flow rate=0.5 mL/min; UV detection at λ =210 nm; *t_R*=20.5 min (minor), 29.6 min (major).

(*R*)-2-(3-羟基-3-(4-甲氧基苯基)丙基)异吲哚啉-1,3-二酮(**4c**): 转化率 100%, 98% *ee*, 白色固体. m.p. 77~78 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 10.1$ (*c* 0.17, CH₃OH); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.85~7.82 (m, 2H), 7.73~7.71 (m, 2H), 7.28~7.25 (m, 2H), 6.82 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 4.64 (t, *J*=6.6 Hz, 1H), 3.88 (t, *J*=6.6 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.73 (s, 1H), 2.11~2.06 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 169.0, 159.1, 136.0, 134.2, 132.2, 127.2, 123.5, 114.0, 71.2, 55.4, 37.6, 35.2; HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₁₇NNaO₄[M+Na]⁺ 334.1055, found 334.1050; *ee* 值测定条件: Chiralcel IC-3 column; *V*(hexane) : *V*(isopropanol)=50 : 50; flow rate=0.5 mL/min; UV detection at λ =210 nm; *t_R*=26.5 min (minor), 37.1 min (major).

(*R*)-2-(3-羟基-3-(4-氟苯基)丙基)异吲哚啉-1,3-二酮(**4d**)^[12]: 转化率 100%, 90% *ee*, 白色固体. m.p. 102~103 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 4.05$ (*c* 0.44, CH₃OH); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.86~7.82 (m, 2H), 7.75~7.71 (m, 2H), 7.33~7.29 (m, 2H), 7.00~6.95 (m, 2H), 4.66 (dd, *J*=8.2, 5.2 Hz, 1H), 3.90 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.92 (s, 1H), 2.11~1.99 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 169.0, 134.4, 132.2, 127.6, 127.5, 123.6, 115.6, 115.4,

70.7, 38.0, 35.0; HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₁₄FNNaO₃[M+Na]⁺ 322.0855, found 322.0859; *ee* 值测定条件: Chiralcel IC-3 column; *V*(hexane) : *V*(isopropanol)=50 : 50; flow rate=0.5 mL/min; UV detection at λ =210 nm; *t_R*=14.0 min (minor), 17.8 min (major).

(*R*)-2-(3-羟基-3-(4-氯苯基)丙基)异吲哚啉-1,3-二酮(**4e**): 转化率 100%, 85% *ee*, 白色固体. m.p. 107~108 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 0.82$ (*c* 0.24, CH₃OH); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.87~7.82 (m, 2H), 7.75~7.71 (m, 2H), 7.36~7.20 (m, 4H), 4.68~4.64 (m, 1H), 3.92~3.89 (m, 2H), 2.99 (s, 1H), 2.08~1.99 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 169.1, 142.3, 134.4, 133.3, 132.1, 128.8, 127.3, 123.6, 70.6, 37.9, 34.9; HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₁₄ClNNaO₃[M+Na]⁺ 338.0560, found 338.0562; *ee* 值测定条件: Chiralcel IC-3 column; *V*(hexane) : *V*(isopropanol)=50 : 50; flow rate=0.5 mL/min; UV detection at λ =210 nm; *t_R*=13.9 min (minor), 17.0 min (major).

(*R*)-2-(3-羟基-3-(4-溴苯基)丙基)异吲哚啉-1,3-二酮(**4f**): 转化率 100%, 80% *ee*, 黄色固体. m.p. 103~104 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 1.40$ (*c* 0.74, CH₃OH); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.86~7.81 (m, 2H), 7.75~7.71 (m, 2H), 7.42~7.39 (m, 2H), 7.23~7.20 (m, 2H), 4.64 (dd, *J*=8.6, 4.4 Hz, 1H), 3.91~3.88 (m, 2H), 3.09 (s, 1H), 2.10~1.98 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 169.0, 142.8, 134.4, 132.1, 131.7, 127.6, 123.6, 121.4, 70.7, 37.8, 34.9; HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₁₄BrNNaO₃[M+Na]⁺ 382.0055, found 382.0056; *ee* 值测定条件: Chiralcel IC-3 column; *V*(hexane) : *V*(isopropanol)=50 : 50; flow rate=0.5 mL/min; UV detection at λ =210 nm; *t_R*=14.4 min (minor), 17.3 min (major).

(*R*)-2-(3-(4-叔丁基苯基)-3-羟基丙基)异吲哚啉-1,3-二酮(**4g**): 转化率 100%, 96% *ee*, 白色固体. m.p. 79~80 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 5.95$ (*c* 0.77, CH₃OH); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.84~7.82 (m, 2H), 7.73~7.70 (m, 2H), 7.32~7.26 (m, 4H), 4.70~4.65 (m, 1H), 3.91 (t, *J*=6.6 Hz, 2H), 2.68 (d, *J*=4.2 Hz, 1H), 2.14~2.09 (m, 2H), 1.26 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 169.0, 150.7, 140.7, 134.2, 132.2, 125.7, 125.6, 123.5, 71.4, 37.4, 35.2, 34.7, 31.5; HRMS (ESI) calcd for C₂₁H₂₃NNaO₃[M+Na]⁺ 360.1576, found 360.1587; *ee* 值测定条件: Chiralcel IC-3 column; *V*(hexane) : *V*(isopropanol)=50 : 50; flow rate=0.5 mL/min; UV detection at λ =210 nm; *t_R*=18.8 min (minor), 26.4 min (major).

(*R*)-2-(3-(2,4-二甲基苯基)-3-羟基丙基)异吲哚啉-

1,3-二酮(**4h**): 转化率 100%, 98% *ee*, 白色固体. m.p. 92~93 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 33.3$ (*c* 0.17, CH₃OH); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.86~7.84 (m, 2H), 7.73~7.71 (m, 2H), 7.35 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.00 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.87 (dd, *J*=8.6, 4.4 Hz, 1H), 3.95~3.91 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.05~2.01 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 169.0, 139.0, 137.1, 134.3, 134.2, 132.2, 131.4, 127.2, 125.2, 123.5, 68.2, 36.6, 35.5, 21.2, 19.1; HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₁₉NNaO₃ [M+Na]⁺ 332.1263, found 332.1264; *ee* 值测定条件: Chiralcel IC-3 column; *V*(hexane) : *V*(isopropanol) = 50 : 50; flow rate=0.5 mL/min; UV detection at λ =210 nm; *t_R*=17.9 min (minor), 26.5 min (major).

(*R*)-2-(3-(2,4-二甲氧基苯基)-3-羟基丙基)异吲哚啉-1,3-二酮(**4i**): 转化率 100%, 97% *ee*, 白色固体. m.p. 73~74 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 4.76$ (*c* 0.29, CH₃OH); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.85~7.81 (m, 2H), 7.73~7.68 (m, 2H), 7.26 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.45~6.38 (m, 2H), 4.86 (dd, *J*=8.8, 4.4 Hz, 1H), 3.87 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.20~2.06 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 168.8, 160.3, 157.5, 134.1, 132.4, 127.5, 124.4, 123.4, 104.2, 98.8, 67.9, 55.5, 55.4, 35.9, 35.7; HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₁₉NNaO₅ [M+Na]⁺ 364.1161, found 364.1164; *ee* 值测定条件: Chiralcel IC-3 column; *V*(hexane) : *V*(isopropanol) = 50 : 50; flow rate = 0.5 mL/min; UV detection at λ =210 nm; *t_R* = 30.0 min (minor), 39.7 min (major).

(*R*)-2-(3-(联苯-4-基)-3-羟基丙基)异吲哚啉-1,3-二酮(**4j**): 转化率 100%, 90% *ee*, 白色固体. m.p. 88~89 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 1.33$ (*c* 0.15, CH₃OH); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.86~7.84 (m, 2H), 7.72~7.70 (m, 2H), 7.54~7.51 (m, 4H), 7.44~7.40 (m, 4H), 7.35~7.31 (m, 1H), 4.76~4.72 (m, 1H), 3.94 (t, *J*=6.2 Hz, 2H), 2.87 (d, *J*=4.2 Hz, 1H), 2.22~2.11 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 168.7, 142.6, 140.6, 140.2, 133.9, 131.9, 128.6, 127.1, 127.0, 126.9, 126.1, 123.2, 71.0, 37.3, 34.8; HRMS (ESI) calcd for C₂₃H₁₉NNaO₃ [M+Na]⁺ 380.1263, found 380.1255; *ee* 值测定条件: Chiralcel IC-3 column; *V*(hexane) : *V*(isopropanol) = 50 : 50; flow rate = 0.5 mL/min; UV detection at λ =210 nm; *t_R* = 22.5 min (minor), 28.4 min (major).

(*R*)-2-(3-(呋喃-4-基)-3-羟基丙基)异吲哚啉-1,3-二酮(**4k**): 转化率 100%, 90% *ee*, 白色固体, m.p. 93~94 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 1.20$ (*c* 0.18, CH₃OH); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.87~7.82 (m, 2H), 7.74~7.70 (m, 2H), 7.30

(dd, *J*=1.6, 1.0 Hz, 1H), 6.26~6.24 (m, 2H), 4.71 (s, 1H), 3.92 (t, *J*=6.8 Hz, 2H), 2.97 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 2.27~2.16 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 168.6, 155.6, 141.9, 133.9, 131.8, 123.2, 110.0, 105.9, 64.8, 34.3, 33.9; HRMS (ESI) calcd for [C₁₅H₁₃NNaO₄ [M+Na]⁺ 294.0742, found 294.0733; *ee* 值测定条件: Chiralcel IC-3 column; *V*(hexane) : *V*(isopropanol)=50 : 50; flow rate=0.5 mL/min; UV detection at λ =210 nm; *t_R*=23.7 min (minor), 36.7 min (major).

3.2.3 (*R*)-3-氨基-1-苯基丙醇(**5**)

向甲醇(5 mL)中加入 **4a** (51.3 mg, 0.18 mmol)和无水肼(11.7 μ L, 9.74 mmol), 体系在回流条件下搅拌 3 h. 降温到 0 °C, 向其中加入适量浓盐酸(36.5%)调节体系 pH 2~3. 所得到的混合体系在回流条件下继续搅拌 3 h. 过滤, 液相体系以 50% NaOH 溶液调节 pH 9. 水相以 CH₂Cl₂ (5 mL $\times$ 3)萃取, 合并的有机相以无水 Na₂SO₄ 干燥. 过滤后的滤液蒸除溶剂得无色油状液 **5**^[2a] (22.9 mg, 83%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.39~7.32 (m, 4H), 7.26~7.22 (m, 1H), 4.96 (dd, *J*=8.6, 3.2 Hz, 1H), 3.13~3.07 (m, 2H), 2.99~2.93 (m, 2H), 1.87~1.84 (m, 1H), 1.80~1.73 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 145.7, 128.4, 127.1, 125.9, 73.4, 41.4, 39.7; HRMS (ESI) calcd for C₉H₁₄NO [M+H]⁺ 152.1075, found 152.1087.

致谢 感谢上海交通大学分析测试中心的支持. 同时还要感谢日本化学工业株式会社 Tsuneo Imamoto 教授和 Masashi Sugiya 博士对本工作的有益讨论.

辅助材料(Supporting Information) 不对称催化反应底物的合成及产物的 NMR 和 HPLC 图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] For selected papers, see:
 - (a) Kelwala, S.; Stanley M.; Gershon, S. *J. Clin. Psychiatry* **1983**, *44*, 1.
 - (b) Feighner, J. P. *J. Clin. Psychiatry* **1983**, *44*, 49.
 - (c) Montgomery, S. A. *J. Clin. Psychiatry* **1985**, *46*, 3.
 - (d) Rickels, K.; Smith, W. T.; Glaudin, V.; Amsterdam, J. B.; Weise, C.; Settle, G. P. *J. Clin. Psychiatry* **1985**, *46*, 38.
 - (e) Romeo, E.; Strohle, A.; Spalletta, G.; di Michele, F.; Hermann, B.; Holsboer, F.; Pasini, A.; Rupprecht, R. *Am. J. Psychiatry* **1998**, *155*, 910.
 - (f) Kim, S. S. *Ann. Pharmacother.* **2003**, *37*, 890.
 - (g) Mowla, A.; Mosavinasab, M.; Pani, A. *J. Clin. Psychopharmacol.* **2007**, *27*, 67.
 - (h) Dharmshaktu, P.; Tayal, V.; Kalra, B. S. *J. Clin. Pharmacol.* **2012**, *52*, 6.
- [2] (a) Guarna, A.; Menchi, G.; Berti, G.; Cini, N.; Bottoncetti, A.; Raspanti, S.; Politib, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 3197.

- (b) Pupi, A.; Velingkar, V. S.; Dandekar, V. D. *Chin. J. Chem.* **2011**, *29*, 504.
- (c) Chae, E.; Yi, H.; Choi, Y.; Cho, H.; Lee, K.; Moon, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 2434.
- (d) Spankuch, B.; Keppner, S.; Lange, L.; Rodrigues, T.; Zettl, H.; Koch, C. P.; Reutlinger, M.; Hartenfeller, M.; Schneider, P.; Schneider, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 4676.
- [3] (a) Han, M.-L.; Hub, X.-P.; Huang, J.-D.; Chen, L.-G.; Zheng, Z. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 222.
- (b) Li, X.; Zhang, P.; Duan, K.; Wang, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 19.
- (c) Bera, P. K.; Ghosh, D.; Abdi, S. H. R.; Khan, N. H. *J. Mol. Catal. Chem.* **2012**, *361*~362, 36.
- (d) Xie, J.; Zhou, Q. *Acta Chim. Sinica* **2012**, *70*, 1427.
- (e) Kumari, P.; Bera, P. K.; Khan, N. H.; Kureshy, R. I.; Abdi, S. H. R.; Bajaj, H. C. *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 563.
- [4] For selected papers, see:
- (a) Gao Y.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4081.
- (b) Kitamura, M.; Ohkuma, T.; Inoue, S.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S.; Ohta, T.; Takaya, H.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 629.
- (c) Takeda, H.; Tachinami, T.; Aburatani, M.; Takahashi, H.; Morimoto, T.; Achiwa, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 363.
- (d) Sakuraba, S.; Achiwa, K. *Synlett* **1991**, 689.
- (e) Takeda, H.; Hosokawa, S.; Aburatani, M.; Achiwa, K. *Synlett* **1991**, 193.
- (f) Sakuraba, S.; Nakajima, N.; Achiwa, K. *Synlett* **1992**, 829.
- (g) Sakuraba, S.; Nakajima, N.; Achiwa, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1457.
- (h) Sakuraba, S.; Achiwa, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 748.
- (i) Ohkuma, T.; Koizumi, M.; Yoshida, M.; Noyori, R. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1749.
- (j) Ohkuma, T.; Ishii, D.; Takeno, H.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6510.
- (k) Ohkuma, T.; Koizumi, M.; Muniz, K.; Hilt, G.; Kabuto, C.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6508.
- (l) Kamal, A.; Khanna G. B. R.; Ramu, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2039.
- (m) Kakei, H.; Nemoto, T.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 317.
- (n) Liu, D.; Gao, W.; Wang, C.; Zhang, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1687.
- (o) Jing, Q.; Zhang, X.; Sun, J.; Ding, K. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1193.
- (p) Zhu, Q.; Shi, D.; Xia, C.; Huang, H. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7760.
- (q) Huang, H.; Zhu, Q.; Shi, D.; Xia, C. *CN 102000606*, **2011** [*Abstr. Chem.* **2011**, *154*, 502603].
- (g) Geng, H.; Zhang, X.; Chang, M.; Zhou, L.; Wu, W.; Zhang, X. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3039.
- [5] (a) Pàmies, O.; Bäckvall, J.-E. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 947.
- (b) Watanabe, M.; Murata, K.; Ikariya, T. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1712.
- (c) Kamal, A.; Khanna, G. B. R.; Ramu, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2039.
- (d) Pandey, R. K.; Fernandes, R. A.; Kumar, P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4425.
- (e) Kumar, P.; Upadhyay R. K.; Pandey, R. K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3955.
- (f) Li, Y.; Li, Z.; Li, F.; Wang, Q.; Tao, F. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2513.
- [6] (a) Lowe III, J. A.; Drozd, S. E.; Fisher, K.; Strick, C.; Lebel, L.; Schmidt, C.; Hiller D.; Zandi, K. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1291.
- (b) Kamal, A.; Malik, M. S.; Shaik, A. A.; Azeza, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1078.
- [7] (a) Wang, G.; Liu, X.; Zhao, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1873.
- (b) Viswambharan, B.; Okimura, T.; Suzuki, S.; Okamoto, S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6678.
- [8] Ghorai, M. K.; Das, K.; Shukla, D. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5859.
- [9] For reviews, see:
- (a) Li, Y.; Zheng, Y.; Tian, F.; Zhang, Y.-J.; Zhang, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, *29*, 1487.
- (b) Zhang, W.; Liu, D. In *Chiral Ferrocenes in Asymmetric Catalysis: Synthesis and Applications*, Vol. 14, Eds.: Dai, L.-X.; Hou, X.-L., VCH, Weinheim, Germany, **2010**, p. 175.
- (c) Butt, N. A.; Liu, D.; Zhang, W. *Synlett* **2014**, *25*, 615.
- (d) Zhang, W.; Adachi, Y.; Hirao T.; Ikeda, I. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 451.
- (e) Zhang, W.; Hirao, T.; Ikeda, I. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4545.
- (f) Zhang, W.; Kida, T.; Nakatsuji, Y.; Ikeda, I. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7995.
- (g) Zhang, W.; Yoneda, Y.-I.; Kida, T.; Nakatsuji, Y.; Ikeda, I. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3371.
- (h) Zhang, W.; Yoneda, Y.-I.; Kida, T.; Nakatsuji, Y.; Ikeda, I. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *574*, 19.
- (i) Imai, Y.; Zhang, W.; Kida, T.; Nakatsuji, Y.; Ikeda, I. *Chem. Lett.* **1999**, 243.
- (j) Zhang, W.; Shimanuki, T.; Kida, T.; Nakatsuji, Y.; Ikeda, I. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6247.
- (k) Zhang, W.; Yoshinaga, H.; Imai, Y.; Kida, T.; Nakatsuji, Y.; Ikeda, I. *Synlett* **2000**, 1512.
- (l) Zhang, W.; Xie, F.; Yoshinaga, H.; Kida, T.; Nakatsuji, Y.; Ikeda, I. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9038.
- (m) Liu, D.; Xie, F.; Zhang, W. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 585.
- (n) Liu, D.; Xie, F.; Zhang, W. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7591.
- (o) Liu, D.; Xie, F.; Zhang, W. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6992.
- (p) Liu, D.; Xie, F.; Zhao, X.; Zhang, W. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3561.
- (q) Xie, F.; Liu, D.; Zhang, W. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1012.
- (r) Wang, Y.; Liu, D.; Meng, Q.; Zhang, W. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2510.
- (s) Zhao, X.; Liu, D.; Xie, F.; Zhang, W. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 512.
- (t) Zhao, X.; Liu, D.; Xie, F.; Liu, Y.; Zhang, W. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1871.
- (u) Zhao, X.; Liu, D.; Guo, H.; Liu, Y.; Zhang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19354.
- (v) Guo, H.; Liu, D.; Butt, N.; Liu, Y.; Zhang, W. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3295.
- (w) Wang, J.; Liu, D.; Liu, Y.; Zhang, W. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 3855.
- (x) Huo, X.; Quan, M.; Yang, G.; Zhao, X.; Liu, D.; Liu, Y.; Zhang, W. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1570.
- [10] Guarna, A.; Menchi, G.; Berti, G.; Cini, N.; Bottoncetti, A.; Raspanti, S.; Politi, A.; Pupi, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 3197.
- [11] Haruhisa, S.; Takeshi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1965**, *38*, 1293.
- [12] Guarna, A.; Pupi, A.; Berti, G.; Bottoncetti, A.; Menchi, G. *EP 972764*, **2000** [*Abstr. Chem.* **2000**, *132*, 93206].

(Qin, X.)