1,3-氨基醇的合成研究进展

王伟 胡焱 林睿祺 吴恒 童启
汪连生 肖祖峰* 朱磊*

(湖北工程学院化学与材料科学学院 湖北孝感 432000)

摘要 具有光学活性的 1,3-氨基醇既是有机化学中重要的合成砌块,也是众多生物活性分子的核心结构,因此不对称合成 1,3-氨基醇一直是合成领域的一个热点。从 aldol 缩合或 azo-aldol 缩合合成,过渡金属催化 C—H 键活化、氨化合成,氮杂环的开环-加成合成, [3+2] 偶极环加成反应等方面综述了近年来所发展的 1,3-氨基醇的合成方法及进展。

关键词 1,3-氨基醇; 不对称合成; 催化剂

Progress on the Synthesis of 1,3-Amino Alcohol

Wang, Wei Hu, Yi Lin, Ruiqi Wu, Heng Tong, Qi
Wang, Liansheng Xiao, Zufeng* Zhu, Lei*

(School of Chemistry and Material Science, Hubei Engineering University, Xiaogan, Hubei 432000)

Abstract Optically pure 1,3-amino alcohol is not only the important synthon in organic synthesis, but also the core structure of numerous bioactive molecule. As a result, the formation of 1,3-amino alcohols occupies a hot research topic in asymmetric synthesis. This review summarizes several types of frequently-used methods and progress on synthesizing 1,3-amino alcohols: aldol or azo-aldol condensation synthesis, transition metal catalyzed C—H activation and amination synthesis, ring-opening and addition of azocyclic compounds, and [3+2] dipolar-cycloaddition reaction *etc.*

Keywords 1,3-amino alcohol; asymmetric synthesis; catalyst

1,3-氨基醇骨架结构的机化合物广泛存在于天然产物及生物活性分子结构中^[1](Scheme 1), 该类化合物是医药化学中的有效中间体, 为医药开发提供了大量研究素材。同时, 1,3-氨基醇的两个杂原子(N, O)具有较高的灵活性, 可以用一个或者两个杂原子与路易斯酸、过渡金属或者非手性的底物成键连接, 在不对称合成中有着广泛的应用^[2], 如羰基的不对称还原和加成、不对称 Diels-Alder 环加成反应、不对称 1,3-偶极环加成反应、Heck 反应等。因此如何简洁高效地合成 1,3-氨基醇是有机化学研究的重要内容之一。

目前 1,3-氨基醇的有效合成方法可以分为以下几类: (1)由 aldol 缩合或 azo-aldol 缩合反应进行合成; (2)由过渡金属催化 C—H 键活化、氨化反应进行合成;

(3)利用氮杂环的开环-加成反应进行合成; (4)利用[3+2]偶极环加成合成及其他方法(Scheme 2)。

上述各合成方法中, β -氨基醛/酮/酯、异噁唑烷、1,3-噁嗪烷/酮等化合物可分别通过简单的加成/还原^[3]或水解^[4]等方法制备 1,3-氨基醇, 因此本文将上述化合物的合成均归于 1,3-氨基醇的合成。本文将分别介绍各类方法的底物适用范围, 并将部分方法在生物活性分子合成中的应用进行综述。

1 1,3-氨基醇类化合物的不对称合成

1.1 aldol 缩合或 azo-aldol 缩合反应

Aldol 缩合或 azo-aldol 缩合反应在过去几十年取得了长足进展, 通过底物手性诱导或手性有机小分子催化

* Corresponding authors. E-mail: lei.zhu@hbeu.edu.cn; chemhbeu@163.com

Received November 6, 2019; revised December 11, 2019; published online January 21, 2020.

Project supported by the Hubei Provincial Education Department Young and Middle-aged Talents Project (No. Q20172705), the National Natural Science Foundation of China (No. 21774029), and the Hubei University Excellent Young and Middle-aged Science and Technology Innovation Team Project (No. T201816).

湖北省教育厅中青年人才(No. Q20172705)、国家自然科学基金(No. 21774029)、湖北省高等学校优秀中青年科技创新团队计划(No. T201816)资助项目。

图式 1 几种含 1,3-氨基醇结构的生物活性分子

Scheme 1 Several bioactive molecules based on 1,3-amino alcohol

图式 2 1,3-氨基醇类化合物的合成

Scheme 2 Synthesis of 1,3-amino alcohol

则可方便地制备一系列手性 1,3-氨基醇化合物及其衍生物。其中,常用的手性诱导基团有 Enders 手性肼、Ellman 手性叔丁基亚磺酰胺等,通过取代、加成等反应可以诱导生成预期手性的产物;常用的手性有机小分子催化剂通常基于脯氨酸、喹宁、咪唑啉酮、联苯酚、硫脲等,由于其不含过渡金属、容易制备和修饰、价格相对低廉、反应条件温和、稳定性好及对环境友好等优点,受到众多科学家的青睐,下面将分别介绍各方法。

1.1.1 手性辅基诱导制备手性 1,3-氨基醇类化合物

2000 年, Loh 课题组^[5]研究了无溶剂条件下,用 InCl_3 催化烯醇硅醚与手性 α -羰基羧酸酯的亲核加成反应,得到 α -位羰基加成产物,反应底物中的其它官能团得以保留。研究表明,由于底物的手性诱导,反应可以得到 *de* 值较高的酯 α -位羰基加成产物。研究还发现,相对于位阻更小的苯基, 1-萘基位阻更大更有利于烯醇硅醚加成得 *R* 型产物(Scheme 3)。

2002 年, Ellman 课题组^[6]首次报道了将手性叔丁基亚磺酰胺用于诱导不对称加成。在 Lewis 酸作用下,手

图式 3 InCl_3 催化烯醇硅醚与 α -羰基酯的亲核加成反应Scheme 3 InCl_3 catalyzed addition of enol ether and α -carbonyl ester

性亚磺酰胺与醛/酮加成制得亚磺酰胺,一方面在强碱作用下失去 α 氢,可作为亲核试剂进攻亲电试剂,另一方面亚磺酰胺可以接受亲核试剂的进攻,两种方式都可以很好地诱导手性目标化合物的制备。

由手性叔丁基亚磺酰胺与甲基酮衍生的亚胺与醛 aldol 加成反应合成手性的 β -羟基亚磺酰胺, 经过水解即可得到 β -羟基酮并回收手性叔丁基亚磺酰胺。经不同还原剂的还原可以分别得到 *anti* 和 *syn* 式的产物, 如经过 catecholborane 还原主要得到 *syn*-1,3-氨基醇, 而经 LiBHEt₃ 还原以大于 99:1 的选择性得到 *anti*-1,3-氨基醇(表 1)。随后作者将其应用于生物活性分子(−)-8-Epihalosaline 和(−)-Halosaline 的全合成中(Scheme 4)。

表 1 手性叔丁基亚磺酰胺诱导的不对称加成反应

Table 1 Chiral *t*-butylsulfonamide induced asymmetric addition

R	Reductant	Major isomer	dr	Yield/%
Et	catecholborane	<i>syn</i>	95 : 5	94
	LiBHEt ₃	<i>anti</i>	>99 : 1	69
<i>i</i> -Bu	catecholborane	<i>syn</i>	96 : 4	84
	LiBHEt ₃	<i>anti</i>	>99 : 1	85
<i>t</i> -Bu	catecholborane	<i>syn</i>	96 : 4	89
	LiBHEt ₃	<i>anti</i>	>99 : 1	91
Ph	catecholborane	<i>syn</i>	96 : 4	84
	LiBHEt ₃	<i>anti</i>	>99 : 1	73

图式 4 (−)-8-Epihalosaline 和(−)-Halosaline 的不对称合成
Scheme 4 Asymmetric synthesis of (−)-8-epihalosaline and (−)-halosaline

经研究^[7]证实, 该方法在 10 g 及以上规模的合成反应中收率稳定、选择性好、纯度高。自此以后, 手性叔丁基亚磺酰胺^[8]广泛用于诱导不对称合成 β -取代醛/酮或胺。

2004 年, Enders 课题组^[9]利用手性肼与醛或酮缩合制得一系列的手性肼, 在 Lewis 酸 TiCl₄ 作用下与醛加成制得 β -羟基醛肼, 经 TBSCl 保护后再与烷基锂加成, 得到三手性中心的 3-羟基肼, 而肼极易还原制备 1,3-氨基醇。虽然该方法总体上收率偏低, 但选择性非常好(表 2)。

表 2 手性肼与醛的加成反应

Table 2 Addition of chiral hydrazine with aldehyde

PG =

R ¹	R ²	R ³	Yield/%	de/%	ee/%
Me	Ph	Me	45	96	96
Et	Ph	Me	71	83	96
Me	<i>i</i> -Pr	Me	50	96	96
Et	Ph	<i>n</i> -Bu	56	84	96
Et	Ph	Ph	39	78	96

1.1.2 手性脯氨酸及其衍生物催化制备手性 1,3-氨基醇类化合物

2000 年, List 课题组^[10]首次报道了利用有机小分子 *L*-脯氨酸催化的醛、酮与伯胺的三组分串联 Mannich 反应合成手性 β -氨基酮的反应, 经过简单还原即可方便地合成 1,3-氨基醇(表 3)。研究发现, 在 35 mol% *L*-脯氨酸催化下, 脂肪醛相较于芳醛, 反应的收率及 *ee* 值一般会更低。

2004 年 Córdova 课题组^[11]利用芳胺与脂肪醛、芳香醛反应速率不同及产物稳定性不同的特点, 以(*S*)-脯氨酸催化三组分(脂肪醛、芳胺、芳醛)Mannich 反应, 从而制备 β -氨基醛衍生物, 然后经 NaBH₄ 还原得 1,3-氨基醇(表 4)。研究表明, 当芳醛上有吸电子时有利于反应的进行, 同时产物的选择性高, 而供电子会导致产率、选择性都降低。

2005 年, Westermann 课题组^[12]在研究脯氨酸及其衍生物催化的酮与亚胺的 Mannich 加成反应构建 β -氨基酮的反应中, 发现大极性溶剂有利于提高反应的转化率与

表 3 *L*-脯氨酸催化醛、酮、芳胺三组分反应Table 3 *L*-Proline catalyzed reaction of aldehyde, ketone and aniline

R	Yield/%	ee/%
<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	50	94
<i>i</i> -Pr	56	70
<i>i</i> -Bu	90	93
<i>n</i> -Bu	74	73
2-Naphthyl	35	96
BnOCH ₂	82	75

表 4 *S*-脯氨酸催化脂肪醛、芳醛、芳胺三组分反应Table 4 *S*-Proline catalyzed reaction of aliphatic aldehyde, aromatic aldehyde and aniline

R	<i>T</i> /°C	Yield/%	<i>dr</i>	ee/%
<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	4	75	>19 : 1	99 ^a
<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	4	41	>19 : 1	99 ^b
Ph	4	62	4 : 1	75 ^a
Ph	0	66	>10 : 1	88 ^b
<i>p</i> -CNC ₆ H ₄	0	75	>10 : 1	98 ^a
<i>p</i> -CNC ₆ H ₄	-20	88	>10 : 1	99 ^b
<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	-20	88	>10 : 1	99 ^b
<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	-10	65	>10 : 1	99 ^b
<i>m</i> -BrC ₆ H ₄	-10	72	>10 : 1	99 ^b
<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	-10	50	>10 : 1	55 ^b
Furyl	-20	80	4 : 1	84 ^b
2-Pyridyl	-20	86	>10 : 1	>99 ^b
2-Pyridyl	-20	80	>10 : 1	>99 ^b
Cyclohexyl	-20	trace	N.d.	n.d. ^b
Isopropyl	-20	trace	N.d.	n.d. ^b
Et	-20	82	>10 : 1	94 ^b

^a (S)-Proline and arylamine were added at the same time. ^b Arylamine was added before (S)-Proline about 20~30 min.

及不对称选择性, 其中三氟乙醇效果最佳(表 5). 另外, 作者发现亚胺可以由醛与伯胺原位生成, 即可以实现脯氨酸催化的三组分反应. 值得注意的是, 该反应也可以通过微波辐射的方式进行.

与 Westermann 课题组的工作类似, Enders 课题组^[13]用相同(相似)的催化剂实现了醛、伯胺与酮的三组分反应(表 6). 以丙酮保护的甘油醛为原料则可方便地合成手性氨基糖. 结果表明, 虽然产率只有中等偏上, 但反应选择性比较好. 用三仲丁基硼氢化锂将产物 **32** 的羰

表 5 脯氨酸催化酮与亚胺的加成反应

Table 5 Proline catalyzed addition of ketone and imine

Catalyst	Conc./mol%	Solvent	Yield/%	<i>dr</i>	ee/%
<i>L</i> -proline	30	DMSO	37	91 : 9	82
	30	H ₂ O	34	93 : 7	34
	30	MeCN	52	93 : 7	80
	30	PhMe	52	92 : 8	42
	30	BMIMBF ₄	39	89 : 11	n.d.
	30	DMF	54	95 : 5	96
	30	TFE	72	97 : 3	99
	30	TFE/H ₂ O (<i>V</i> : <i>V</i> =95 : 5)	76	95 : 5	96
	20	TFE	68	96 : 4	99
	10	TFE	75	95 : 5	95
DMTC	5	TFE	70	93 : 7	91
	30	TFE	28	86 : 14	n.d.

基还原以 98% 的收率得到保护的氨基糖醇.

2007 年, Fustero 课题组^[14]也利用脯氨酸衍生物活化 α,β -不饱和醛, 通过分子内亲核性 N 对不饱和醛的 1,4-加成构建 β -氨基醛, 而后经过 NaBH₄ 还原醛基生成手性的 1,3-氨基醇(表 7). 不同的底物收率相差较大, 但对映选择性较好; 以格氏试剂为亲核试剂则可制得相应的手性二级醇. 基于该方法, 可以非常方便地用于合成哌啶类生物碱 (+)-Sedamine 和 (+)-Allosedamine (Scheme 5).

2010 年, Kumar 课题组^[15]采用两步一锅法制备相应的 1,3-氨基醇(Scheme 6). 作者以叔丁基二甲基硅基(TBS)保护的手性 γ -羟基酸为原料, 先经 DIBAL-H 还原为醛, 再经脯氨酸催化与偶氮二甲酸二叔丁酯(DBAD)加成得手性 2-氨基-4-羟基醛中间体, 最后经过 Horner-Wadsworth-Emmons (HWE)反应制备相应的 1,3-氨基醇. 研究发现, *D*-脯氨酸催化得到反式 1,3-氨基醇, 而 *L*-脯氨酸催化得到顺式 1,3-氨基醇. 经过雷尼镍催化加氢还原、TBAF 脱 TBS 制得相应的 1,3-氨基醇, 经三步总体收率为 67%, 反应具有较高的应用价值.

2010 年, Bäckvall 课题组^[16]基于 *L*-或 *D*-脯氨酸催化的酮与亚胺的手性 Mannich 加成反应, 将其进一步与 Ru 催化氢化、动态动力学拆分转化相结合, 可以非常高效地合成氨基、羟基均被保护的手性 1,3-氨基醇(Scheme 7). 结果表明, 该方法具有非常高的非对映选择性, ee 值均为 99%.

表 6 *L*-脯氨酸及其衍生物催化醛、酮、芳胺三组分反应
Table 6 *L*-Proline and derivative catalyzed reaction of aldehyde, ketone and aniline

R	Cat.	Yield/%	Solvent	H ₂ O/ equiv.	de/%	ee/%
CH(OCH ₃) ₂	26	91	DMF	4	>99	98
CH(OCH ₃) ₂	34	98	DMF	4	>99	93
CO ₂ Et	26	91	DMF	3	≥96	98
CO ₂ Et	34	94	DMF	—	≥96	95
CH ₂ OBn	26	94	NMP	3	60	82
CH ₂ OBn	34	77	MeCN	5	88	96
	26	57	DMF	—	80	≥98
	26	67	DMF	—	≥96	≥96
	26	63	DMF	—	≥96	≥96

通过对手性脯氨酸催化原理的深入研究, 人们开发了一系列类似的小分子催化剂, 如手性咪唑啉酮、手性硫脲等。

1.1.3 手性咪唑啉酮催化制备手性 1,3-氨基醇类化合物

2006 年, MacMillan 课题组^[17]报道了以手性咪唑啉酮为催化剂, 实现羟胺衍生物对 α,β -不饱和醛的对映选择性 1,4-加成反应。研究发现, 在催化剂 **46** 的作用下, 以中等的收率得到目标化合物(表 8)。虽然 N 上的保护基对收率的影响没有明显规律, 但都以非常高的对映选

表 7 脯氨酸衍生物催化分子内胺对 α,β -不饱和醛 1,4-加成反应

Table 7 Proline derivative catalyzed intramolecular 1,4-addition of amine and α,β -unsaturated aldehyde

Product	Yield/%	ee/%
	71	93
	61	99
	63	94
	60	94
	80	90
	31	96
	43	91
	50	85
	74	93
	80	90

图式5 (+)-Sedamine 和(+)-Allosedamine 的不对称合成
Scheme 5 Asymmetric synthesis of (+)-sedamine and (+)-allosedamine

择性合成 β -氨基醛, 将羰基还原即可制得 1,3-氨基醇。

研究还发现, 生成的 β -氨基醛经 HWE 反应、分子内 1,4-加成及 SmI_2 还原, 可以高收率地衍生出 β -羟基- δ -氨基羧酸(Scheme 8)。

1.1.4 手性硫脲及其衍生物催化制备手性 1,3-氨基醇类化合物

2002 年, Jacobsen 课题组^[18]利用手性硫脲 **49** 作为催化剂, 以酯衍生烯醇硅醚与 *N*-Boc 亚胺为原料, 先经过加成反应, 然后经三氟乙酸脱除 TBS 基团来构建 β -氨基酯衍生物(表 9)。研究表明, 该反应普遍有较高的收率与较高的 *ee* 值。

图式6 脯氨酸催化 4-羟基醛与偶氮酯的加成反应
Scheme 6 Proline catalyzed addition of 4-hydroxylaldehyde and DBAD

图式7 手性脯氨酸催化酮与亚胺的加成反应
Scheme 7 Chiral proline catalyzed addition of ketone and imine

表 8 手性咪唑啉酮催化胺与 α,β -不饱和醛的 1,4-加成Table 8 Chiral imidazolidinone catalyzed 1,4-addition of amine and α,β -unsaturated aldehyde

R	PG	Yield/%	ee/%
Me	Cbz	92	92
<i>n</i> -Pr	Cbz	95	95
<i>n</i> -Pr	Fmoc	89	89
<i>n</i> -Pr	Boc	92	92
PhC ₂ H ₄	Cbz	69	90
BnOCH ₂	Cbc	70	96
CO ₂ Me	Boc	78	97
<i>n</i> -Pr	Boc	85	92
	Cbz	87	96
	Boc	85	87

图式 8 β -羟基- δ -氨基酸的合成Scheme 8 Synthesis of β -hydroxyl- δ -amino acid

2017 年, Alemán 课题组^[19]利用手性硫脲-喹宁催化烯醇硅醚与亚胺的氮杂 Baylis-Hillman 反应合成 2-氨基醛(表 10)。该反应条件温和, 具有非常高的对映选择性。研究发现, 芳醛亚胺产率较高, 而脂肪醛亚胺收率偏低。此外, Ar² 基团为苯并噻唑或苯并噻唑时有利于反应的进行, 但 Ar² 为 Ts 时对映选择性只有 50%, 该反应得到的产物可以非常方便地进行转化。

1.1.5 路易斯酸催化制备手性 1,3-氨基醇类化合物

除了手性有机小分子, 路易斯酸类催化剂也常常用于催化 1,3-氨基醇类化合物的合成。

2004 年, Hoveyda 课题组^[20]报道了醋酸银与手性膦配体催化的烯醇硅醚与亚胺的 Mannich 加成反应(表 11)。研究表明, 该反应催化效率较高, 催化剂用量为(1~5)

表 9 手性硫脲催化 *N*-Boc 亚胺与烯醇硅醚的加成反应Table 9 Chiral thiourea catalyzed addition of *N*-Boc imine and silyl enol ether

R	Yield/%	ee/%
Ph	95	97
1-Naphthyl	93	87
2-Furyl	84	91
2-Pyridyl	99	98
<i>o</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	88	91
<i>m</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	98	94
<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	91	86
<i>p</i> -FC ₆ H ₄	88	93
<i>m</i> -BrC ₆ H ₄	96	92
<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	93	94
2-Naphthyl	88	96
2-Thienyl	95	92
3-Quinoliny	99	96
3-Pyridyl	99	98

mol%, 并且反应条件非常温和, 不需要无水无氧条件, 室温下即可进行。同时, 该反应选择性普遍较好, 其中富电子芳醛亚胺产率相对较低, 而缺电子芳醛亚胺产率则相对较高。该催化体系也可以应用于醛、芳胺与烯醇硅醚三组分串联反应, 实现手性 β -氨基酮的构建, 其产率和选择性并未受到显著影响。作者将其应用到天然产物(-)-Sedamine 的对映选择性全合成中, 经过加成、分子内成酰胺及羰基还原, 目标化合物的总产率可达 40% (Scheme 9)。

图式 9 (-)-Sedamine 的不对称合成

Scheme 9 Asymmetric synthesis of (-)-sedamine

表 10 手性硫脲-喹宁催化 α,β -不饱和烯醇硅醚与亚胺的氮杂 BH 反应

Table 10 Chiral thiourea-quinine catalyzed Baylis-Hillman addition of α,β -unsaturated silyl enol ether and imine

Ar ¹	Ar ²	Yield/%	ee/%
Ph		84	>99
4-MeC ₆ H ₄		87	>99
4-MeOC ₆ H ₄		80	>99
4-CF ₃ C ₆ H ₄		75	>99
2-Thienyl		78	99
2-Furyl		82	95
4-BrC ₆ H ₄		86	>99
2-MeC ₆ H ₄		81	99
1-Naphthyl		83	93
Styryl		75	93
Cy		62	86
		73	87
		80	>99
Ph		83	>99
		85	>99
Ph	Ts	90	50

2004 年, Shibasaki 课题组^[21]以 Et₂Zn 与 (*S,S*)-linked-BINOL 生成的路易斯酸联萘酚锌试剂作为催化剂, 以 α -羟基酮与亚胺为原料, 通过非对映选择性 Mannich 加成反应来合成 1,3-氨基醇类化合物(表 12)。研究表明, 该体系的普适性好, 产物的对映选择性非常高, *ee* 值高达 99%。在 1~5 mol% 的催化剂用量下绝大部分底物都可以实现非常高的转化率, 只有个别底物转化率小于 90%。而通过改变亚胺 *N* 上的取代基和反应温度可以选择性生成 *anti* 和 *syn* 产物: 当 PG 为二苯膦氧基[P(O)Ph₂]时, 主要产物为 *anti* 型; 而 PG 为叔丁氧羰基(Boc)时, 主要产物为 *syn* 型。

2018 年, Trost 课题组^[22]采用手性锌催化二取代乙醛与亚胺加成反应来构建 2-氨基醛化合物(Scheme 10), 该反应可以方便地构建手性季碳。研究表明, 乙醛上的

表 11 银(I)/手性膦配体催化亚胺与烯醇硅醚的加成反应

Table 11 Ag^I/chiral phosphine catalyzed addition of imine and silyl enol ether

R	R ¹	Yield/%	ee/%
Ph	Ph	54	94
Ph	Me	65	92
<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Ph	61	96
<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Me	71	90
<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	Me	91	92
<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	Ph	88	92
<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	Me	79	90
<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	Ph	84	96
<i>m</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	Me	96	86
<i>m</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	Ph	97	86
2-Naphthyl	Me	94	92
2-Naphthyl	Ph	88	98
<i>o</i> -BrC ₆ H ₄	Me	46	76
<i>o</i> -BrC ₆ H ₄	Ph	70	80
2-Furyl	Me	78	90
2-Furyl	Ph	84	86

表 12 Zn(II)/联萘酚催化 α -羟基芳乙酮与亚胺的加成反应

Table 12 Zn^{II}/binaphthol catalyzed addition of α -hydroxyacetophenone

PG	R	Product	Yield/%	dr (anti/syn)	ee/%
	4-MeC ₆ H ₄	<i>anti</i>	98	96/4	98
	Ph	<i>anti</i>	98	96/4	99
P(O)Ph ₂	4-MeOC ₆ H ₄	<i>anti</i>	97	95/5	99
	1-Naphthyl	<i>anti</i>	97	98/2	>99.5
	2-Furyl	<i>anti</i>	98	76/24	>99.5
	Ph	<i>syn</i>	94	88/12	99
	4-MeOC ₆ H ₄	<i>syn</i>	>99	85/15	99
Boc	1-Naphthyl	<i>syn</i>	85	95/5	99
	2-Furyl	<i>syn</i>	>99	82/18	>99.5
	2-Thienyl	<i>syn</i>	>99	86/14	99

两个取代基位阻大的会严重影响反应的产率和选择性. 该催化剂还可用于后续催化亲核试剂(如甲基酮)对醛的加成, 选择性非常好, *dr* 值普遍大于 10 : 1.

1.2 过渡金属催化 C—H 键活化、氨化反应

自上世纪六七十年代以来, 过渡金属催化在有机合成反应方面一直倍受有机化学家的关注. 通过过渡金属催化的 C—H 活化、氨化是另一类构造 1,3-氨基醇非常重要的合成手段, 也是近些年研究的热点.

1.2.1 铈催化 1,3-氨基醇类化合物的合成

2001 年, Bois 课题组^[23]报道了一例以氨基磺酸酯为原料, 醋酸铈 $[\text{Rh}_2(\text{OAc})_4]$ 为催化剂、醋酸碘苯 $[\text{PhI}(\text{OAc})_2]$ 为氧化剂的分子内 γ -C—H 活化反应, 从而实现 1,3-氨基醇的合成方法(Scheme 11). 该反应产率中等

偏上, 产物以顺式为主, 选择性大于 8 : 1. 基于此方法, 经 CBzCl 保护、 $\text{NaOCl}/\text{NaClO}_2$ 氧化可以方便地制备手性 β -氨基酸. 随后作者采用分步氧化、烯丙基硅醚加成^[24]的方式提高了反应的非对映选择性. 2017 年, Schoemaker 课题组^[25]采用类似的策略, 即分步氧化、格氏试剂加成的方式制得叔碳氨基醇, 以顺式产物为主, 但反应的选择性得到显著提高, 其非对映选择性大于 19 : 1.

2008 年, Bois 课题组^[26]通过修饰 Rh 所接的配体实现了苄位、烯丙位不对称 C—H 活化、氨化(Scheme 12). 在苄位氨化反应中, 富电子底物活性较高, 选择性也相对更好, 而缺电子底物产率降低较显著; 在烯丙位不对称 C—H 氨化反应中存在副产物 N 杂环丙烷的生成, 采用 *S*-nap 配体可以大大减少该副产物的生成, 但总体上产率浮动较大, 但 *ee* 值中等偏上(表 13).

2016 年, Breit 课题组^[27]采用 $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ 催化联烯分子内氨化制备噁嗪酮(表 14). 通过调节添加剂可以调节产物的顺/反结构: $\text{PhMe}_2\text{CCO}_2\text{H}$ 利于反式产物的生成, 而 LiCl/PPTS 有利于顺式产物的生成. 研究发现, R

图式 10 手性锌催化醛与亚胺的加成反应

Scheme 10 Chiral Zn(II) catalyzed addition of aldehyde and imine

图式 11 铑催化氨基磺酸酯分子内 C—H 活化、氮化反应
Scheme 11 $\text{Rh}(\text{OAc})_2$ catalyzed intramolecular C—H activation and amination of sulfamate

图式 12 铑催化氨基磺酸酯分子内苄基 C—H 活化、氮化反应
Scheme 12 $\text{Rh}_2(\text{S-nap})_4$ catalyzed intramolecular benzyl C—H activation and amination of sulfamate

表 13 铑催化氨基磺酸酯分子内烯丙位 C—H 活化、氮化反应
Table 13 $\text{Rh}_2(\text{S-nap})_4$ catalyzed intramolecular allylic C—H activation and amination of sulfamate

R	Catalyst	Ratio 68/70	Yield/%	ee/%
Ph	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$	1 : 20		
	$\text{Rh}_2(\text{PTPI})_4$	1 : 3		
	$\text{Rh}_2(\text{S-nap})_4$	2 : 1	48	12
H	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$	1 : 1		
	$\text{Rh}_2(\text{S-nap})_4$	>20 : 1	43	13
Me	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$	2 : 1		
	$\text{Rh}_2(\text{S-nap})_4$	>20 : 1	51	54
Me (Z)	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$	1 : 1		
	$\text{Rh}_2(\text{S-nap})_4$	>20 : 1	48	82
Ph (Z)	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$	2 : 1		
	$\text{Rh}_2(\text{S-nap})_4$	>20 : 1	55	84

表 14 铑催化联烯分子内氮化反应

Table 14 $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ catalyzed amination of allene

R	syn		anti	
	Yield/%	dr	Yield/%	dr
Ph	81	91 : 9	98	89 : 11
2-Nathtyl	76	90 : 10	97	92 : 8
4-PhC ₆ H ₄	96	91 : 9	96	89 : 11
4-MeC ₆ H ₄	80	92 : 8	92	90 : 10
3-MeC ₆ H ₄	70	91 : 9	98	85 : 15
2-MeC ₆ H ₄	84	89 : 11	98	86 : 14
4-MeOC ₆ H ₄	74	91 : 9	94	88 : 12
4-MeSC ₆ H ₄	88	95 : 5	97	88 : 12
4-BrC ₆ H ₄	74	90 : 10	88	53 : 47
4-CF ₃ C ₆ H ₄	88	90 : 10	92	83 : 17
ⁱ PrO ₂ CCH ₂	96	87 : 13	99	90 : 10
ⁱ Pr	91	88 : 12	96	78 : 22
Cyclopropyl	63	87 : 13	94	78 : 22
TBSOCH ₂ CH ₂	95	87 : 13	98	88 : 12
C ₈ H ₁₇	96	87 : 13	98	88 : 12

基团为芳基时产率比脂肪基略好, 选择性也更高; 此外, 相同的底物, 反式产物的收率比顺式产物高, 但选择性比顺式产物稍差。

1.2.2 钌催化 1,3-氨基醇类化合物的合成

2009 年, White 课题组^[28]采用二亚砷作配体, 研究了 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 催化分子内烯丙位氮化反应构建噻嗪酮的方法(Scheme 13)。作者研究了底物 N 上取代基对反应的影响。

影响, 如 *p*-Tol、*p*-ClC₆H₄、*p*-NO₂C₆H₄(Ns)、*o*-NO₂C₆H₄ 等, 发现 Ns 作为取代基时产率最高, 选择性最好, 且产物以顺式为主. 底物研究中可以看出, 产物只有中等收率. 作者以手性底物为原料将该方法用于 (+)-allosedridine 的全合成中, 六步总收率 27%, 产物 *ee* 值大于 99%.

图式 13 钯催化碳酸酯酰胺分子内烯丙位 C—H 活化、氨化反应

Scheme 13 Pd(OAc)₂ catalyzed intramolecularly allyl C—H activation and amination of carbonate amide

2010 年, White 课题组^[29]研究了不同路易斯酸作为添加剂对烯丙位 C—H 键活化-胺化用于构建含 β-内酰胺基团的 *syn*-噁嗪酮反应的影响(表 15). 研究发现, 在构建五元环时 Cr(salen)Cl 的加入仅能略微提高收率, 而在六元环的构建中影响较为显著; 另外添加剂对反应速率的提升非常明显. 此外, 该反应还能实现分子间的反应.

表 15 路易斯酸对钯催化碳酸酯酰胺分子内烯丙位 C—H 活化、氨化的影响

Table 15 The influence of Lewis acid on the Pd(OAc)₂ catalyzed intramolecularly allyl C—H activation and amination of carbonate amide

R	Additive	Time/h	Yield/%	<i>dr</i>
<i>p</i> -Tol	None	72	6	5 : 1
<i>p</i> -Tol	2	5	77	4 : 1
<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	None	24	62	4 : 1
<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	2	2.5	87	3 : 1

2009 年, Poli 课题组^[30]以多取代碳酸酯酰胺为底物, 用乙二亚砜作配体在 Pd(OAc)₂ 催化下通过分子内烯丙位氨化反应实现了噁嗪酮的构建(表 16). 研究表明, 该反应收率普遍不高, 乙酸作溶剂时产率中等偏下, 而二

表 16 钯催化碳酸酯酰胺分子内烯丙位 C—H 活化、氨化反应

Table 16 Pd(OAc)₂ catalyzed intramolecularly allyl C—H activation and amination of carbonate amide

R ¹	R ²	Solvent	<i>dr</i>	Yield/%
Me	H	AcOH	83 : 17	65
		CH ₂ Cl ₂	≥95 : 5	12
<i>i</i> -Pr		AcOH	89 : 11	67
		CH ₂ Cl ₂	72 : 28	10
<i>n</i> -Bu		AcOH	74 : 26	62
		CH ₂ Cl ₂	≥95 : 5	8
	Bn	AcOH	63 : 37	57
		CH ₂ Cl ₂	60 : 40	35
	<i>p</i> -Tol	AcOH	87 : 13	64
		CH ₂ Cl ₂	87 : 13	36
	Me	AcOH	67 : 33	54
		CH ₂ Cl ₂	50 : 50	22
H	<i>n</i> -Bu	AcOH	60 : 40	15
		CH ₂ Cl ₂	60 : 40	15
	Bn	AcOH	63 : 37	57
		CH ₂ Cl ₂	60 : 40	35
	Ph	AcOH	71 : 29	37
		CH ₂ Cl ₂	60 : 40	30

氯甲烷作溶剂时则更低。此外, 只有少量实例能实现较高的非对映选择性, 部分实例中用乙酸作溶剂时产物的非对映选择性比在二氯甲烷中略有提高。

2014年, 顾振华课题组^[31]用 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ 催化实现三氯乙酰亚胺酯发生分子内 Tsuji-Trost 反应实现噁唑的合成, 产物经 1 mol/L 盐酸及 1 mol/L NaOH 水解生成相应的 1,3-氨基醇(Scheme 14)。研究发现, 叔丁基碳酸酯(OBoc)的离去性能最好, 反应收率普遍比较高, 产物以顺式为主, 但是 R 基团位阻较大的话能实现更好的非对映选择性, 而小位阻基团的选择性相对差一些。当以手性高烯丙醇为起始原料, 经烯烃复分解、与三氯乙腈加成制得相应的手性底物, 最后经 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ 催化转化得到

图式 14 钯催化三氯乙酰亚胺酯分子内 Tsuji-Trost 反应
Scheme 14 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ catalyzed intramolecular Tsuji-Trost reaction of trichloroacetimidate

目标化合物, 反应保留了起始原料的 *ee* 值。2019 年, White 课题组^[32]采用亚砷-噁唑啉配体(SOX)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 为催化剂催化氨基磺酸酯分子内烯丙位 C—H 活化、氨化反应, 从而合成噁唑啉(Scheme 15)。通过调节亚砷配体与对苯二醌的组合可以实现顺、反产物的选择性合成: 富电子亚砷-噁唑啉配体 **82** 与 2,5-二甲基对二苯醌(DMBQ)有利于 *anti* 产物的生成, 平均产率大约 66%, 而缺电子亚砷-噁唑啉配体 **83** 与对二苯醌(BQ)有利于 *syn* 产物的生成, 平均产率大约 62%。以手性底物作为起始原料, 通过手性诱导, 作者将该方法用于维生素 D3 衍生物的合成中。

1.2.3 铁催化 1,3-氨基醇类化合物的合成

2012 年, White 课题组^[33]以三价铁作为催化剂, 类卟啉为配体, 通过分子内烯丙位 C—H 氨化反应合成噁唑啉(oxathiazinane)(表 17)。相较传统使用的 $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 等催化剂, 该反应所用的催化剂廉价无毒, 生成的副产物 N 杂环丙烷也大大减少, 顺式产物选择性更好。此外, 该催化体系还可以实现苄位氢的活化, 但反应活性不如烯丙位。

1.3 氮杂环的开环-加成反应

氮杂三元环或四元环由于自身的环张力, 利用过渡金属或路易斯酸催化开环、与亲电试剂加成也是一种制备氨基醇的方法。

1.3.1 钯催化氮杂环丙烷开环制备 1,3-氨基醇类化合物

2001 年, Tanaka 课题组^[34]利用 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4/\text{InI}$ 联合催化, 先通过 Pd 催化 2-乙炔基氮杂环丙烷开环、金属交换转化为联烯基钯, 然后再与醛进行亲核加成反应制得 1,3-氨基醇(Scheme 16)。通过底物的手性诱导可以得到三个手性中心的目标化合物, 以炔基跟羟基处于 *syn* 构型的产物为主, 总体上收率中等偏下。

2001 年, Takemoto 课题组^[35]也采用 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4/\text{InI}$ 联合催化剂合成了 2-乙烯基-1,3-氨基醇(表 18)。该反应首先 InI 还原 2-乙烯基氮杂环丙烷开环经极性反转与 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 结合成烯丙基钯, 再与醛进行加成生成高烯丙醇, 即 2-乙烯基-1,3-氨基醇。作者认为反应可能经过六元环椅式构象过渡态, 因此不管是顺式还是反式底物, 均以顺式 1,3-氨基醇为主要产物, N 上取代基对反应有一定的影响, 其中 Mts 效果最好。此外, 需要注意的是, 反应中还有部分烯丙胺(高烯丙醇)为副产物。

上述两类反应需要 1.3 或 2.0 equiv. 的 InI 作为还原剂, 该试剂昂贵的价格限制了该方法的应用, 不利于该反应的大规模应用。

图式 15 钯/亚砷-噁唑啉催化氨基磺酸酯分子内 C—H 活化、氨化反应

Scheme 15 Pd(OAc)₂-SOX catalyzed intramolecular C—H activation and amination of sulfamate

表 17 铁(III)催化氨基磺酸酯分子内 C—H 活化、氨化反应

Table 17 Fe(III) catalyzed intramolecular C—H activation and amination of sulfamate

图式 16 Pd 催化乙炔基氮杂环丙烷与醛的加成反应

Scheme 16 Pd(PPh₃)₄ catalyzed addition of ethynylaziridine and aldehyde

1.3.2 硅氢还原氮杂环丙烷制备 1,3-氨基醇类化合物

2018 年, Gansäuer 课题组^[36]将烯丙醇转化为羟基取代

代的氮杂环丙烷, 在 TBAF 作用下经 PhSiH₃ 还原转化为 1,3-氨基醇, 当反应原料为仲胺得到反式产物(Scheme 17). 值得注意的是, 产物中 R³ 基团所在碳上的氢来自于还原剂苯硅烷, 采用氕代硅烷将能方便地在该碳上引入氕原子, 这对医药研发有着重要的意义.

1.3.3 路易斯酸催化氮杂环丙烷开环制备 1,3-氨基醇类化合物

2020 年, 王川课题组^[37]报道了 Zn(OTf)₂ 催化亲核试剂对 2,3-吡啶醇的亲核进攻从而制得 2,3-二氨基醇产物, 该反应具有良好的区域选择性, 作者认为羟基的导向作用使亲核试剂选择性进攻 3 位(Scheme 18), 在各个底物中, 其区域选择性 C3 : C2 > 98 : 2. 氨鲁米特与雌素酮衍生物在该反应中反应转化率也较好(最后两个例子). 该反应中芳香胺普遍有中等偏上的转化率, 但是脂肪胺却未检测到目标化合物, 可能是由于脂肪胺碱性较强导致 Zn(OTf)₂ 无法催化反应的进行, 也有可能是所用的溶剂乙酸乙酯不适合于脂肪胺的反应(可能优先生成酰胺而非进攻氮杂环丙烷).

1.3.4 路易斯酸催化氮杂环丁烷开环制备 1,3-氨基醇类化合物

2007 年, Ghorai 课题组^[38]以路易斯酸(如 Cu(OTf)₂、Zn(OTf)₂、BF₃·OEt₂)为催化剂, 氮杂环丁烷可以开环与羰基化合物发生[4+2]反应生成 1,3-噁嗪, 经对甲苯磺酸水解即可得到 1,3-氨基醇(表 19), 其中酮衍生的 1,3-噁嗪不稳定, 在后处理过程中就会水解成 1,3-氨基醇. 该方法在非手性底物和非手性催化剂的情况下, 产物却表现出中等的 *ee* 值. 作者认为, 中间体 **int-1** 的分子内椅式加成是导致产物具有中等 *ee* 值原因(Scheme 19). 该方法由于小环化合物原料本身制备较难, 因此应用受到一定的限制.

表 18 Pd 催化乙烯基氮杂环丙烷与醛的加成反应

Table 18 Pd(PPh₃)₄ catalyzed addition of vinylaziridine and aldehyde

Substrate	Aldehyde	Product	Yield/%	Ratio [89 : (90+91) : 92]
<i>trans</i> -88	PhCHO	89~91/92	86	80 : 17 : 3
<i>cis</i> -88	PhCHO	89~91/92	98	81 : 15 : 4
<i>cis</i> -88	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ CHO	89~91/92	91	85 : 13 : 2
<i>cis</i> -88	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ CHO	89~91/92	85	83 : 16 : 1
<i>cis</i> -88	<i>i</i> -BuCHO	89~91/92	97	85 : 12 : 3
R = <i>i</i> Pr	PhCHO	89~91/92	58	79 : 9 : 12
R = TBSOCH ₂	PhCHO	89~91/92	70	71 : 13 : 16
R = Me	PhCHO	89~91/92	65	52 : 17 : 31

图式 17 硅氢还原氮杂环丙烷衍生物

Scheme 17 Reduction of aziridine derivatives via silane

图式 18 Zn(II)催化胺与氮杂环丙烷的加成反应

Scheme 18 Zn(II) catalyzed addition of amine with aziridine derivatives

表 19 钯催化乙烯基氮杂环丙烷与醛的加成反应

Table 19 Pd(PPh₃)₄ catalyzed addition of vinylaziridine and aldehyde

R	Yield/%	de/%	ee/%
Pr	93	94	63
Et	90	92	59
PhCH ₂	89	94	62
Ph	90	>99	75
H	85	>99	65
2-Furyl	92	>99	63

图式 19 氮杂环丁烷与醛的加成机理

Scheme 19 Mechanism of addition of *N*-Ts azetidine and aldehyde

1.3.5 β -内酰胺的还原制备 1,3-氨基醇

2018 年, Kumar 课题组^[39]利用硼烷还原 β -内酰胺为 1,3-氨基醇作为合成子(表 20), 用于合成更复杂的氮杂环丁烷、噁嗪烷、三氮唑等的衍生物。值得注意的是, 当 R 基团在芳环的邻位取代时无法得到预期的化合物。

表 20 β -内酰胺还原制备 1,3-氨基醇类化合物
Table 20 Reduction of β -lactams to 1,3-amino alcohols

R	Yield/%
H	66
4-F	62
4-Cl	60
4-CH ₃	65
4-MeO	58
2-Cl	—
2-CH ₃	—

1.4 [3+2]偶极环加成反应制备 1,3-氨基醇类化合物

2014 年, 康彦彪课题组^[40]以 *N*-甲基硝酮与烯烃为起始原料, 采用一种全新的策略——钌催化 N—O 键断裂、分子内自身氢转移——实现噁嗪的合成(表 21)。虽然该反应只有中等的收率, 但能选择性地生成顺式产物。机理研究表明, 该反应首先是由 *N*-甲基硝酮与烯烃经[3+2]环加成反应生成 *N*-甲基异恶唑烷, 而后在对繖花烃二氯化钌二聚体([RuCl₂(*p*-cymene)]₂)催化下经 N—O 键断裂、分子内自身氢转移生成目标化合物, 其中只有顺式异恶唑烷能进行转化。顺式异恶唑烷的生成量决定了反应的收率, 由于脂肪端烯进行[3+2]环加成效率较低, 导致反应的收率偏低。氘代实验研究表明, 亚甲基上的氢 OCH₂NH 来自于 *N*-CH₃。基于上述研究, 该课题组直接将顺式 *N*-甲基异恶唑烷用于 [RuCl₂(*p*-cymene)]₂ 催化转化^[41](表 22), 产率总体上普遍大于 80%。

值得说明的是, *N*-甲基硝酮进行反应优点在于所制备的产物噁嗪烷可以方便地进行转化, 经 LiAlH₄ 还原生成 *N*-甲基胺, 经过盐酸羟胺水解则制得 1,3-氨基醇, 收率普遍较高, 即 *N*-甲基可以选择性地保留或者脱除(表 23)。

由于难以通过手性配体诱导硝酮与端烯的[3+2]环加成反应选择性地转化为手性异恶唑烷, 因此该课题组将这一方法应用于手性底物转化^[42]。以手性甘油醛衍

表 21 钌催化分子内自身氢转移反应

Table 21 [RuCl₂(*p*-cymene)]₂ catalyzed intramolecular self-hydrogen transfer

Ar ¹	Ar ²	Yield/%
Ph	Ph	68
1-Naphthyl	Ph	60
3-ClC ₆ H ₄	Ph	60
4-CF ₃ C ₆ H ₄	Ph	61
2-BrC ₆ H ₄	Ph	60
2-Furyl	Ph	60
3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	Ph	71
3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	Styryl	62
Ph	4-MeC ₆ H ₄	62
4-CF ₃ C ₆ H ₄	4-MeC ₆ H ₄	67
2-BrC ₆ H ₄	4-MeC ₆ H ₄	66
2-BrC ₆ H ₄	4- ^t BuC ₆ H ₄	58
Ph	C ₆ H ₁₃	54
C ₅ H ₁₁	Ph	80

表 22 钌催化 *N*-甲基异噁唑烷分子内自身氢转移反应

Table 22 [RuCl₂(*p*-cymene)]₂ catalyzed intramolecular self-hydrogen transfer of *N*-methylisoxazolidine

R ¹	R ²	Yield/%
PhCH=CH	TBDSOCH ₂	82
C ₄ H ₉	C ₆ H ₁₃	95
C ₃ H ₇	Ph	77
PhCH=CH	<i>p</i> -Tol	79
C ₄ H ₉	<i>p</i> - <i>t</i> -BuC ₆ H ₄	81
C ₇ H ₁₅	Ph	72
PhCH=CH	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	87
C ₁₁ H ₂₃	C ₆ H ₁₃	93
C ₁₁ H ₂₃	Ph	79
PhCH=CH	AcOCH ₂	90
C ₁₁ H ₂₃	PhCH=CH	84
C ₄ H ₉	Ph	75
C ₁₁ H ₂₃	TBDSOCH ₂	91
C ₉ H ₁₉	Ph	81

表 23 1,3-噁嗪烷的转化
Table 23 Transformation of 1,3-oxazine

R ¹	R ²	Yield/%
C ₁₁ H ₂₃	C ₆ H ₁₃	96
PhCH=CH	TBDPSOCH ₂	70
PhCH=CH	AcOCH ₂	87
		86
C ₁₁ H ₂₃	C ₆ H ₁₃	92
PhCH=CH	PMP	84
C ₁₁ H ₂₃	PhCH=CH	90
		93

生硝酮和芳基端烯为底物, 5 mol% [RuCl₂(*p*-cymene)]₂ 催化一锅法制备手性噁嗪烷(表 24), 总体上该反应收率较非手性硝酮底物转化率高, 可能是手性底物更有利于顺式中间体的生成, 所得产物为单一构型。研究发现, 富电子端烯收率稍略低一些。该方法被应用于生物活性分子(-)-HPA-12 的不对称合成中, 最终制得 1.2 g 目标化合物, *ee* 值为 99.6%, 具有目前该生物活性分子各种合成方法中最高光学纯度(Scheme 20)。

表 24 钌催化手性 *N*-甲基噁嗪烷分子内自身氢转移反应
Table 24 [RuCl₂(*p*-cymene)]₂ catalyzed intramolecular self-hydrogen transfer of chiral *N*-methylisoxazolidine

$[RuCl_2(p\text{-cymene})]_2$ (5 mol%)
 $p\text{-TsOH}\cdot H_2O$ (30 mol%)
 K_2CO_3 (1.0 equiv.)
 H_2O (2.0 equiv.), toluene
 $110^\circ C$

Ar	Yield/%
Ph	70
4-MeC ₆ H ₄	79
4- <i>t</i> -BuC ₆ H ₄	70
4-BrC ₆ H ₄	71
4-MeOC ₆ H ₄	64
4-FC ₆ H ₄	84
3-ClC ₆ H ₄	84
4-Cl ₂ C ₆ H ₃	69
1-Naphthyl	78
BnOCH ₂	70

图式 20 不对称合成(-)-HPA-12

Scheme 20 Asymmetric synthesis of (-)-HPA-12

1.5 其他制备 1,3-氨基醇类化合物的方法

1.5.1 手性硒催化 *O*-烯丙基肟分子内亲电加成制备 1,3-氨基醇类化合物

2001 年, Tiecco 课题组^[43]采用手性 *Se*-芳基三氟甲烷磺酸硒促进 *O*-烯丙基肟分子内亲电关环反应(表 25), 得到 4-芳基噁嗪啉。其中芳基三氟甲烷磺酸硒由联硒与 Br₂+AgOTf 现制而得。在 -70 °C 或 -50 °C 下, 芳基三氟甲烷磺酸硒作为强路易斯酸活化分子内 C=C, 而后发生分子内亲电开环反应得到 4-芳基噁嗪啉。O 上取代基为烯丙基时为 *endo* 加成产物, 而为高烯丙基时为 *exo* 加成产物。研究表明, 底物中 3-戊酮肟产率相对较高, 选择性也好。烯基上的取代基对反应的产率及选择性影响不大。所得的 4-芳基噁嗪啉经 Zn/AcOH 还原得 2-噁基-1,3-氨基醇, 经 Ph₃SnH/AIBN 还原则可脱除噁基, 据此可以方便地对其进行衍生化(Scheme 21)。

1.5.2 分子内 Michael 加成制备 1,3-氨基醇类化合物

2003 年, Gais 课题组^[44]利用分子内手性传递, 以 α,β -不饱和亚磺酰亚胺(sulfoximine)为底物经过 1,4-加成反应合成 1,3-噁嗪酮(Scheme 22)。该方法具有收率高选择性好的优点, 1,3-噁嗪酮水解即可得到 1,3-氨基醇。另外, 利用亚磺酰亚胺基团的强吸电子能力, 可以非常方便地进行衍生化, 而亚磺酰亚胺基团能通过 Ra-Ni 还原进行脱除(图中产物均由衍生而得)。

1.5.3 缺电子 *N*-烷基化合物对环氧乙烷的加成制备 1,3-氨基醇类化合物

2005 年, Murai 课题组^[45]将硫代酰胺用于 1,3-氨基醇的合成中。该方法中, 通过硫代酰胺的双锂化及对环氧化合物的亲核取代、开环, 再经硫代酰胺水解或氢化铝锂还原即可制得目标化合物(表 26)。以手性环氧化合

表 25 *O*-烯丙基肟分子内加成反应
Table 25 Intramolecular addition of *O*-alkenyl oxime

Entry	Yield/%	<i>dr</i>
	63	93 : 7
	77	93 : 7
	74	91 : 9
	58	88 : 12
	93	88 : 12
	58	90 : 10
	82	81 : 19
	80	60 : 40

物为底物则可衍生得到手性产物, 但该反应的选择性较差.

2017 年, Malcolmson 课题组^[46]利用 *N*-烷基亚胺的弱酸性, 经 LiHMDS 脱质子后再与环氧乙烷亲核加成制得顺式 1,3-氨基醇(表 27). 研究表明, 环氧乙烷上的取

图式 21 4-芳基硒异噁唑啉烷的转化
Scheme 21 Transformation of 4-aryl isooxazoline

图式 22 α,β -不饱和亚磺酰亚胺衍生物的分子内 1,4-加成反应
Scheme 22 Intramolecular 1,4-addition of α,β -unsaturated sulfoximine derivatives

代基位阻大小对反应的产率影响比较大, 当 R^2 基团较大时产率偏低; 另外, 低温有利于提高 *dr* 值.

1.5.4 铑催化 β -羰基烯胺不对称加氢制备 1,3-氨基醇类化合物

2009 年, 张绪穆^[47]课题组利用铑催化剂[Rh(cod)-duanphos]BF₄催化对 β -羰基烯胺的加氢, 实现了 *N*-乙酰氨基 1,3-氨基醇的合成(表 28). 室温下 1 mol% 催化剂量即可实现非常高的收率及选择性. 作者主要研究了 R^1 为芳基的底物, 其为脂肪基(如甲基)时同样有着高选择性和高收率.

表 26 硫代酰胺与醛的加成反应
Table 26 Addition of thioamide and aldehyde

R ¹	R ²	anti/syn	Yield/%
<i>t</i> -Bu	Me	44 : 56	90
4-FC ₆ H ₄	Me	48 : 52	80
Ph	MeOCH ₂	53 : 47	79
Ph	ClCH ₂	57 : 43	94
Ph	HOCH ₂	19 : 81	48
Ph	<i>t</i> -Bu	14 : 86	83

表 27 强碱作用下亚胺与环氧化合物的加成反应
Table 27 Strong base promoted addition of imine and epoxide

Ar	R ¹	R ²	T/°C	t/h	Yield/%	dr (syn : anti)
4-MeOC ₆ H ₄	Ph	Me	-45	4	94	9.0 : 1
4-CF ₃ C ₆ H ₄	Ph	Me	-78	24	73	16.0 : 1
4-CNC ₆ H ₄	Ph	Me	-78	24	>98	>20 : 1
4-BrC ₆ H ₄	Ph	Me	-78	48	77	14.5 : 1
3-MeC ₆ H ₄	Ph	Me	-60	24	67	11.0 : 1
3-BrC ₆ H ₄	Ph	Me	-60	27	81	8.0 : 1
2-MeC ₆ H ₄	Ph	Me	-45	48	78	9.5 : 1
2-BrC ₆ H ₄	Ph	Me	-45	24	73	7.0 : 1
Ph	Ph	<i>n</i> -Bu	-60	24	57	7.0 : 1
Ph	Ph	CH ₂ OTBS	-45	24	92	13.5 : 1
Ph	Ph	<i>i</i> -Pr	-45	48	43	>20 : 1
Ph	Ph	CH ₂ OTBS	-60	24	67	16.5 : 1
4-CNC ₆ H ₄	3-Pyridyl	Me	-45	24	92	13.5 : 1
4-CNC ₆ H ₄	Vinyl	Me	-45	48	43	>20 : 1
4-CNC ₆ H ₄	TBSC≡C	Me	-60	24	67	16.5 : 1

1.5.5 铜催化 1,3-氨基醇类化合物的合成

2016 年, Hartwig 课题组^[48]研究了 Cu(PPh₃)H 催化未活化不对称内烯氢化氨化反应(Scheme 23). 在该方法中, 大部分底物转化率中等偏上, 非对映选择性非常高, 大部分 *ee* 值都大于 95%. 作者尝试了 2,4,6-三氯苯甲酰氧基、芳醚及吡啶酚醚等作为导向基团, 总体上对反应产率影响不大, 其中 2,4,6-三氯苯甲酰氧基极易被脱除, 因此作者主要研究了该类底物的转化. 研究还发

表 28 铑催化 β-羰基烯胺加氢反应

Table 28 [Rh(cod)duanphos]BF₄ catalyzed hydrogenation of β-carbonyl enamine

R ¹	R ²	P _{H₂}	Yield/%	<i>ee</i> /%	dr(syn : anti)
Ph	Me	20	100	99	5 : 95
<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	Me	100	97	97	7 : 93
<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Me	100	95	95	8 : 92
<i>p</i> -FC ₆ H ₄	Me	20	100	97	4 : 96
<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	Me	20	100	99	4 : 96
<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	Me	100	95	98	6 : 94
<i>p</i> - <i>t</i> BuC ₆ H ₄	Me	100	96	97	8 : 92
<i>p</i> -CyC ₆ H ₄	Me	100	93	97	8 : 92
<i>m</i> -MeC ₆ H ₄	Me	20	100	99	4 : 96
<i>o</i> -MeC ₆ H ₄	Me	20	100	94	14 : 86
Thiophen-2-yl	Me	20	100	99	5 : 95
2-Naphthyl	Me	20	100	97	<1 : 99
Ph	Et	20	100	96	5 : 95
Me	Me	20	100	96	<1 : 99

现, 环状底物双键的电子效应、立体效应对反应的选择性有着决定性作用.

1.5.6 金催化 1,3-氨基醇类化合物的合成

2016 年, Pu Lin 课题组^[49]采用 Au 催化炔丙胺与水的加成实现 2-氨基酮的制备(Scheme 24). 底物上的磷酸基作为亲核试剂, 进攻被 NaAuCl₄ 活化的炔基, 以利于 H₂O 的加成. 以手性底物为原料, 其 *ee* 值在反应后得到保持. 总体上, 该反应底物比较容易制备, 但反应收率偏低, 产物极易转化为 1,3-氨基醇.

2 总结与展望

由于含 1,3-氨基醇结构在天然产物及活性生物分子结构的广泛存在, 其合成方法的开发具有重要的意义. 经过长期发展, 尤其是近 20 年的开发, 1,3-氨基醇的合成方法研究已然得到长足发展, 无论是通过 aldol 缩合或 azo-aldol 缩合, 还是通过过渡金属催化 C—H 键活化、氨化反应, 或者利用氮杂环的开环-加成, 抑或利用 [3+2] 偶极环加成反应进行转化合成, 人们已经开发了丰富多样的方法来实现不同结构 1,3-氨基醇的合成.

但各种合成方法自身的局限性依然存在: (1) 有些手性诱导基团自身难以制备, 价格昂贵, 在反应后难以回收, 因此大大增加了反应的应用成本. (2) 由于有机小分子催化剂自身的特点, 它能实现的底物往往局限于较活泼的醛、酮, 底物范围非常窄, 难以拓展应用. (3) 过渡金属催化合成反应中所用的催化剂往往需要使用 Rh、Pd、Pt、Au 等贵金属的络合物, 成本高昂且难以回收.

Chin. J. Org. Chem. 2020, 40, 1129~1149

学拆分依然是最为行之有效的方法, 尤其是对于大规模合成更甚。鉴于当前的发展现状, 1,3-氨基醇的不对称合成研究还拥有广阔的空间, 设计活性更高、适用范围更广、条件更温和、选择性更好的催化剂会是当前及今后研究的重点; 新型拆分剂或拆分方法的开发或许将有利于手性 1,3-氨基醇的工业规模合成。此外, 可回收型催化剂的研究鲜有报道用于 1,3-氨基醇合成研究中, 或许会是今后的一个研究热点。

References

- [1] Bates, R. W.; Sa-Ei, K. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5957.
- [2] Lait, S. M.; Rankic, D. A.; Keay, B. A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 767.
- [3] (a) Davis, F. A.; Gaspari, P. M.; Nolt, B. M.; Xu, P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9619.
(b) Shiro, Y.; Kato, K.; Fujii, M.; Ida, Y.; Akita, H. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8687.
(c) Aschwanden, P.; Kværnø, L.; Geisser, R. W.; Kleinbeck, F.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5741.
(d) Keck, G. E.; Truong, A. P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3131.
- [4] Yao, C.-Z.; Xiao, Z.-F.; Ning, X.-S.; Liu, J.; Zhang, X.-W.; Kang, Y.-B. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5824.
- [5] Loh, T.-K.; Huang, J.-M.; Goh, S.-H.; Vittal, J. J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1291.
- [6] (a) Kochi, T.; Tang, T. P.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6518.
(b) Kochi, T.; Tang, T. P.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11276.
- [7] Mackey, P.; Cano, R.; Foley, V. M.; McGlacken, G. P. *Org. Synth.* **2017**, *94*, 259.
- [8] (a) Kennedy, A.; Nelson, A.; Perry, A. *Synlett* **2004**, 967.
(b) Fjellbø, K.; Svenstrup, N.; Püschl, A. *Synthesis* **2015**, *47*, 3231.
- [9] Enders, D.; Moser, M.; Geibel, G.; Laufer, M. C. *Synthesis* **2004**, 2040.
- [10] List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9336.
- [11] (a) Córdova, A. *Synlett* **2003**, 1651.
(b) Córdova, A. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1987.
- [12] Westermann, B.; Neuhaus, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4077.
- [13] Enders, D.; Grondal, C.; Vrettou, M.; Raabe, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4079.
- [14] Fustero, S.; Jiménez, D.; Moscardó, J.; Catalán, S.; Pozo, C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5283.
- [15] Jha, V.; Kondekar, N. B.; Kumar, P. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2762.
- [16] Millet, R.; Träff, A. M.; Petrus, M. L.; Bäckvall, J.-E. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15182.
- [17] Chen, Y. K.; Yoshida, M.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9328.
- [18] Wenzel, A. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12964.
- [19] Frías, M.; Carrasco, A. C.; Fraile, A.; Alemán, J. *Chem.-Eur. J.* **2017**, *23*, 3117.
- [20] Josephsohn, N. S.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3734.
- [21] Matsunaga, S.; Yoshida, T.; Mornoto, H.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8777.
- [22] Trost, B. M.; Hung, C.-I.; Saget, T.; Gnanamani, E. *Nat. Catal.* **2018**, *1*, 523.
- [23] (a) Espino, C. G.; When, P. M.; Chow, J.; Bois, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6935.
(b) Fiori, K. W.; Espino, C. G.; Brodsky, B. H.; Bois, J. D. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3042.
- [24] Fiori, K. W.; Fleming, J. J.; Bois, J. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4349.
- [25] Alderson, J. M.; Schomaker, J. M. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 8571.
- [26] Zalatan, D. N.; Bois, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9220.
- [27] Spreider, P. A.; Haydl, A. M.; Heinrich, M.; Breit, B. *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 15798.
- [28] Rice, G. T.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11707.
- [29] Qi, X.-B.; Rice, G. T.; Lall, M. S.; Plummer, M. S.; White, M. C. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4816.
- [30] Nahra, E.; Liron, F.; Prestat, G.; Mealli, C.; Messaoudi, A.; Poli, G. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11078.
- [31] Xie, Y.-Z.; Yu, K.; Gu, Z.-H. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1289.
- [32] Ma, R.; Young, J.; Promontorio, R.; Dannheim, F. M.; Pattillo, C. C.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 9468.
- [33] Paradine, S. M.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2036.
- [34] Ohno, H.; Hamaguchi, H.; Tanaka, T. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1867.
- [35] Takemoto, Y.; Anzai, M.; Yanada, R.; Fujii, N.; Ohno, H.; Ibuka, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1725.
- [36] Zhang, Y.-Q.; Bohle, F.; Bleith, R.; Schnakenburg, G.; Grimme, S.; Gansäuer, A. *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 13716.
- [37] Liu, J.; Wang, C. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 556.
- [38] Ghorai, M. K.; Das, K.; Kumar, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4373.
- [39] Singh, A.; Sharma, B.; Sachdeva, D.; Mehra, V.; Singh, P.; Kumar, V. *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 4764.
- [40] Yao, C.-Z.; Xiao, Z.-F.; Liu, J.; Ning, X.-S.; Kang, Y.-B. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2498.
- [41] Yao, C.-Z.; Xiao, Z.-F.; Ning, X.-S.; Liu, J.; Zhang, X.-W.; Kang, Y.-B. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5824.
- [42] Xiao, Z.-F.; Yao, C.-Z.; Kang, Y.-B. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6512.
- [43] Tiecco, M.; Testaferri, L.; Marini, F.; Sternativo, S.; Santi, C.; Bagnoli, L.; Temperini, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 3053.
- [44] (a) Gais, H.-J.; Loo, R.; Das, P.; Raabe, G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2851.
(b) Gais, H.-J.; Loo, R.; Roder, D.; Das, P.; Raabe, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1500.
- [45] Murai, T.; Sano, H.; Kawai, H.; Aso, H.; Shibahara, F. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8148.
- [46] Daniel, P. E.; Weber, A. E.; Malcolmson, S. J. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3490.
- [47] Geng, H.; Zhang, W.; Chen, J.; Hou, G.; Zhou, L.; Zou, Y.; Wu, W.; Zhang, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 6052.
- [48] Xi, Y.; Butcher, T. W.; Zhang, J.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 776.
- [49] Ying, J.; Pu, L. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 8135.

(Cheng, F.)