

铵盐为胺源的不对称还原胺化反应研究进展

代增进^a 张绪穆^{*,a} 殷勤^{*,b}^(a) 南方科技大学化学系 广东深圳 518055)^(b) 中国科学院深圳先进技术研究院 广东深圳 518055)

摘要 α -手性伯胺结构不仅广泛存在于药物分子中,而且是制备众多含胺药物的关键中间体。通过对伯胺基团进行多样性转化,可以快速构建复杂分子。此外,手性伯胺本身可以作为配体或者有机催化剂应用于有机合成。因此,手性伯胺的高效合成方法备受关注。目前,直接合成手性伯胺的不对称催化方法还特别少。过渡金属催化的不对称还原胺化是获取手性胺最直接的方法之一,反应以简单易得的酮和胺源为原料,在还原剂和手性金属催化剂的存在下,可以一步合成手性胺。然而,与亚胺的不对称氢化相比,不对称还原胺化的报道非常有限,主要原因是存在酮还原这一竞争反应。当使用铵盐为胺源时,潜手性酮可以通过还原胺化直接转化为手性伯胺,极具吸引力且意义重大。然而该反应除了面临酮还原这一竞争副反应外,还面临着其他的挑战,包括:(1)氨气或者生成的一级胺能够与金属配位从而产生毒化作用;(2)胺配位也可以导致金属发生配体交换,加大反应手性控制难度;(3)伯胺有可能与羰基发生二次还原胺化,使反应产出变得极为复杂。这些问题和挑战的解决依赖于发展合适的催化体系。针对铵盐参与的不对称还原胺化这一挑战性课题,我们团队在过去的几年进行了深入的研究,本文将系统地介绍我们在该领域取得的成果。

关键词 铵盐; 不对称催化; 不对称还原胺化; 手性伯胺; 钌

Advances on Asymmetric Reductive Amination with Ammonium Salts as Amine Sources

Dai, Zengjin^a Zhang, Xumu^{*,a} Yin, Qin^{*,b}^(a) Department of Chemistry, Southern University of Science and Technology, Shenzhen, Guangdong 518055)^(b) Shenzhen Institute of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen, Guangdong 518055)

Abstract α -Chiral primary amine subunits are widespread structural units in a large number of pharmaceutical molecules and are key intermediates toward the preparation of numerous amine-containing drugs. Versatile functionalizations on the NH_2 group also supply a quick way to construct molecular complexity. Additionally, chiral primary amines can serve as ligands or organocatalysts which can be applied in organic synthesis. Therefore, efficient synthetic routes toward chiral primary amines have attracted tremendous attention. Asymmetric chemo-catalytic reactions that are capable of directly preparing chiral primary amines remain scarce. Transition-metal-catalyzed asymmetric reductive amination (ARA), a reaction type that transforms easily available ketones and amines into chiral amines in the presence of a chiral metal-catalyst and reductant, is among the most straightforward methods to access chiral amines. However, studies on ARA are still limited compared to that on imine hydrogenation, probably due to the presence of competitive ketone reduction as the side reaction. ARA using ammonium salts as the amine sources can directly yield chiral primary amines from prochiral ketones and are thus highly attractive and of great significance. In addition to competition with ketone reduction process, this reaction also faces some other challenges, including: (1) NH_3 or the produced primary amines can coordinate to the metal center which results in catalyst poisoning effect; (2) the coordination of amine ligand to the metal center may lead to ligand exchange that enhances the challenge on asymmetric control; (3) the produced primary amines may undergo further alkylation process via double reductive amination, thus providing more complicated outcome. The existing problems and challenges in ARA require urgent development of applicable catalytic systems. Aiming to solve some challenges in the field of ARA with ammonium salts, we have carried out systematic studies and will present the latest progress achieved from our team in this account.

Keywords ammonium salts; asymmetric catalysis; asymmetric reductive amination; chiral primary amines; ruthenium

* Corresponding authors. E-mail: zhangxm@sustech.edu.cn; qin.yin@siat.ac.cn

Received March 30, 2022; revised May 4, 2022; published online May 17, 2022.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 22071097, 21991113).

国家自然科学基金(Nos. 22071097, 21991113)资助项目。

α -手性胺结构广泛存在于天然产物、药物和农药分子中,是十分重要的手性砌块。在最近20年开发出的新药中, α -手性胺结构单元的占比越来越多,例如2020年全球销售量前200的小分子药物中,大约35%的药物分子至少含有一个 α -手性胺片段^[1]。手性伯胺在药物分子设计中发挥着重要的作用,部分药物分子本身就含有手性伯胺片段(图1),通过对伯胺胺基进行衍生化可快速丰富化合物库,进而加速胺类药物的研发进程。另一方面,手性伯胺可用作手性配体、有机小分子催化剂和手性拆分试剂等,在有机合成中有着广泛且重要的应用。例如,光学纯1,2-二苯基乙二胺是Noyori型双膦双胺催化剂的重要组成部分,该手性片段的引入能极大地加速酮氢化成醇的速率,对反应的对映选择性控制也起到了比较关键的作用^[2]。天然产物衍生出的手性伯胺如奎宁伯胺等可用作有机小分子催化剂,对多种有机反应有着优秀的催化性能^[3]。此外,(*R*)- α -苯乙胺是常用的手性拆分试剂,可用于抗生素磷霉素的化学拆分,后者对于革兰氏菌引发的感染有很好的治疗作用^[4]。由于手性伯胺的重要性,开发高效、低成本、原子经济性高的手性伯胺合成方法对于不对称催化和药物化学的发展具有重要意义。

手性伯胺的合成方法主要依赖于消旋体的拆分,此种方法虽然简单有效,但手性伯胺的理论产率最高只有50%。随着酶催化技术和工艺快速发展,近年来生物催化已经发展成为一种温和、绿色、高效的手性伯胺合成工具,其实用性已经在部分药物合成的工艺中得到证实(如西他列汀等)^[5]。相比之下,利用化学催化法合成手性伯胺的方法还十分有限,且主要依赖于多步合成策略。例如,目前制备手性胺的主要策略有亚胺的还原或

加成、烯胺的转化、烯烃的氢胺化、烯丙基胺化和碳氢键直接胺化等^[6]。上述方法大多需要预制备氮上带保护基的底物,通过化学转化先生成二级或三级胺,再经脱保护才能得到更具合成价值的手性伯胺,原子经济性和步骤经济性受限,且会产生大量的废弃物。此外,部分底物特别是亚胺、烯胺等不稳定,合成困难且底物受限(Scheme 1左)。

金属催化的不对称还原胺化反应是获取手性胺最直接的方法之一,反应以简单易得的酮和胺源为原料,在还原剂(如氢气等)和手性金属催化剂的存在下,可以一步构筑手性胺,理论上副产物仅为水^[7]。与目前应用广泛的亚胺还原相比,酮直接还原胺化可以避免不稳定亚胺的预制备。当使用氨气或者其等价物(如铵盐)为胺源时,通过还原胺化可将潜手性酮直接转化为手性伯胺,具有很高的原子和步骤经济性,并且能有效地减少废弃物的排放,相比于传统的化学合成方法更加简洁和绿色,是制备手性伯胺的理想策略(Scheme 1右)^[8]。铵盐参与的还原胺化反应面临着许多挑战,主要包括:(1)酮羰基本身也能够被还原,并且原位缩合生成亚胺一步是可逆的,从而导致化学选择性问题的产生;(2)原位生成的氨气或者反应产物一级胺能够与金属配位,从而产生毒化作用,导致反应效率低下;(3)胺配位也可能导致金属发生配体交换,加大反应手性控制的难度;(4)伯胺有可能与羰基发生二次还原胺化,使反应产物变得极为复杂。正是由于这些挑战的存在,导致该领域的发展十分缓慢。鉴于手性伯胺的重要性,我们对NH₂亚胺不对称催化氢化以及铵盐参与的酮直接还原胺化反应进行了长期的研究。

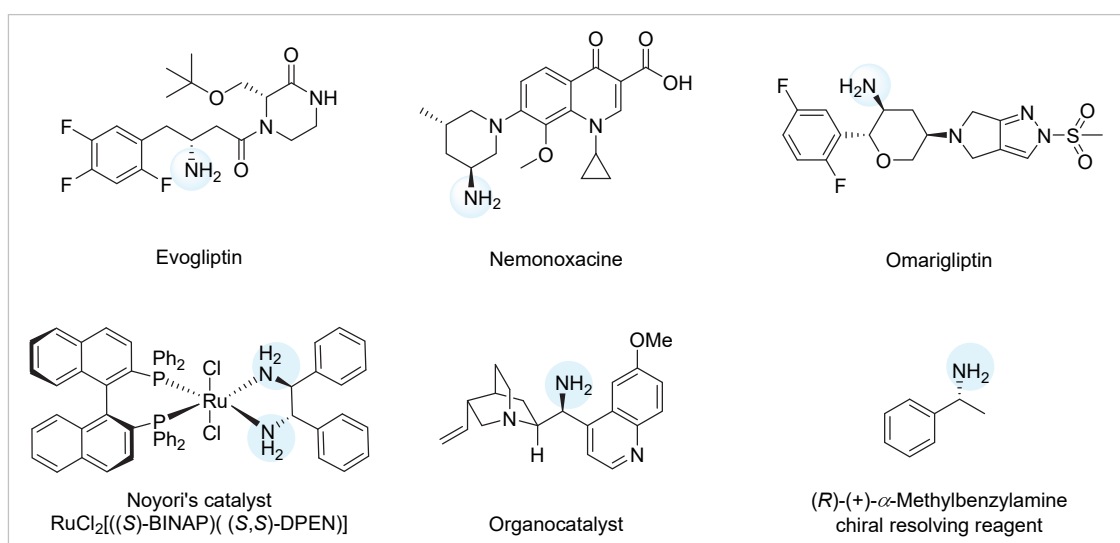
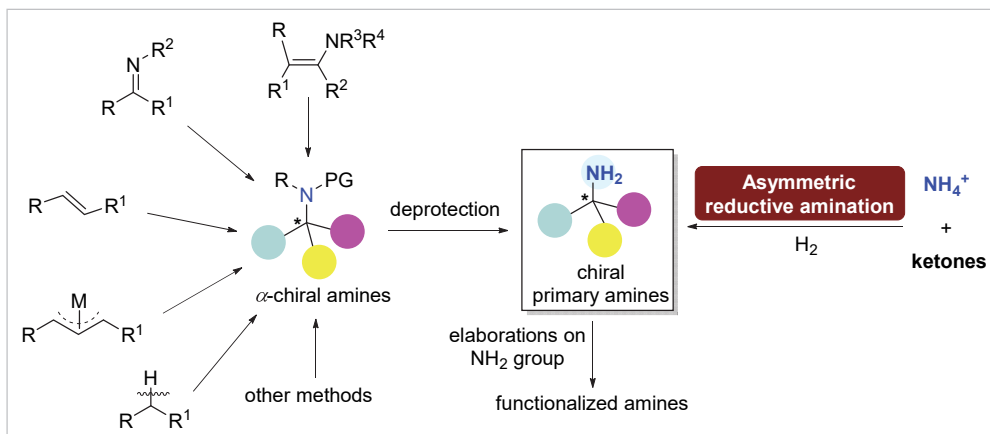


图1 含 α -手性伯胺结构的药物分子或有机试剂

Figure 1 Drug molecules or chemical reagents bearing an α -chiral primary amine subunit



图式 1 手性伯胺主要催化合成策略

Scheme 1 Prevailing catalytic strategies to access chiral primary amines

1 未保护 NH 亚胺不对称催化氢化(早期探索)

金属催化的亚胺不对称氢化是制备手性胺最常用和最实用的方法之一^[9]。铵盐与酮直接不对称还原胺化是一个多步过程, 其中, 未保护 NH 亚胺中间体氢化是该反应的关键步和对映选择性决定步骤。因此, 研究未保护 NH 亚胺不对称催化氢化这一过程对于最终实现铵盐参与的直接不对称还原胺化具有指导意义。

未保护的 NH 亚胺通常制备、分离困难且稳定性较差, 从而导致 NH 亚胺不对称催化氢化的研究极具挑战。为了解决此问题, 2009 年我们团队和 Merck 公司的科学家开展合作, 发展了 NH 亚胺盐酸盐的实用性制备方法, 即利用金属试剂如格氏试剂、锂试剂对惰性的腈类进行亲核加成, 然后用甲醇淬灭体系以及随后进行成盐, 即可分离得到稳定的 NH 亚胺盐酸盐, 需要指出的是, 该类盐中间体对水十分敏感。通过大量的优化、筛选, 我们实现了第一例高效的芳基烷基 NH 亚胺盐酸盐直接不对称氢化, 使用 Ir(*S,S*)-f-Binaphane 的催化剂组合能给出较好的对映选择性控制, 催化剂用量为 5 mol%, 氢气压力为 1.01 MPa^[10]。随后, 团队进一步对二芳基取代的 NH 亚胺盐酸盐直接不对称氢化进行了探索, 以 [Ir(COD)Cl]₂ 为催化剂前体筛选了不同的双膦和单膦手性配体, 最终发现(*S*)-*N*-Bn, *N*-Me-MonoPhos 配体能给出最好的对映选择性控制, 但是底物范围相对受限, 当其中一个芳基邻位含有取代基时, 能取得优秀的对映选择性控制, 当邻位没有取代基时产物仅能取得较差的对映选择性^[11]。2014 年, 团队利用 Rh/Zhaophos 的催化体系成功实现了温和条件下 NH 亚胺盐酸盐的高对映选择性氢化。通过核磁实验、滴定实验以及其他控制实验, 推测底物中氯负离子可以和配体中的硫脲结构单元通过氢键相结合, 从而实现反应的氢转移和对映选择性控制。氘代实验证明反应极有可能经历了亚胺离子的直接

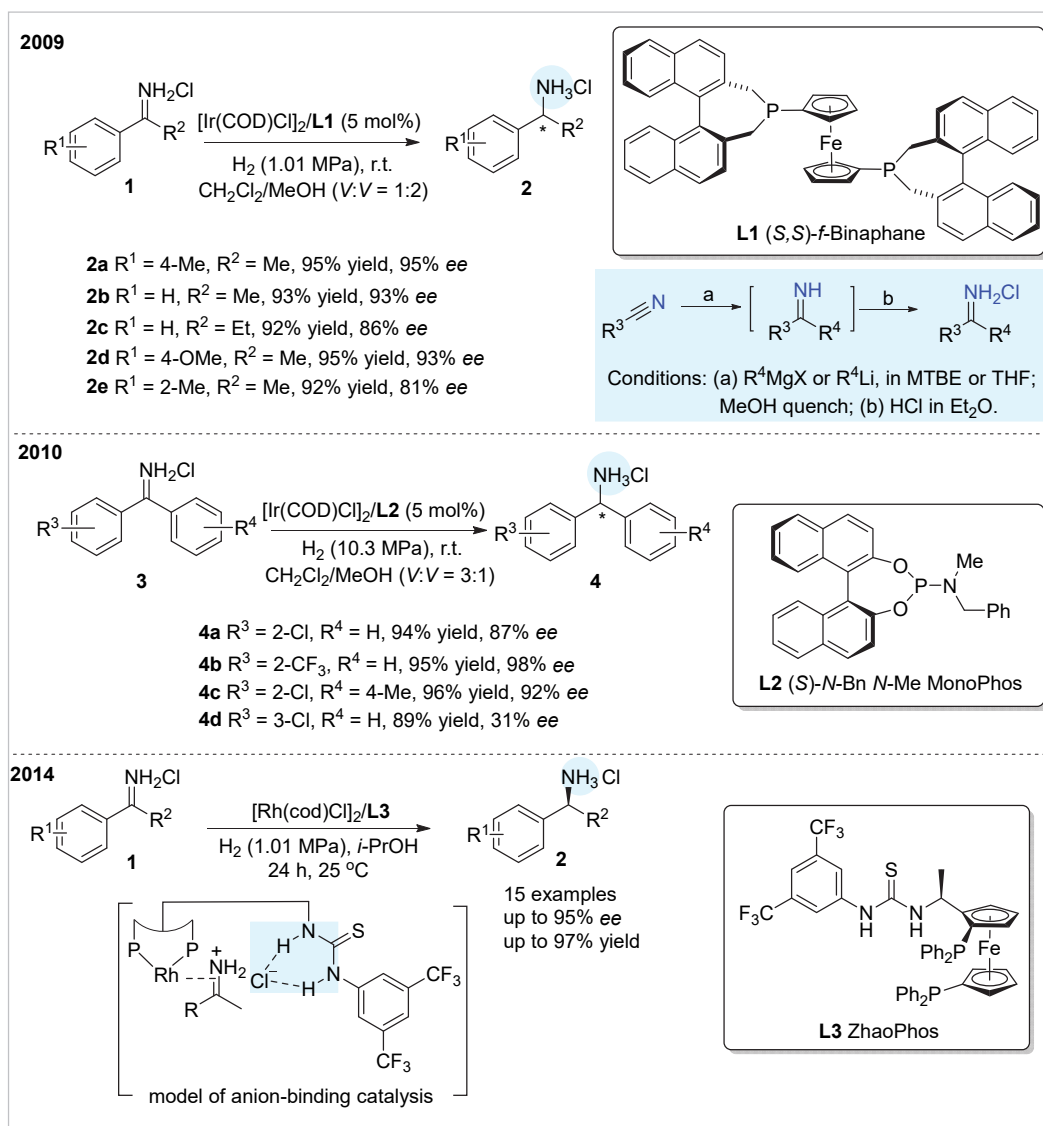
还原, 而不是烯胺还原(Scheme 2)^[12]。

2 钌催化的 β-酮酸衍生物不对称还原胺化

尽管亚胺盐酸盐的不对称催化氢化取得了一定的进展, 其底物范围有很大的局限性, 并且底物本身对水特别敏感, 容易分解。由于底物合成使用了强碱性的格氏试剂或锂试剂, 导致一些对碱敏感的基团难以耐受, 同时反应的效率也十分有限。利用铵盐与酮原位生成 NH 亚胺(或其盐), 再对其原位还原无疑是一种更好的选择, 底物普适性将大大拓宽。

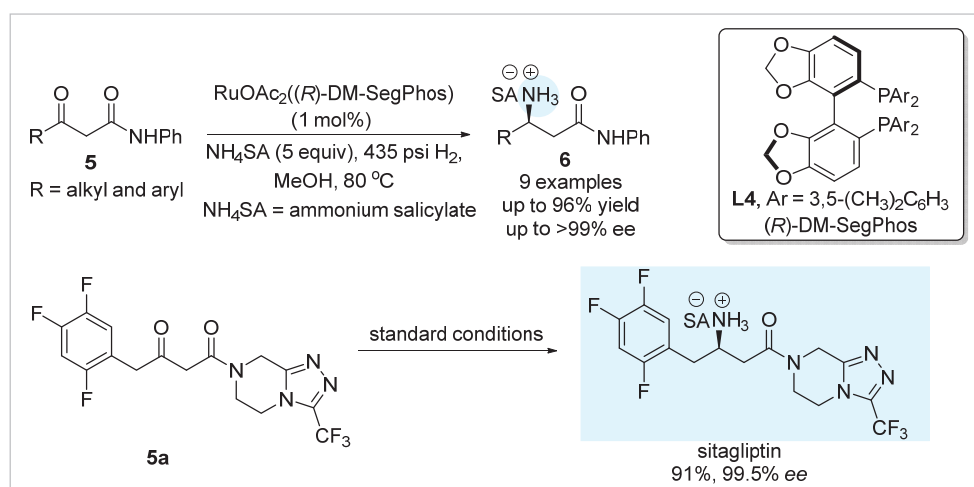
铵盐参与的不对称还原胺化探索最早起源于工业界。2005 年, Takasago 公司^[13a]以专利报道了以 β-酮酸酯为底物, NH₄OAc 为胺源, 手性双膦-Ru(OAc)₂ 配合物为催化剂, 经一步不对称还原胺化反应得到手性 β-氨基酸酯; 同年, Bunlaksananusorn 小组^[13b]也进行了类似的报道。2009 年, Merck 和 Takasago 的科学家探索了以 β-酮酰胺为底物, 铵盐为胺源, 手性双膦-Ru 配合物为催化剂的不对称还原胺化反应, 产物为手性 β-胺基酰胺, 底物普适性好, 并获得很高的产率(81%~96%)和对映选择性(>94% ee) (Scheme 3)。更重要的是, 畅销药西他列汀(Sitagliptin)可通过该方法一步合成, 产率为 91%, ee 值为 99.5%^[14]。此后, 手性双膦-Ru 配合物体系也被报道用于催化其它 β-酮酸衍生物的还原胺化反应, 相应的产物可直接转化成药物关键中间体^[15-16]。

受上述工作的启发, 我们团队探索了更具挑战性的同时实现动态动力学拆分和不对称还原胺化的反应。反应以消旋的 α-酰基-内酰胺 **7** 为底物, NH₄OAc 为胺源, 氢气为还原剂, (*S*)-Segphos-Ru(OAc)₂ 为催化剂, 一步合成含连续两个手性中心的 β-氨基内酰胺^[17]。对于五元环内酰胺底物, 反应能取得较好的产率(最高为 98%)以及优秀的对映选择性(最高为 99% ee)和非对映选择性



图式 2 亚胺盐的不对称氢化

Scheme 2 Asymmetric hydrogenation of iminium salts



图式 3 铵盐参与的β-酮酰胺不对称还原胺化

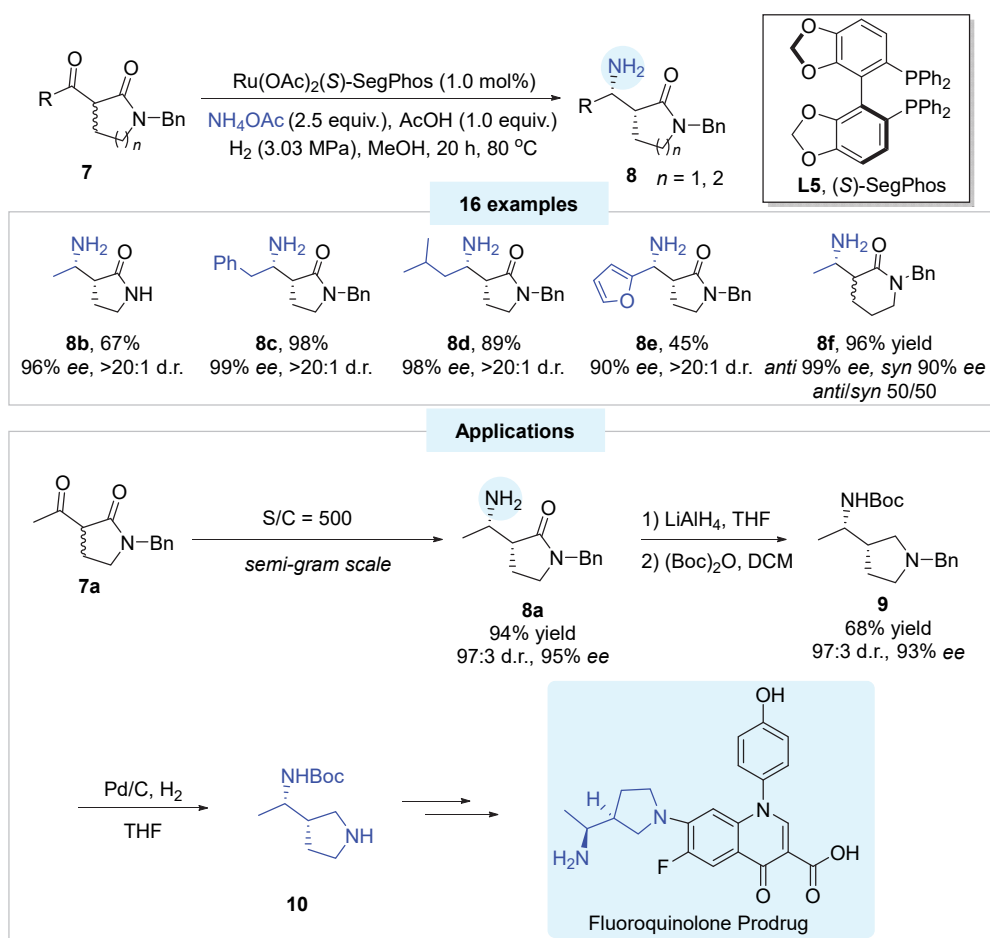
Scheme 3 Asymmetric reductive amination of β-keto amides with ammonium salts

(*dr* > 20 : 1), 酰胺 N 原子上可耐受多种取代基(如甲基、苯基、苄基等), 以脂肪酮内酰胺和芳香酮内酰胺为底物都能得到较好的产率、对映选择性及非对映选择性. 虽然该体系对六元环内酰胺底物的非对映选择性控制较差(*dr* = 1 : 1), 但是对映选择性控制依然优秀(*anti* 99% *ee*, *syn* 90% *ee*), 可能是受到六元环构象的影响. 研究发现醋酸作为添加剂非常重要, 结合文献和其他控制实验, 推测反应可能经历了亚胺的还原过程. 半克级规模反应的实现证实该方法的实用性, 所得产物手性 β -氨基酸内酰胺 **8a** 能顺利转化为氟喹诺酮前药的关键中间体 (Scheme 4).

3 简单芳基酮不对称还原胺化

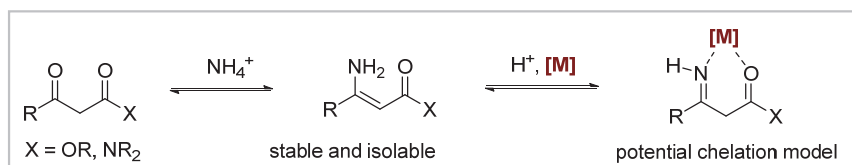
早期报道的底物主要局限于 β -酮酸衍生物, 主要是该类底物与铵盐能够快速生成稳定的 β -NH₂ 脱氢氨基酸衍生物, 并且后者在酸性条件下更容易异构到相对稳定的亚胺异构体, 从而使得亚胺还原在与酮直接还原的竞争中占据主导地位. 此外, 手性金属与 NH 亚胺以及酯羰基或酰胺羰基的双螯合作用可以提供良好的手性环境, 对反应对映选择性控制有利 (Scheme 5)^[18].

简单芳基烷基酮和铵盐之间的不对称还原胺化反应可以直接一步构建手性一级苄胺, 后者是众多药物如



图式 4 铵盐参与的动态动力学不对称还原胺化及其应用实例

Scheme 4 Dynamic kinetic asymmetric reductive amination with ammonium salt and its applications



图式 5 β -酮酸衍生物与铵盐缩合过程以及金属与亚胺-羰基双螯合效应

Scheme 5 Condensation process of β -keto acid derivatives with ammonium salts and metal-promoted dual chelation of imine and carbonyl group

西那卡塞、卡巴拉汀等的关键中间体。然而, 由于缺乏合适的催化体系同时保证反应的高活性和高对映选择性, 该反应长期以来一直是一个难题。早在 2003 年, Kadyrov 组报道了简单酮(如苯乙酮、萘乙酮等)的不对称氢转移还原胺化反应, 甲酸铵既作氢源又作胺源, 产物的 *ee* 值可达 95% 以上, 但反应产物中不可避免地产生了大量甲酰化副产物, 若要得到满意产率的手性伯胺, 还需一步水解过程^[19]。

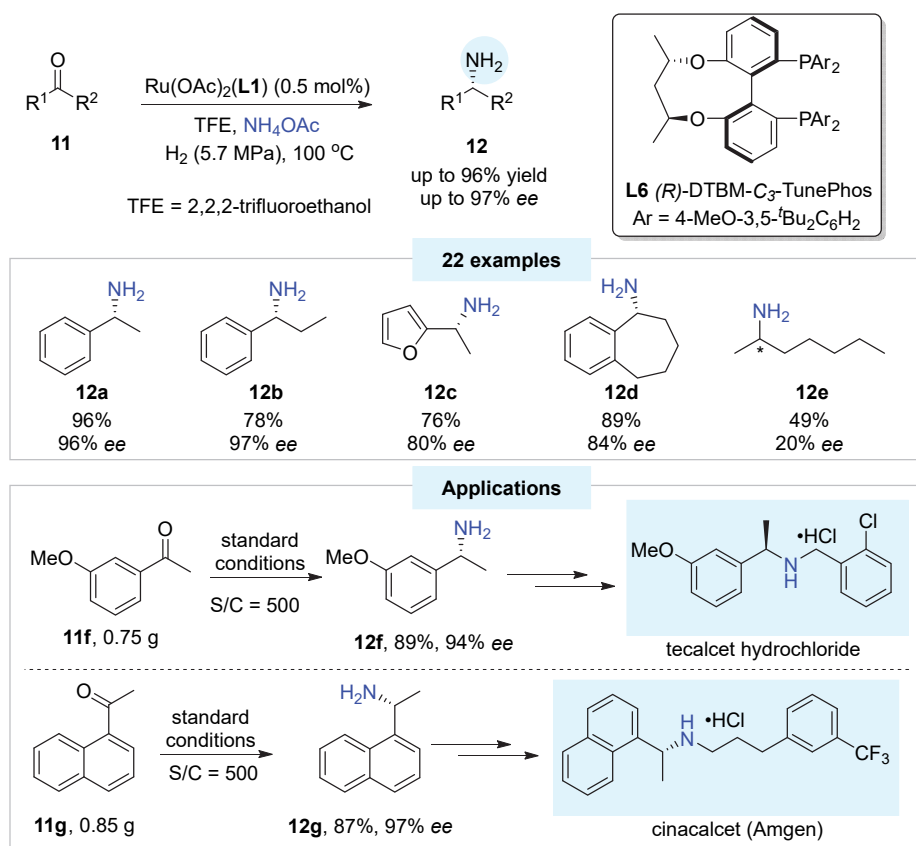
2018 年, 我们团队以乙酸铵作胺源以及氢气为还原剂, 探索了简单芳基烷基酮的不对称还原胺化反应, 最优催化剂为 (*R*)-DTBM-*C*₃-TunePhos-Ru(OAc)₂ 配合物。在最优条件下, 苯乙酮类底物能顺利转化为相应的手性伯胺, 产率最高能达到 96%, *ee* 值最高为 97%^[20]。反应底物适用范围广, 芳基上推、拉电子基团不影响反应的顺利进行。遗憾的是, 该体系对烷基-烷基酮的催化效果不尽如人意, 对应的手性脂肪伯胺的产率和对映选择性都较差。该体系可以应用于多类药物关键中间体的合成, 例如我们探索了规模化制备 Tecalcet hydrochloride(治疗甲状旁腺机能亢进)、西那卡塞(Cinacalcet, 治疗慢性肾病继发的甲状旁腺功能亢进症)和利凡斯的明(Rivastagmine, 阿尔兹海默病治疗药)三个药物的关键中间体, 从而证明该催化体系的实用性和在药物合成

中的潜在应用价值(Scheme 6)。最近, 通过优化 1-萘乙酮与铵盐之间的还原胺化反应工艺, 我们成功实现了单釜超过 150 kg 级原料规模的反应, 通过酸化、重结晶等后处理操作, 得到的伯胺盐产物可以获得 99.5% *ee* 和大于 99.5% 的纯度。

有趣的是, 德国 BASF 公司的科研人员几乎与我们同时报道了类似的反应, 不同的是他们使用了工业界更加青睐的氨气作为胺源, 以及 RuHCl(CO)(PPh₃)₃ 和 (*S,S*)-f-binaphane 的组合为催化剂, 反应产物的对映选择性最高达到 87% *ee*, 该体系同样对简单的烷基-烷基酮和双芳基酮的催化效果较差^[21]。

二芳基酮的直接不对称还原胺化具有巨大的挑战性, 除了之前提到的还原胺化反应共同的难点, 其它难点还包括: (1)与简单芳基烷基酮相比, 由于亲电性下降和位阻增大, 导致亚胺生成困难; (2)亚胺 *Z/E* 异构体互变异构导致对映选择性控制较差; (3)两个芳基立体位阻比较接近, 导致手性识别困难。

2020 年, 我们团队探索并实现了首例二芳基酮的高对映选择性不对称还原胺化。反应以 NH₄OAc 为胺源, (*S*)-Segphos/Ru(OAc)₂ 为催化剂, 氢气为还原剂, 可以一步合成手性一级二芳基甲胺^[22]。我们发现通过向底物分子中引入邻位羟基基团, 反应的活性和对映选择



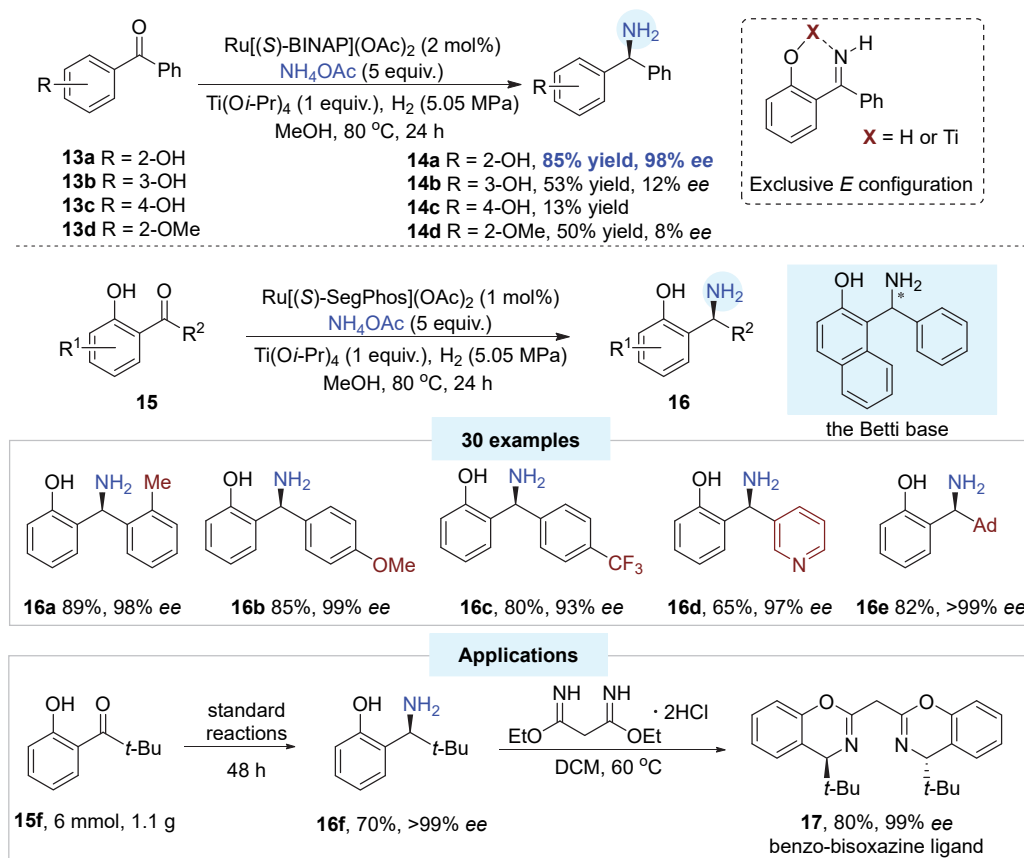
图式 6 Ru 催化芳基-烷基酮的不对称还原胺化
Scheme 6 Ru-catalyzed asymmetric reductive amination of alkyl-aryl ketones

性得到极大程度的提高;作为对比,间位羟基、对位羟基和邻位甲氧基底物均给出较差的反应活性和很差的对映选择性。我们推测邻位羟基可与亚胺中间体形成分子内氢键,加速亚胺中间体的形成并使之稳定;同时,分子内氢键使亚胺中间体几乎完全以 *E* 构型存在,为不对称催化提供了一个刚性的手性环境,从而极大地提高了对映选择性。此外,添加剂 $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ 的加入十分关键,控制实验证明钛路易斯酸不仅能促进亚胺中间体的形成,并且对于接下来的还原过程也有促进作用。在最优条件下,手性二芳基甲胺的产率可达 97%, *ee* 值大于 99%。产物具有 Betti 碱结构,其在锌试剂对醛、酮的不对称亲核加成反应中有广泛的应用^[23]。值得一提的是,将底物中不含邻羟基的芳基换成大位阻的叔丁基、金刚烷基时,反应也能取得非常好的对映选择性控制(>99% *ee*)。为证实该方法的实用性,一种大位阻手性苯并噁嗪二齿配体 **17** 通过此方法合成,反应仅需两步,产率较高, *ee* 值大于 99%(Scheme 7)。

4 α 位含有官能团的酮不对称还原胺化

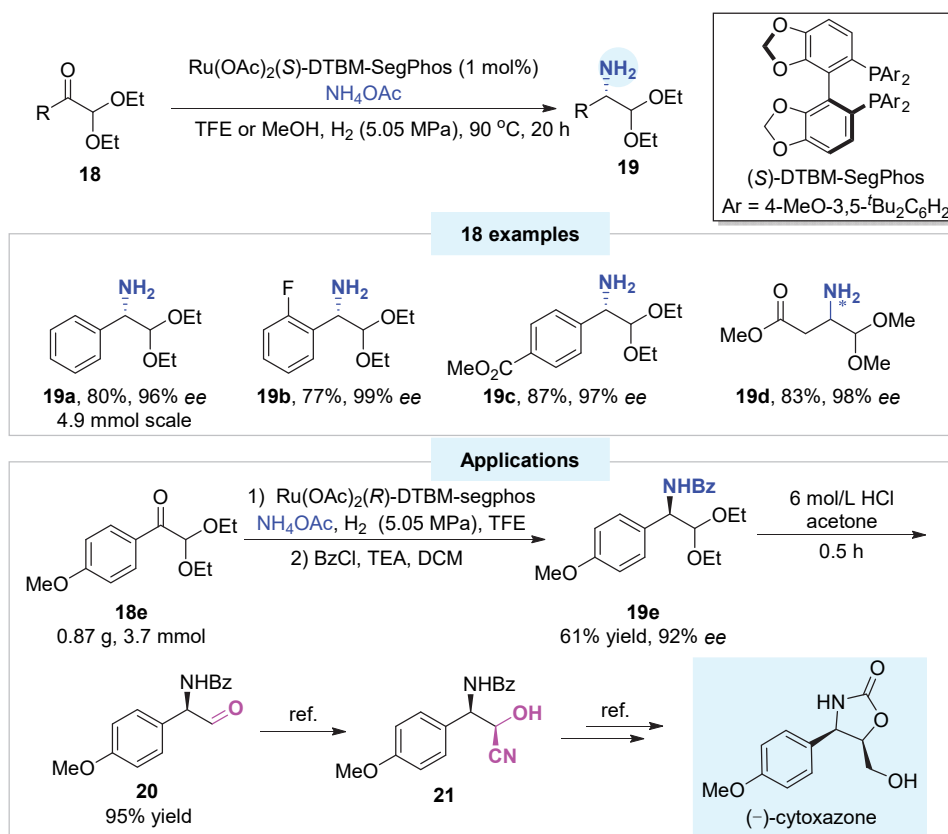
α 位含有官能团的手性胺,例如 α -手性氨基酸等在药物、活性分子以及天然产物中都广泛存在,它们也是

有机合成中非常重要的中间体。不对称还原胺化可以从简单易得的酮直接构筑手性胺分子,但是 α 位含有极性官能团的酮还原胺化报道很少,极具挑战性,而通过该策略可以快速获得含有多官能团的手性胺化合物。特别是使用铵盐作胺源时, α 位含有杂原子酮(如含有 OMe, OH, NH_2 , Cl 等基团)的转化还未见报道,主要挑战在于原位生成亚胺或者发生后续转化时,这些杂原子官能团会造成干扰。通过对底物类型进行考察,我们发现 α -羟基酮、 α -甲氧基取代酮或者三氯甲基取代酮等底物不能很好地发生还原胺化反应,相关反应中除了检测到酮直接还原副产物外,还有一些其他副产物生成。比较幸运的是, α -缩醛取代的酮能很好地发生反应,得到伯胺产物^[24]。最终,通过条件优化,芳基取代的产物可以取得良好的收率以及最高大于 99% *ee*^[25]。有趣的是,对于 β 酮酯底物,反应也能顺利地进行,当甲醇作溶剂时,产物 **19d** 能得到 83% 收率和 98% *ee*。值得一提的是,产物可以方便地转化为手性氨基酸、氨基醇等重要手性片段,从而提供了一种合成 α 位具有官能团的手性胺的新平台。利用该策略,以简单酮为底物可合成天然产物 (–)-cytoxazone, 后者对 Th2 细胞信号通路显示细胞因子调节作用(Scheme 8)。



图式 7 铵盐参与的二芳基酮和芳基大位阻烷基酮的不对称还原胺化

Scheme 7 Asymmetric reductive amination of diaryl and sterically hindered ketones with ammonium salts

图式 8 α -缩醛酮的直接不对称还原胺化及应用实例Scheme 8 Direct asymmetric reductive amination of α -keto acetals and its application

单一镜像的手性非天然氨基酸在药物化学、生命科学、材料科学等领域中取得了广泛的应用。此外,手性非天然氨基酸可以方便地转化为手性配体、催化剂和辅基等,在有机合成中扮演着越来越重要的角色。因此,发展高效、直接的方法制备光学纯的非天然氨基酸具有重大需求和意义。近年来蓬勃发展的生物催化为手性氨基酸的合成提供了极具吸引力的手段,其具有反应条件温和、产物氨基上不带有保护基等优点,目前的主要局限是反应效率、底物普适性和规模有待提高。与之相比,化学家们也发展了多种化学催化的方法制备非天然手性氨基酸,包括 Strecker 反应、脱氢氨基酸不对称氢化、相转移催化的氨基酸衍生物直接不对称烷基化、 α -亚胺酯的亲核加成、卡宾对 N-H 键插入等,这些方法大多需要预制备带保护基的含氮底物,从而导致生成的氨基酸衍生物氮上带有保护基,需要额外的脱保护操作才能得到更具价值的 α -NH₂-氨基酸。值得一提的是,科学家们还发展了 α -酮酸或酮酯的不对称仿生转胺化反应,可以有效地得到 α -NH₂-氨基酸或其衍生物,然而该策略目前仅局限于 α -烷基取代的氨基酸高对映选择性合成^[26]。综上所述,由于手性非天然氨基酸的需求进一步加大,发展高效、普适性的 α -NH₂-羧酸制备方法意义重大。有

鉴于此,团队在之前工作的基础上,对 α -酮酸及其衍生物与铵盐的还原胺化进行了探索。该反应面临着巨大的挑战,主要包括: (1) α -酮酸及其衍生物在还原胺化条件下(通常需要加热)可能不稳定,能够发生脱羧反应; (2) 由于酮羰基亲电性增加,酮直接还原这一竞争性反应可能占主导; (3) 产物胺具有二齿配位的潜力,从而导致催化剂毒化或者手性配体被取代; (4) 产物中 NH₂ 基团继续与底物发生缩合生成酰胺键,导致副产物增加,目标产物收率下降、分离变困难等。

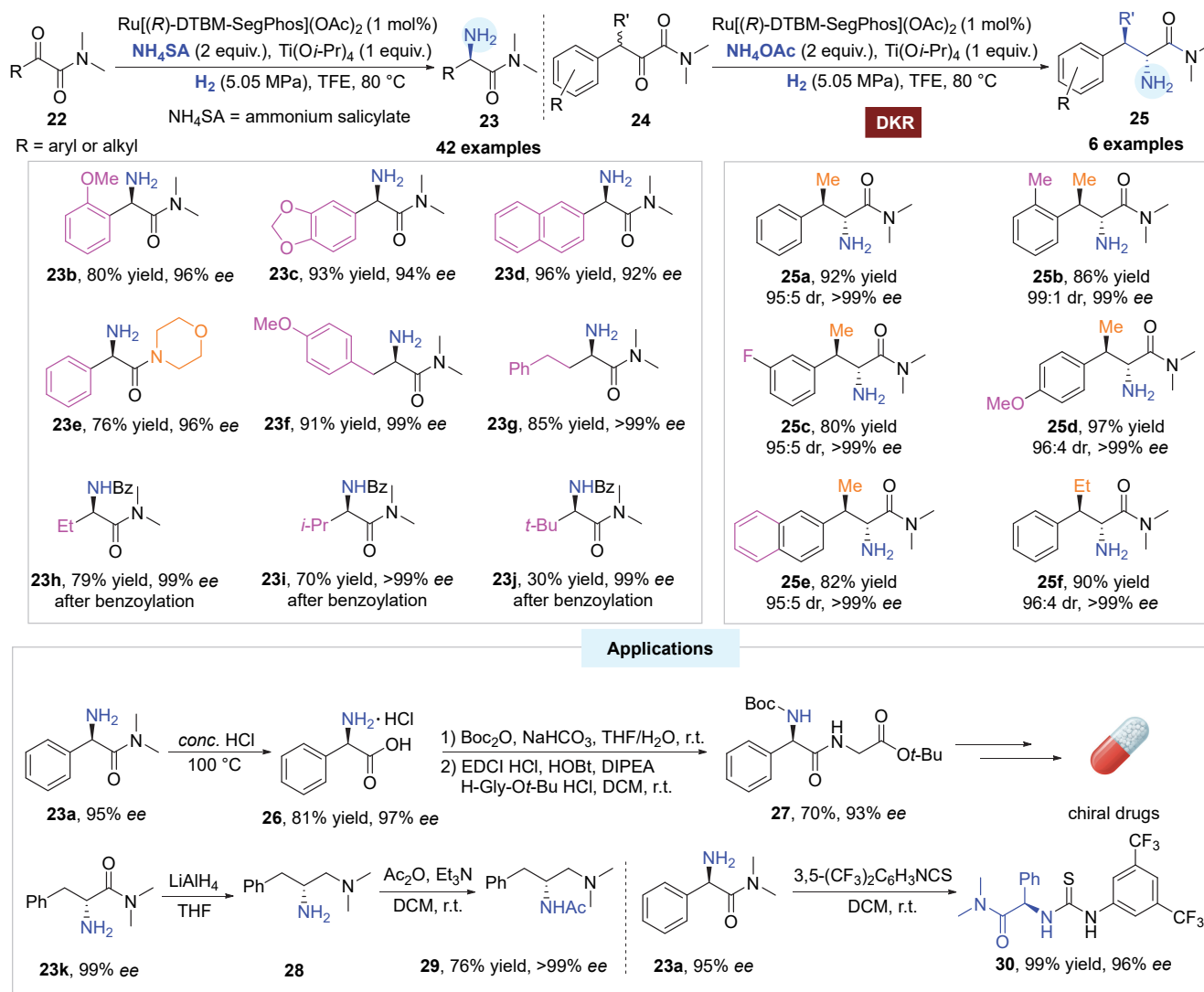
课题组在先前摸索出的催化体系下,以氢气为还原剂,四异丙氧钛为添加剂,对 α -酮酸、 α -酮酯与乙酸铵的反应进行了考察,比较遗憾的是,基本没有得到预期的还原胺化目标产物,主要副产物来源于原位生成的 NH 亚胺中间体发生的缩合反应(非亚胺还原过程)。令人高兴的是,当使用 *N,N*-二甲基 α -酮酰胺为底物时,还原胺化能顺利发生,产物手性 α -NH₂-内酰胺能取得优秀的收率和可接受的 ee 值。不添加四异丙氧钛时,或者使用非钛路易斯酸以及其它布朗斯特酸或分子筛时,反应基本没有目标产物。通过对催化剂、溶剂等条件进行优化,产物最终能取得优秀的收率和对映选择性。在此基础上,对底物普适性进行了考察,无论是 α -芳基取代

的酮酰胺还是 α -烷基取代的酮酰胺, 反应都能取得较好的结果(42 个例子, 高达 99% *ee*), 在底物范围上弥补了不对称仿生转胺化反应的不足, 且与生物催化形成互补. 更进一步, 对 α -芳基、烷基-二取代的酮酰胺底物也进行了考察, 发现该类底物能够顺利地发生动态动力学拆分/还原胺化过程, 产物能给出优秀的收率和对映、非对映选择性(6 个例子, 高达 96 : 4 *dr*, >99% *ee*). 值得一提的是, 反应主要得到 *trans*-构型的产物, 这与四取代脱氢氨基酸衍生物不对称氢化主要得到 *cis*-产物有所不同, 基于此, 推测该反应经历了动态动力学拆分/还原胺化过程, 而不是四取代烯烃的直接氢化. 接下来对产物转化进行了研究, 对映纯的 α -NH₂-内酰胺在盐酸回流条件下可以顺利实现水解, 得到手性 α -NH₂-氨基酸, 光学纯度得到保持. 此外, 产物也可以方便地转化为手性二肽、手性配体和催化剂等高价值手性砌块(Scheme

9)^[27].

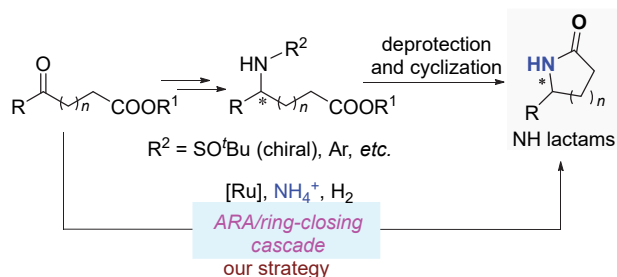
5 芳基酮不对称还原胺化/分子内环化串联

手性 NH 内酰胺广泛存在于生理活性分子和天然产物中, 通过将酰胺键还原可以得到含手性饱和氮杂环如手性哌啶、吡咯啉等结构, 这些氮杂环在药物分子中广泛存在并且在新药研发中获得越来越多的关注. 从 γ 或 δ 酮酸衍生物出发, 首先将酮羰基转化为 NH₂, 然后发生分子内关环, 是合成手性 NH 内酰胺的常用方法之一. 然而该反应通常需要分步进行, 即首先将酮转为芳基或酰基亚胺, 再进行不对称还原, 在脱除氮上的保护基后再关环可以得到内酰胺产物. 而通过不对称还原胺化和分子内环化串联反应可一步得到手性内酰胺, 在我们工作之前还没有化学催化的报道(Scheme 10), 仅有一例酶催化的例子^[28].



图式 9 α -酮酰胺的直接不对称还原胺化及应用

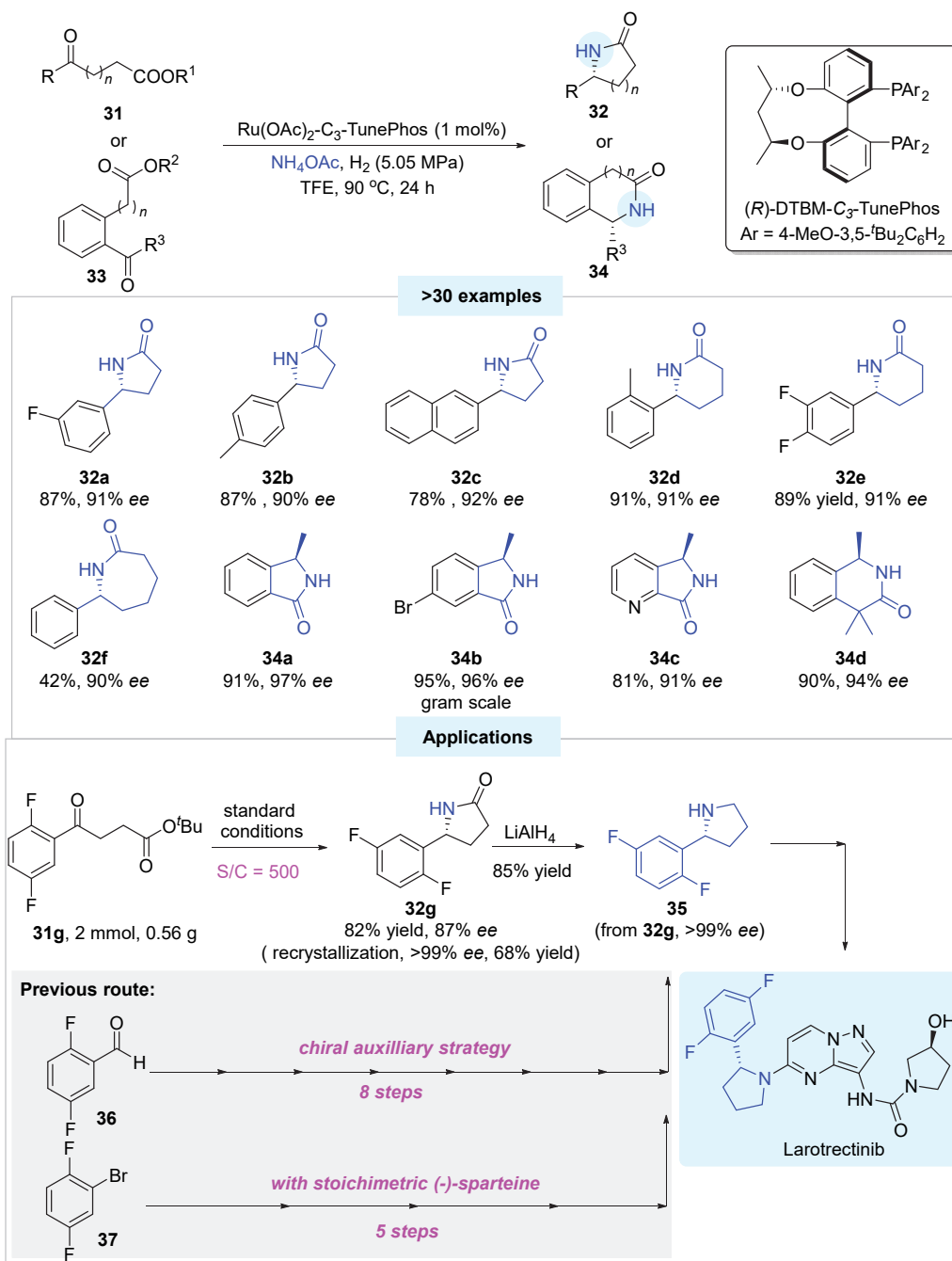
Scheme 9 Direct asymmetric reductive amination of α -keto amide and its applications



图式 10 酮酸衍生物制备手性 NH 内酰胺

Scheme 10 Synthesis of chiral NH lactams from keto-acids

鉴于此, 2019 年我们团队开始研究铵盐与 γ 或 δ 酮酸衍生物之间的不对称还原胺化/分子内环化串联反应 (Scheme 11). 在之前工作的基础上通过系统地优化条件, 成功地以高收率和高对映选择性得到了多样性手性 NH 内酰胺产物^[29]. 该反应具有非常宽泛的底物范围, 对于不同链长的直链型酮酸酯或芳基桥联酮酸衍生物, 产物 NH 内酰胺都能取得良好的收率和优秀的 *ee*. 该串联策略可有效构筑多类高附加值的 NH 内酰胺, 例如 larotrectinib 的手性中间体 **35** 通过此策略仅需要两步就

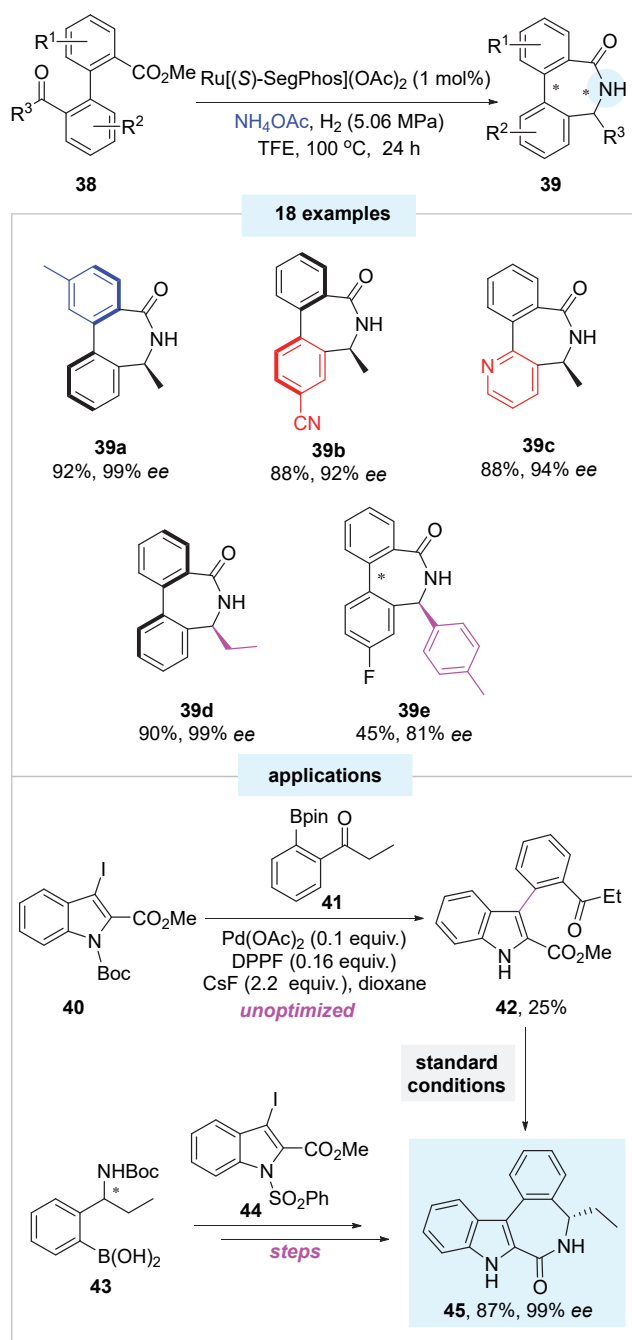


图式 11 还原胺化-关环串联反应合成手性 NH 内酰胺

Scheme 11 Direct synthesis of chiral NH lactams via asymmetric reductive amination-cyclization cascade

可以快捷地合成,而文献从氟代芳香醛或氟代溴苯出发,利用化学计量的手性辅基或者拆分试剂,通过多步操作才能得到该中间体。

随后,我们又以相同的串联策略发展了含联芳基骨架的手性 NH 内酰胺合成。有趣的是,由于环构象的原因,产物中碳中心手性可以诱导产生轴手性。该反应可以用于抗有丝分裂剂 **45** 的快速合成,在标准条件下该串联反应的产率和对映选择性控制都很好(Scheme



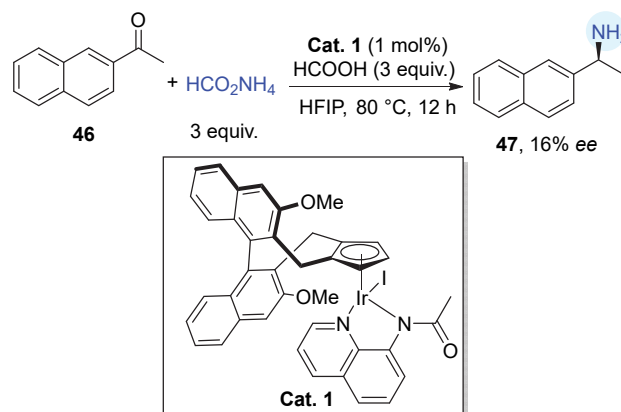
图式 12 还原胺化-关环串联反应合成轴手性 NH 内酰胺
Scheme 12 Synthesis of axially chiral NH lactams via asymmetric reductive amination-cyclization cascade

12)^[30], 文献报道从手性胺出发,经过多步合成才能得到该中间体,我们的方法为多样化、快速合成这类生理活性分子及其衍生物提供了可能。

6 手性 Ir 络合物催化的不对称还原胺化

虽然氢气作还原剂条件下,铵盐参与的不对称还原胺化反应已得到一定程度的发展,底物范围也有所拓宽,但面临着催化体系单一的问题,目前大部分报道均采用了同一种类型的催化剂,即手性双膦-Ru(OAc)₂ 络合物^[31]。尽管手性双膦配体种类繁多,但以目前的结果来看,这类配体形成的催化剂很难解决一些挑战性底物,如烷基-烷基酮、 α -酮酸(酯)等。更重要的是,手性双膦-Ru(OAc)₂ 配合物的催化效率有限,TON 大多小于 500,大部分报道中催化剂用量为 1 mol%,这更进一步限制了该体系在实际生产中的应用。

氢转移反应由于其避免使用氢气而使用甲酸及其衍生物等小分子有机物作为氢源,不需要高压釜,条件温和且操作简单,得到了越来越多的关注。受前人工作的启发^[32],我们探索了甲酸铵同时作为胺源和还原剂,手性 CpIr(III)络合物作为催化剂催化的还原胺化,期望能够拓宽反应的底物范围,提高反应的效率。我们尝试向 CpIr(III)催化剂中引入手性片段,包括在 Cp 骨架上引入手性或者是使用手性二齿辅助配体,遗憾的是,虽然发展的 CpIr(III)催化剂的活性和底物适用范围相比双膦-Ru 体系得到显著的提高和拓展,但手性 CpIr 配合物的对映选择性控制很差,最高只有 16%。推测原因是该类催化剂在氢转移反应中采用“外球”模型,在高温下对映选择性不容易控制(Scheme 13)^[33]。



图式 13 手性 CpIr(III)配合物催化的不对称氢转移还原胺化
Scheme 13 Chiral CpIr(III) complex-catalyzed asymmetric hydrogen transfer reductive amination

7 总结和展望

手性伯胺是手性合成化学和药物化学中最有用、最

多样性的结构之一,然而目前手性伯胺的合成仍然主要依赖于化学拆分或者多步操作,包括预制备官能团化的含氮底物以及反应后脱保护基操作等,相对繁琐.为了解决此问题,我们系统地研究了铵盐作胺源、氢气为还原剂条件下,手性双膦钌络合物催化的酮不对称还原胺化反应,该方法直接将简单易得的酮一步转化为手性伯胺,为极具合成价值的手性伯胺制备提供了一条快捷、有效的途径.在我们工作之前主要是工业界的科学家在研究此反应,进展比较缓慢.在前人工作基础上,通过对配体和催化剂进行优化,我们成功将该反应的底物范围从早期研究得较多的 β -酮酸衍生物拓展到简单的芳基烷基酮、二芳基酮和 α -缩醛酮等,可以方便地制备多样性结构的手性一级苄胺,该类结构是许多药物分子的核心药效基团.此外,我们还巧妙地设计了还原胺化和环化的串联反应,可以一步制得药物化学中常见的药效基团——手性NH内酰胺,产物可以通过还原方便地转化为饱和的手性氮杂环骨架,大大地缩短了一些原料药中间体的合成步骤.我们还发展了 α -酮酰胺和铵盐之间的还原胺化反应,可以高效地构筑光学纯非天然氨基酸衍生物,为一些手性胺配体、催化剂或者多肽活性分子的合成提供了新的手段(Scheme 14).此外,针对1-萘乙

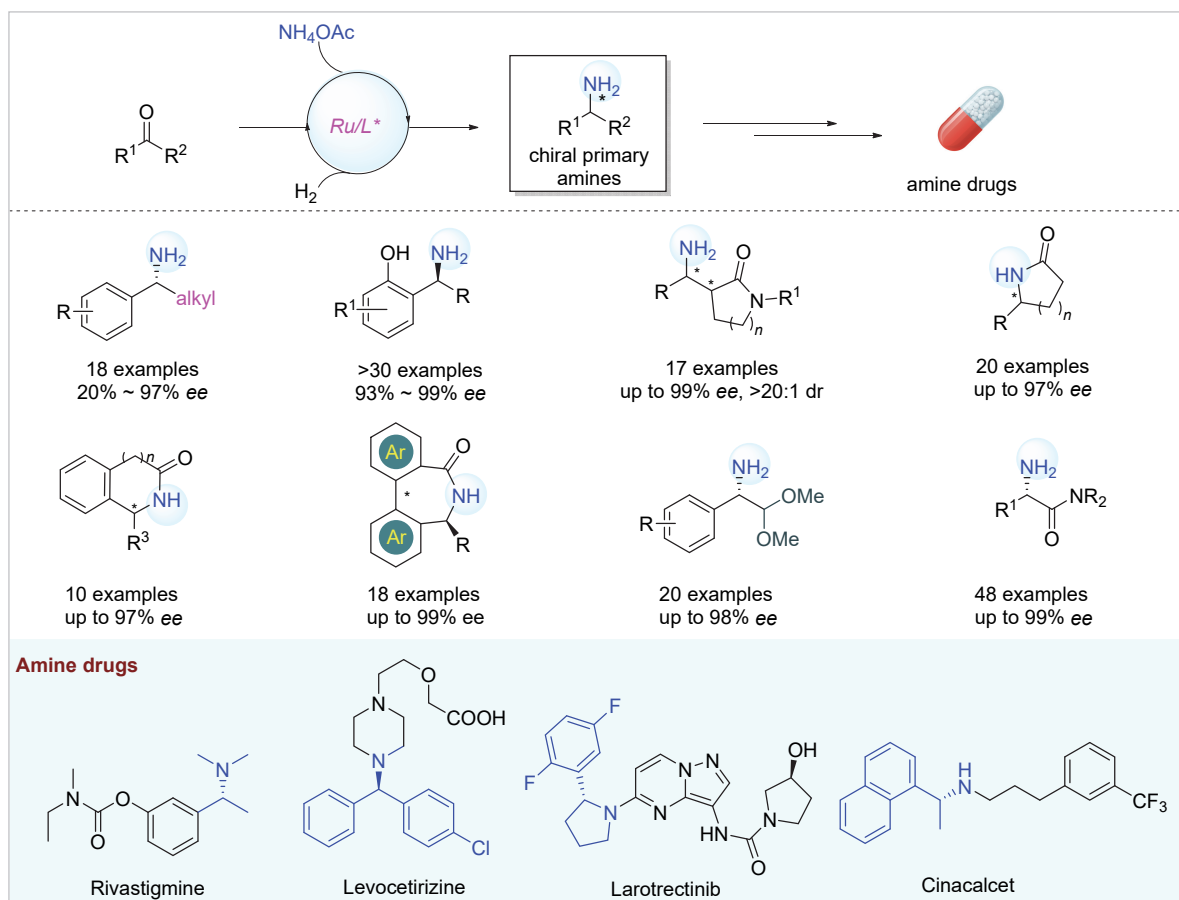
酮的不对称还原胺化反应,我们还进行了工艺优化,成功实现了百公斤级规模制备相应的手性1-萘乙胺(大于99% ee),该产物是西那卡塞等重磅药物的关键中间体,每年的需求量达到4吨.

毫无疑问,铵盐参与的不对称还原胺化是一类非常重要且极具应用前景的反应,然而其仍面临着催化体系单一、催化效率有限等挑战,我们将继续致力于发展新的催化体系并拓宽其适用范围,使铵盐参与的不对称还原胺化反应变得更加实用,从而降低手性伯胺合成成本,助力含胺药物规模化制备和新药研发.

作者简介



代增进,博士,南方科技大学博士后. 2012年6月



图式 14 团队铵盐参与的还原胺化工作总结

Scheme 14 A summary of asymmetric reductive amination with ammonium salts from our team

本科毕业于湖南科技大学化学化工学院, 指导老师为蔡铁军和周再春; 2012年9月到2017年6月期间在武汉大学化学与分子科学学院硕博连读, 导师为彭天右教授和张静副教授; 2017年9月到2019年4月期间在公司工作; 2019年5月到2020年5月期间于加拿大 Wilfrid Laurier University 从事博士后研究, 合作导师为 Dmitry. G. Gusev; 2020年8月至今在南方科技大学张绪穆课题组从事博士后研究工作. 研究兴趣为实用型过渡金属配合物的设计合成, 及其催化的(不对称)氢化反应和醇类无受体脱氢反应.



张绪穆, 博士生导师, 南方科技大学化学系讲席教授. 1982年在武汉大学获得学士学位; 1985年在中国科学院福建物质结构研究所获得硕士学位, 师从卢嘉锡院士; 1987年在加州大学圣地亚哥分校获得硕士学位, 师从 Gerhard N. Schauzer 教授; 1992年在斯坦福大学获得博士学位, 师从 James P. Collman 教授; 1992~1994年在斯坦福大学做博士后研究; 1994~2006年任教于美国宾夕法尼亚州州立大学并获终身教授职位; 2007~2015年任新泽西州立大学化学学院杰出教授; 2015年8月全职加入南方科技大学. 主要研究兴趣包括: 开发新型手性配体并探索其在高效、高选择性不对称氢化、氢甲酰化和烯炔环异构化等反应中的应用; 利用高效不对称氢化规模化制备重磅原料药工艺开发等.



殷勤, 博士生导师, 中国科学院深圳理工大学药学院副教授和中国科学院深圳先进技术研究院医药所副研究员. 2009年本科毕业于湖南师范大学, 师从李金恒教授; 2014年博士毕业于中国科学院上海有机化学研究所, 师从游书力研究员; 2015~2017年, 在德国“洪堡奖学金”支持下, 于柏林工业大学进行博士后研究, 师从 Martin Oestreich 教授; 2017年6月到2021年6月期间

在南方科技大学前沿与交叉科学研究院开展研究工作; 2021年7月加入中国科学院深圳理工大学药学院和中国科学院深圳先进技术研究院医药所, 任课题组长. 研究方向主要聚焦于不对称催化及其在药物制备以及新药发现中的应用.

References

- [1] Top 200 SMALL Molecule Drugs by Sales in 2020, a poster made by Jon, T. Njardarson's group, <https://njardarson.lab.arizona.edu/content/top-pharmaceuticals-poster>.
- [2] Noyori, R.; Ohkuma, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 40, and references therein.
- [3] Chen, Y.-C. *Synlett* **2008**, 1919.
- [4] Glamkowski, E. J.; Gal, G.; Purick, R.; Davidson, A. J.; Slettinger, M. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3510.
- [5] Faber, K.; Fessner, W.-D.; Turner, N. J. *SOS Science of Synthesis: Biocatalysis in Organic Synthesis*, Vol. 1~3, Thieme, Germany, **2015**.
- [6] Ricci, A.; Bernardi, L. *Methodologies in Amine Synthesis: Challenges and Applications*, WILEY-VCH GmbH, Weinheim, **2021**.
- [7] For selected recent reviews on transition-metal-catalyzed ARA, see: (a) Tian, Y.; Hu, L.; Wang, Y. Z.; Zhang, X.; Yin, Q. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 2328. (b) Reshi, N. U. D.; Saptal, V. B.; Beller, M.; Bera, J. K. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 13809.
- [8] Yin, Q.; Shi, Y.; Wang, J.; Zhang, X. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 6141.
- [9] (a) Abdine, R. A. A.; Hedouin, Gaspard.; Colobert, F.; Wencel-Delord, J. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 215. (b) Cabré, A.; Verdager, X.; Riera, A. *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 269. (c) Wang, D.; Hou, C.; Chen, L.; Liu, X.; An, Q.; Hu, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 1355 (in Chinese). (王东, 侯传金, 陈丽凤, 刘小宁, 安庆大, 胡向平, 有机化学, **2013**, *33*, 1355.)
- [10] Hou, G.; Gosselin, F.; Li, W.; McWilliams, J. C.; Sun, Y.; Weisel, M.; O'Shea, P. D.; Chen, C.; Davies I. W.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9882.
- [11] Hou, G.; Tao, R.; Sun, Y.; Zhang, X.; Gosselin, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2124.
- [12] Zhao, Q.; Wen, J.; Tan, R.; Huang, K.; Metola, P.; Wang, R.; Anslyn E. V.; Zhang, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 8467.
- [13] (a) Matsumura, K.; Saito, T. *WO 2005/028419*, **2005**. (b) Bunlaksananusorn, T.; Rampf, F. *Synlett* **2005**, 2682.
- [14] Steinhuebel, D.; Sun, Y.; Matsumura, K.; Sayo, N.; Saito, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11316.
- [15] Matsumura, K.; Zhang, X.; Hori, K.; Murayama, T.; Ohmiya, T.; Shimizu, H.; Saito, T.; Sayo, N. *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 1130.
- [16] Mattei, P.; Moine, G.; Püntener, K.; Schmid, R. *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 353.
- [17] Lou, Y.; Hu, Y.; Lu, J.; Guan, F.; Gong, G.; Yin, Q.; Zhang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 14193.
- [18] Hsiao, Y.; Rivera, N. R.; Rosner, T.; Krska, S. W.; Njolito, E.; Wang, F.; Sun, Y.; Armstrong, J. D.; Grabowski, E. J. J.; Tillyer, R. D.; Spindler, F.; Malan, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9918.
- [19] Kadyrov, R.; Riermeier, T. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5472.
- [20] Tan, X.; Gao, S.; Zeng, W.; Xin, S.; Yin, Q.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2024.
- [21] Donaire, J. G.; Hermesen, M.; Wysocki, J.; Ernst, M.; Rominger, F.; Trapp, O.; Hashmi, A. S. K.; Schäfer, A.; Comba, P.; Schaub, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 355.
- [22] (a) Hu, L.; Zhang, Y.; Zhang, Q. -W.; Yin, Q.; Zhang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 5321. (b) Huang, H. Chang, M. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 1802 (in

- Chinese).
(黄海洲, 常明欣, 有机化学, **2020**, *40*, 1802.)
- [23] Olyaei, A.; Sadeghpour, M. *RSC Adv.* **2019**, *9*, 18467.
- [24] Pan, H.; Xie, Y.; Liu, M.; Shi, Y. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 2389.
- [25] Shi, Y.; Wang, J.; Yang, F.; Wang, C.; Zhang, X.; Chiu, P.; Yin, Q. *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 513.
- [26] Xie, Y.; Pan, H.; Liu, M.; Xiao, X.; Shi, Y. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 1740.
- [27] Hu, L.; Wang, Y.-Z.; Xu, L.; Yin, Q.; Zhang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, e202202552.
- [28] Mourelle-Insua, Á.; Zampieri, L. A.; Lavandera, I.; Gotor-Fernández, V. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 686.
- [29] Shi, Y.-J.; Tan, X.-F.; Gao, S.; Zhang, Y.; Wang, J.-X.; Zhang, X.-M.; Yin, Q. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 2707.
- [30] Zhang, Y.; Liu, Y.-Q.; Hu, L.-A.; Zhang, X.-M.; Yin, Q. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 6479.
- [31] For an iridium catalytic system, see: Gao, Z.; Liu, J.; Huang, H.; Geng, H.; Chang, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 27307.
- [32] (a) Talwar, D.; Salguero, N. P.; Robertson, C. M.; Xiao, J. *Chem.-Eur. J.* **2014**, *20*, 245.
(b) Wang, C.; Pettman, A.; Bacsa, J.; Xiao, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7548.
(c) Tanaka, K.; Miki, T.; Murata, K.; Yamaguchi, A.; Kayaki, Y.; Kuwata, S.; Ikariya, T.; Watanabe, M. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 10962.
- [33] Dai, Z.; Pan, Y.; Wang, S.; Zhang, X.; Yin, Q. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 8934.

(Li, L.)