

[RuCl(*p*-cymene)-(S)-BINAP]Cl 催化不对称合成反式-3-氨基-双环[2.2.2]辛烷-2-甲酸乙酯

周章涛 王 杨 程冰心 叶伟平*

(深圳市华先医药科技有限公司 广东深圳 518118)

摘要 反式-3-氨基-双环[2.2.2]辛烷-2-甲酸乙酯是以 RNA 聚合酶 PB2 亚基作为靶点的一类抗流感新药(如匹莫地韦和 ZSP1273)的关键手性片段。目前,该片段的市场需求量在数百公斤到吨级级别,与之相对应的多个创新药已经处于临床研究阶段。采用[RuCl(*p*-cymene)-(S)-BINAP]Cl 为催化剂,通过不对称转移氢化的方式一步构建了反式构型 3-氨基-双环[2.2.2]辛烷-2-甲酸乙酯,对映选择性最高可达 98% *ee* 以上,从而避免了构型翻转及脱保护等工艺过程,具备工业化放大生产的潜质与商业价值。

关键词 流感; 钌催化; 不对称转移氢化; β -氨基酸酯

[RuCl(*p*-cymene)-(S)-BINAP]Cl Catalyzed Asymmetric Preparation of *trans*-3-Amino-bicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic Acid Ethyl Ester

Zhou, Zhangtao Wang, Yang Cheng, Bingxin Ye, Weiping*

(Shenzhen HwaGen Pharmaceutical Co., Ltd, Shenzhen, Guangdong 518118)

Abstract *trans*-3-Amino-bicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid ester is the key common chiral fragment of some novel antiviral drugs (like Pimodivir and ZSP1273), which targets the PB2 subunit of RNA polymerase. Now, the market demand of this molecule is at level of hundreds kilograms to tons, and there are several related innovative drugs in clinical study. Here a asymmetric transfer hydrogenation strategy to directly construct *trans*-3-amino-bicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid ethyl ester using [RuCl(*p*-cymene)-(S)-BINAP]Cl as catalyst with excellent enantioselectivity (over 98% *ee*) and without tautomerization and protecting/de-protecting process is developed, which holds the potential of scale up production and commercial value.

Keywords influenza; Ru catalysis; asymmetric transfer hydrogenation; β -amino acid ester

由流感病毒引发的流感是一种急性呼吸道传染病,尤其易在免疫力较弱的人群中传播,轻者会引起不同程度的肺炎或是心脏衰竭,严重情况下可致死^[1]。该类病毒在经过多轮全球大爆发与变异之后,已经具有较强的耐药性^[2],因此开发新型作用机制的抗流感病毒新药迫在眉睫。早前,Vertex 公司披露了一种治疗流感的新药 VX-787(图 1),并于 2013 年完成了 II 临床研究,VX-787 表现出良好的流感病毒抑制作用^[3],之后在 2014 年与强生达成合作,并授权其全球开发、制造及商业化权利,这款新药后来又被称为“匹莫地韦”(Pimodivir, VX-787)^[4]。但令人遗憾的是在 2020 年,强生旗下的杨森制药宣布针对住院甲型流感患者进行的匹莫地韦 III 期试验结果不理想,进而停止了匹莫地韦的继续开发。国

内的众生睿创公司独辟蹊径,在匹莫地韦分子的基础上进行创新,开发的 ZSP1273(图 1)通过抑制流感病毒的 RNA 聚合酶,以此来限制病毒的复制,从而达到抗病毒

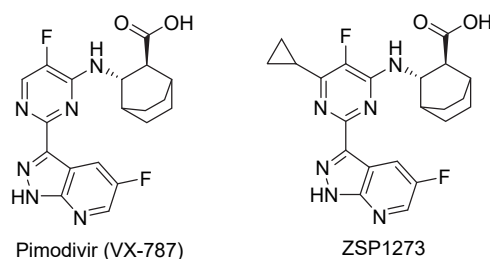


图 1 抗流感新药明星分子
Figure 1 Promising drug molecules of anti-influenza

* Corresponding author. E-mail: weiping.ye@rafflespt.com

Received January 31, 2023; revised March 14, 2023; published online April 26, 2023.

Project supported by the Shenzhen Science and Technology Program (No. KQTD20190929172447117).

深圳市科技计划(No. KQTD20190929172447117)资助项目。

的作用^[5]。目前,该创新药已经进入临床三期研究阶段,未来具有较大的市场潜力。

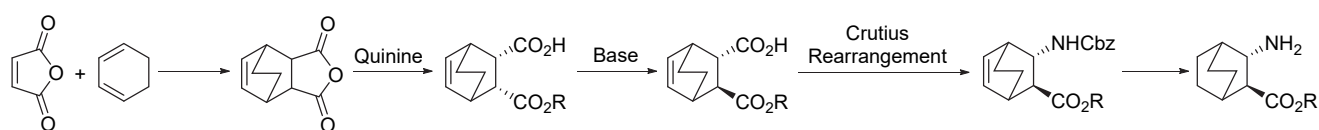
在构建 Pimodivir 或者 ZSP1273 药物分子的过程中,手性 3-氨基-双环[2.2.2]辛烷-2-甲酸起着至关重要的作用。目前,在关于手性 3-氨基-双环[2.2.2]辛烷-2-甲酸的合成报道文献中,有如下技术路线:早期的工艺路线中,基于供体-受体(D-A)反应优先构建桥环结构(Scheme 1, A~C),然后经过去对称化(A 和 C)或手性诱导(B)得到目标化合物^[3a,6]。但此类方法中,环戊二烯起始物料稳定性较差,且不易获得,放大生产工艺安全风险较大。受手性诱导技术路线启发,莱佛士制药科研人员采用 3-羰基-双环[2.2.2]辛烷-2-甲酸乙酯作为起始物料, *S*-1-苯乙胺为手性诱导试剂,经过烯胺中间体、双键还原、构型翻转和脱苄基得到目标构型化合物(Scheme 1, D)^[7]。此路线避免了手性拆分步骤,整体收率得到极大提升。但在绝对构型的构建过程中需要进行构型翻转步骤。之后,强生提交的专利进一步简化了工艺路线,由 3-羰基-双环[2.2.2]辛烷-2-甲酸乙酯经不对称还原胺化,一步构建目标化合物(Scheme 1, E)^[8]。本工作采用不对称

转移氢化策略,由烯胺一步构建目标化合物,催化剂用量低,对映选择性高,具备工业化放大生产的潜力(Scheme 1, F)。

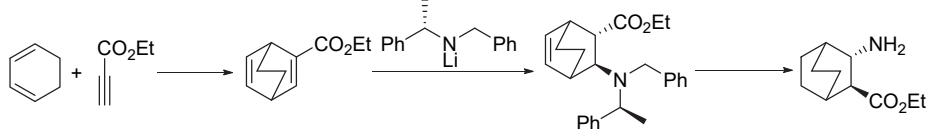
1 结果与讨论

在开展相关的研发工作前,参照专利方案,尝试了不对称还原胺化(表 1)。氢源为甲酸铵或者甲酸-三乙胺体系,胺源采用氨水、醋酸铵或氯化铵。在甲酸铵作为氢源的条件下,使用氨水或无水氯化铵或无水醋酸铵,底物 **1** 均无法实现完全转化,且有大量烯胺中间体 **3** 以及底物 **1** 与产物 **2** 缩合形成的副产物 **4**(表 1, Entries 1~5)。在甲酸铵既作氢源,也作胺源的条件下,转化率有进一步提升,但仍无法避免大量的缩合副产物 **4** 的生成,目标化合物 **2** 的收率均偏低(表 1, Entry 6)。使用甲酸-三乙胺(物质的量之比为 5/3)作为氢源体系,也得到如上所述的类似中控纯度,但其对映异构选择性反而更差(表 1, Entries 7~11)。根据实验结果,目前化合物 **2** 采用不对称还原胺化工艺还达不到预期结果,不具备商业化放大生产的潜力,需要进一步开发合适的工艺。

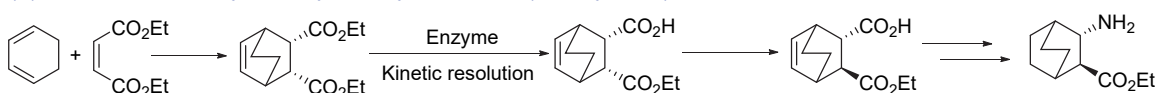
(A) D-A reaction, desymmetrization and tautomerization (Ren, 2018)



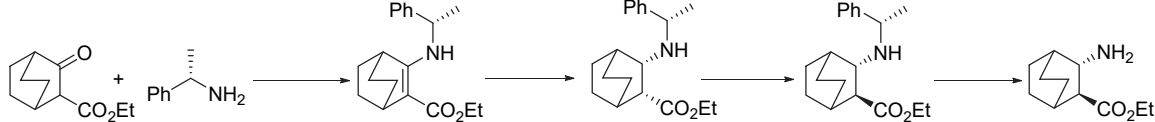
(B) D-A reaction and chiral induction (Nti-addae, 2015)



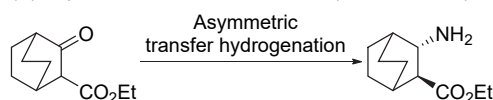
(C) D-A reaction and enzyme catalyzed desymmetrization (Tanoury, 2015)



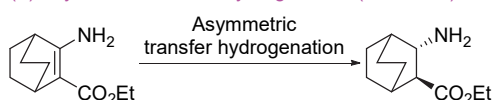
(D) Chiral induction and tautomerization (Zhou, 2021)



(E) Asymmetric reductive amination (Mewald, 2020)



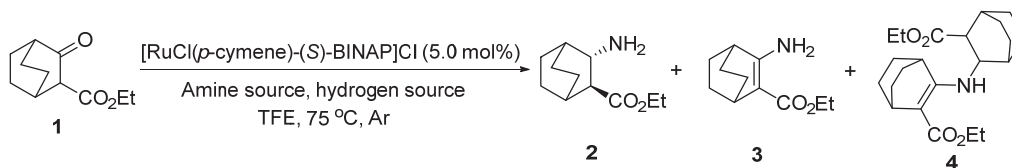
(F) Asymmetric transfer hydrogenation (This work)



图式 1 3-氨基-双环[2.2.2]辛烷-2-甲酸酯手性片段研究进程
Scheme 1 Research progress of trans-3-amino-bicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid ester

表 1 不对称还原胺化条件筛选^a

Table 1 Screening reaction conditions for the asymmetric reductive amination



Entry	Hydrogen source	Amine source	GC yield/%				ee/% of 2
			1	2	3	4	
1	HCO ₂ NH ₄	aq. NH ₃ ·H ₂ O	39.4	20.7	14.5	4.3	93.8
2	HCO ₂ NH ₄	aq. NH ₄ Cl	31.7	38.2	7.3	4.8	92.9
3	HCO ₂ NH ₄	aq. NH ₄ Ac	32.7	36.2	8.3	5.0	89.9
4	HCO ₂ NH ₄	NH ₄ Cl	13.9	43.9	3.4	8.9	86.5
5	HCO ₂ NH ₄	NH ₄ Ac	22.9	25.7	9.4	10.1	88.5
6 ^b	HCO ₂ NH ₄		1.0	51.1	1.0	4.1	92.7
7 ^c	HCO ₂ H/Et ₃ N	aq. NH ₃ ·H ₂ O	44.1	21.1	11.8	2.9	58.7
8 ^d	HCO ₂ H/Et ₃ N	aq. NH ₄ Cl	24.5	52.7	2.1	2.5	79.1
9 ^d	HCO ₂ H/Et ₃ N	aq. NH ₄ Ac	1.8	53.4	1.0	5.5	70.5
10	HCO ₂ H/Et ₃ N	NH ₄ Cl	39.1	36.2	0.4	0.9	68.1
11	HCO ₂ H/Et ₃ N	NH ₄ Ac	0.4	52.8	0.2	1.4	67.1

^a Reaction conditions: **3** (5.0 mmol), [RuCl(*p*-cymene)-(S)-BINAP]Cl (5.0 mol%), hydrogen source (25.0 mmol), amine source (5.0 mmol), TFE (10.0 mL), 16 h under Argon. ^b HCO₂NH₄ also works as amine source. ^c 27% NH₃·H₂O. ^d 10 equiv. of H₂O added.

根据表 1 中的不对称还原胺化实验结果,发现底物 **1** 容易停留在烯胺中间体 **3** 阶段,而没有进一步还原成化合物 **2**。因此,为了减少烯胺中间体转化过程,直接使用烯胺中间体 **3** 作为不对称氢化还原的底物,或许能抑制反应体系部分关键杂质的生成,提升整体纯度与收率。

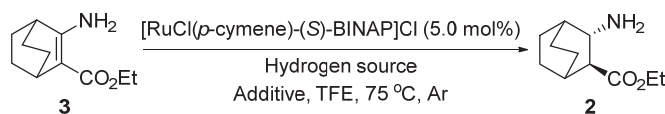
为此,进行了如表 2 所示的不对称转移氢化条件初步筛查。氢源仍然采用甲酸铵或者甲酸-三乙胺体系,添加剂为各类型质子酸。首先是甲酸铵体系,在还原胺化的条件下,产物中控纯度最高为 51.1%(表 1, Entry 6),而在不对称转移氢化的条件下,烯胺中间体 **3** 可以顺利地被还原为目标化合物 **2**,产物气相色谱(GC)中控纯度提高到 74.4%,*ee* 值也从 92.7%提高到了 98.0%(表 2, Entry 1)。在上述反应条件中,加入氯化铵添加剂,产物 **2** 的中控纯度进一步提升到了 86.0%(表 2, Entry 2)。将氢源换成甲酸-三乙胺体系,氯化铵作为添加剂,虽然底物的转化率高,但产物 **2** 的 GC 中控纯度只有 61.1%,*ee* 值也有所下降(表 2, Entry 3)。通过对比,相较于甲酸-三乙胺体系,甲酸铵仍然是较合适的氢源。后续对酸添加剂进行了筛查,通过实验数据发现,质子性酸添加剂对反应体系都有不同程度的破坏作用,虽然 GC 收率均保持中等以上的结果,但 *ee* 值均有不同程度的降低(表 2, Entries 4~7),远低于最开始的甲酸铵-氯化铵体系。在转化过程中,即使原料 **3** 可以完全转化,但除了生成目标化合物 **2** 外,还有部分原料 **3** 水解得到化合物 **1** 或形成缩合副产物 **4**,这与表 1 中各实验的中控数据类似。

另外,在之前有文献报道甲酸铵释放的二氧化碳会与产物胺形成甲酰胺类副产物^[9]。为此,我们在原始反应条件的基础上,进行了氩气鼓泡除二氧化碳的操作,但实验结果显示产物的 GC 收率没有明显的提升(表 2, Entry 8)。

由于钌金属催化剂在整体的物料成本中占比较高,需要进一步降低催化剂的使用量。因此,紧接着我们对催化剂用量做了进一步筛查。在原有常压条件下,尝试了将催化剂用量由 5.0 mol%逐步降低到 2.0 mol%。随着催化剂用量减少,虽然对映异构选择性可以维持,但转化率和目标化合物的中控纯度下降十分明显,在相同的反应时间内无法实现完全转化(表 3, Entries 1~5)。由于在转移氢化过程中,如果甲酸分解释放氢源的速率过快,钌-氢活性催化剂中间体会将氢源以氢气的形式释放,氢气再快速地溢出溶剂表面,从而降低了反应体系活性氢源浓度,导致反应速率变慢^[10]。为了放慢氢气聚集与释放的速率,我们将常压史莱克反应管换成封管反应器来增加反应过程中的压力。实验结果显示,封管反应的催化剂用量为 2.5 mol%时,实验结果就可以达到之前使用 5.0 mol%催化剂的水平(表 3, Entry 5)。当继续降低封管反应条件下催化剂用量到 2.0 mol%时,反应结果仍没有较大变化,之后从 2.0 mol%继续降低到 0.5 mol%的时候,原料已经无法完全转化(表 3, Entries 6~9)。因此,在权衡催化效果与催化剂使用成本的前提下,封管反应条件下的催化剂用量在 2.0 mol%可以保证较高转化率和中控纯度。

表 2 不对称转移氢化条件尝试^a

Table 2 Reaction condition screening of asymmetric transfer hydrogenation

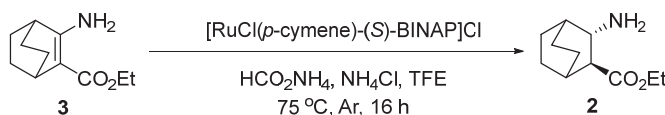


Entry	Hydrogen source	Additive	Conversion/% of 3	GC yield/% of 2	ee/% 2
1	HCO ₂ NH ₄		98.1	74.4	98.0
2	HCO ₂ NH ₄	NH ₄ Cl	99.0	86.0	97.4
3	HCO ₂ H/Et ₃ N	NH ₄ Cl	99.0	61.1	96.0
4	HCO ₂ NH ₄	HCO ₂ H	97.6	71.7	92.5
5	HCO ₂ NH ₄	AcOH	99.0	75.6	82.5
6 ^b	HCO ₂ NH ₄	HCl	96.1	61.2	88.3
7	HCO ₂ NH ₄	PhCO ₂ H	91.0	61.2	39.0
8 ^c	HCO ₂ NH ₄	NH ₄ Cl	99.0	85.0	97.3

^a Reaction conditions: **3** (5.0 mmol), [RuCl(*p*-cymene)-(S)-BINAP]Cl (5.0 mol%), hydrogen source (25.0 mmol), additive (5.0 mmol), TFE (10.0 mL), 16 h under Argon. ^b HCl was trapped with **3** before used. ^c Bubble with Argon.

表 3 催化剂当量的筛查^a

Table 3 Catalyst loading screening



Entry	Catalyst loading/mol%	Conversion/% of 3	GC yield/% of 2	ee/% of 2
1 ^b	5.0	99.0	86.0	98.0
2 ^b	4.0	84.3	62.3	97.4
3 ^b	3.0	78.9	57.1	97.5
4 ^b	2.0	64.6	36.4	99.0
5 ^c	2.5	99.9	86.3	97.4
6 ^c	2.0	99.9	86.0	97.4
7 ^c	1.5	93.1	79.6	97.8
8 ^c	1.0	91.1	74.8	97.5
9 ^c	0.5	30.1	5.9	99.0

^a Reaction conditions: **3** (5.0 mmol), HCO₂NH₄ (25.0 mmol), NH₄Cl (5.0 mmol), TFE (10.0 mL). ^b Under 101 kPa pressure. ^c Proceeded in sealed tube.

由上述实验结果可知, 压力对此不对称转移氢化有正向的促进作用, 但封管条件下, 反应内部压力是多少还无从知晓. 因此, 为了进一步探究清楚压力与反应转化率之间的关系, 对反应体系压力的影响进行了筛查. 调整反应过程的压力为 0.3 MPa 时, 反应的中控结果与直接使用封管的条件一样(表 3, Entry 6; 表 4, Entry 1). 随后, 逐渐增加反应体系压力到 0.5 和 1.0 MPa, 反应中 控结果没有明显的改善(表 4, Entries 2~3), 故综合反应釜加压条件与反应的转化率, 反应体系建议维持在 0.3~0.5 MPa 的压力条件下. 如前所述, 根据不对称转移氢化的反应机理, 甲酸铵解离释放氢源, 然后经钌催化剂活化形成活性钌-氢配合物, 进而再转移到底物上进行还原反应. 而活性钌-氢配合物在解离过程中, 活性氢源易彼此结合形成氢气溢出反应溶剂. 这也可以解释为什么需要过量的甲酸铵以及适当憋压对催化体系有促进作用. 沿着这个思路, 尝试直接用氢气作为憋压气体, 希望从反应平衡移动的角度来减缓活性氢结合成

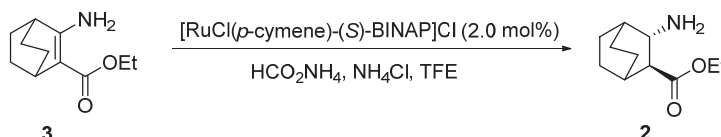
氢气释放的速率. 实验结果显示, 虽然产物的中控纯度没有明显提升, 但对映异构选择性由 97.4%提升到了 98.4%(表 4, Entry 4). 但如果该催化体系只有氢气作为氢源, 即使在 2.0 MPa 条件下, 产物 **2** 的对映异构选择性也只有 91.8%(表 4, Entry 5). 由此可见, 不对称转移氢化的氢源甲酸铵对反应体系起到主要的作用, 而背压的氢气作为辅助作用, 两者一起促成在该催化体系下获得更高的对映异构选择性. 此外, 还对反应温度进行了简要考察, 升高反应温度不能提升产物 **2** 的中控纯度, 反而增加了副产物的占比(表 4, Entry 6). 降低反应温度, 在相同的反应时间内, 底物 **3** 无法完全转化, 产物 **2** 的中控纯度也偏低, 有大量原料残留(表 4, Entry 7).

最后, 对反应溶剂进行了筛查. 基于产业化的思路, 反应溶剂的选择主要集中在常规、易得且经济实惠的种类. 其中三氟乙醇表现出优异的反应促进效果(表 5, Entry 1), 而同类型的乙醇却表现出较差的促进作用, 在相同反应时间内, 还有将近一半的原料残留(表 5, Entry

2), 其余常规溶剂, 如甲醇、乙腈、*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)、四氢呋喃和甲苯均没有在本催化体系中表现出良好的促进效果(表 5, Entries 3~7). 这可能是与三氟乙醇独特的物理和化学性质相关, 强吸电基团三氟甲基增加了三氟乙醇的酸性, 使其与底物或产物之间的氢键作用力更强, 对反应体系有明显的极化作用. 虽然采用三氟乙醇的反应体系, 催化效果显著, 但三氟乙醇的单价

较高, 工业放大生产时, 物料成本会大幅增加. 因此, 对反应体系的三氟乙醇进行了回收率和回收三氟乙醇使用效果测试. 经测定, 反应结束后, 经常压蒸馏可以回收接近 70% 的三氟乙醇, 而使用回收的三氟乙醇参与不对称转移氢化反应, 其实验结果与使用新三氟乙醇的效果相当, 无明显差别(表 5, Entry 8).

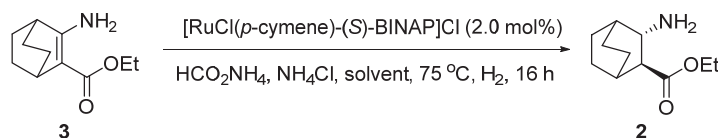
表 4 反应压力对催化体系的影响^a
Table 4 Pressure effect on catalytic system



Entry	P/105 Pa	Temperature/°C	Conversion/% of 3	GC yield/% of 2	ee/% of 2
1	3	75	99.9	86.0	97.4
2	5	75	99.9	86.5	97.4
3	10	75	99.9	82.9	97.3
4 ^b	5	75	99.9	86.0	98.4
5 ^c	20	75	99.9	82.8	91.8
6	5	85	99.9	75.0	90.1
7	5	65	80.3	62.9	94.5

^a Reaction conditions: **3** (5.0 mmol), [RuCl(*p*-cymene)-(S)-BINAP]Cl (2.0 mol%), HCO₂NH₄ (25.0 mmol), NH₄Cl (5.0 mmol), TFE (10.0 mL). ^b H₂ as back pressure gas. ^c Without HCO₂NH₄, only H₂ gas as hydrogen source.

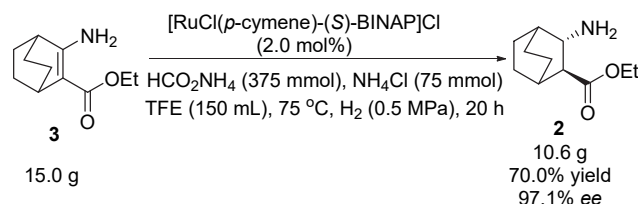
表 5 反应溶剂的筛查
Table 5 Solvent screening^a



Entry	Solvent	Conversion/% of 3	GC yield/% of 2	ee/% of 2
1	TFE	99.9	86.0	98.4
2	EtOH	47.1	16.4	99.0
3	MeOH	24.3	3.1	ND
4	CH ₃ CN	16.2	0	ND
5	DMF	10.1	0.6	ND
6	THF	12.1	0.3	ND
7	Toluene	14.2	1.5	ND
8 ^b	TFE	99.9	86.1	98.4

^a Reaction conditions: **3** (5.0 mmol), [RuCl(*p*-cymene)-(S)-BINAP]Cl (2.0 mol%), HCO₂NH₄ (25.0 mmol), NH₄Cl (5.0 mmol), solvent (10.0 mL), 16 h under H₂ with 0.5 MPa pressure. ^b Use recovered TFE as reaction solvent.

最后, 根据最终优化后的反应条件进行了 15 g 级的放大工艺验证(Scheme 2). 从反应的结果可知, 反应中控结果与小试结果接近, 工艺重现性较好. 唯一差别较大的地方是, 反应完成时间稍比小试条件要长 4 h, 这可能是由于体系反应初期, 放大体系升温较慢, 且甲酸铵与氯化铵的溶解速率较低, 以及搅拌效果的差异所致.



图式 2 化合物 2 的克级放大合成
Scheme 2 Gram-scale synthesis of compound 2

2 结论

以 3-氨基双环[2.2.2]辛-2-烯-2-甲酸乙酯为起始物料,以最普通、廉价的(*S*)-(-)-2,2'-双(二苯基膦)-1,1'-联萘(*S*-BINAP)为手性配体,实现了钌金属催化的不对称转移氢化反应,以高达 98%的对映选择性获得目标化合物反式-3-氨基-双环[2.2.2]辛烷-2-甲酸乙酯,并完成了十克级别的工艺放大验证实验。该催化体系简单、高效且易操作,具备产业化放大生产的潜力。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

核磁共振仪为 Bruker Avance NEO 400 型;液相-质谱仪为 Agilent 1290 infinity II UPLC-Agilent G6125C 型;高效液相色谱仪为 Thermo U3000,色谱柱为 CHIRALP-AK®IG, 4.6 mm×150 mm, 5 μm;气相色谱仪为 Agilent 8890,色谱柱为 SH-Rtx-1701, 30 m×0.53 mm, 1.50 μm。催化剂络合物氯化[(*S*)-(-)-2,2'-双(二苯基膦)-1,1'-联萘](*p*-伞花素)氯化钌(II)购买于新乡市润宇新材料科技有限公司,其他试剂均为分析纯级。

3.2 实验方法

3.2.1 不对称还原胺化合成反式-3-氨基-双环[2.2.2]辛烷-2-甲酸乙酯(2)

于 50 mL 史莱克管中加入 **3** (1.0 g, 5.0 mmol)、甲酸铵(1.58 g, 25.0 mmol)、氯化铵(0.5 g, 10.0 mmol)、催化剂络合物[RuCl(*p*-cymene)-(*S*)-BINAP]Cl (231.7 mg, 0.25 mmol)和已除氧的三氟乙醇(10.0 mL),使用氩气置换体系 3 次,氩气氛下 75 °C 反应 20 h,减压浓缩除去反应溶剂。然后再加入水(5.0 mL)和二氯甲烷(10.0 mL)溶解残余物,使用稀盐酸(2.0 mol/L)调节体系 pH 到 1~2,静置分层除去有机相,使用稀氢氧化钠水溶液(2.0 mol/L)调节水相体系 pH 到 12~13,水相用二氯甲烷(20.0 mL)萃取,得到有机相经过饱和食盐水(10.0 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥之后,减压浓缩得到 0.31 g 淡黄色油状物 **2**。收率 31.0%, 86.5% *ee* [HPLC, CHIRALPAK®IG column, 正己烷/乙醇/二乙胺(*V*:*V*:*V*=850:150:0.5), 1 mL/min, 210 nm]。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.51 (s, 2H), 4.19 (dd, *J*=8.0 Hz, 2H), 3.87 (s, 1H), 2.70 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 1.97~2.12 (m, 3H), 1.77~1.89 (m, 1H), 1.47~1.65 (m, 4H), 1.36~1.46 (m, 2H), 1.26 (t, *J*=8.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 172.66, 77.13, 61.26, 51.36, 47.76, 27.84, 25.02, 24.06, 20.72, 18.77, 14.27; HRMS calcd for C₁₁H₂₀NO₂ [M+H]⁺ 198.1230, found 198.1231.

3.2.2 3-氨基双环[2.2.2]辛-2-烯-2-甲酸乙酯(3)的合成

于 1.0 L 三口烧瓶中加入 **1** (150 g, 0.765 mol)、乙酸铵(118 g, 1.53 mol)和乙醇(750 mL), 70 °C 反应 10 h,减压浓缩溶剂,加入水(600 mL)和乙酸乙酯(1500 mL)萃取,静置分层,得到的有机相用水(600 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,蒸除溶剂得到 175 g 淡黄色油状物 3-氨基双环[2.2.2]辛-2-烯-2-甲酸乙酯(**3**),加入水(700 mL)和乙醇(350 mL)溶解残余物并进行重结晶,过滤,干燥,得到雪白色晶体 **3**,收率 79.6%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 4.13 (dd, *J*=14.4 Hz, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.28 (s, 1H), 1.33~1.61 (m, 8H), 1.26 (t, *J*=7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 167.63, 96.40, 77.10, 58.66, 37.08, 27.53, 27.34, 25.25, 14.68; HRMS calcd for C₁₁H₁₈NO₂ [M+H]⁺ 196.2030, found 196.2029.

3.2.3 不对称转移氢化合成反式-3-氨基-双环[2.2.2]辛烷-2-甲酸乙酯(2)

于 50 mL 史莱克管中加入 **3** (1.0 g, 5.0 mmol)、甲酸铵(1.58 g, 25 mmol)、氯化铵(267.5 mg, 5.0 mmol)、催化剂络合物[RuCl(*p*-cymene)-(*S*)-BINAP]Cl (92.69 mg, 0.1 mmol)和已脱氧的三氟乙醇(10.0 mL),使用氩气置换体系 2 次,再用氢气加压到 0.5 MPa, 75 °C 条件下,反应 16 h。减压浓缩除去反应溶剂,然后加入水(5.0 mL)和二氯甲烷(10.0 mL)溶解残余物,用稀盐酸(2.0 mol/L)调节体系 pH 到 1~2,静置分层除去有机相,用稀氢氧化钠水溶液(2.0 mol/L)调节水相 pH 到 12~13,水相用二氯甲烷(20.0 mL)萃取,得到的有机相经过饱和食盐水(10.0 mL)洗涤、无水硫酸钠干燥之后,减压浓缩得到淡黄色油状物反式-3-氨基-双环[2.2.2]辛烷-2-甲酸乙酯(**2**) 0.71 g,收率 71.0%, 98.4% *ee*。

3.2.4 放大制备反式-3-氨基-双环[2.2.2]辛烷-2-甲酸乙酯(2)

于 200 mL 不锈钢高压反应釜中加入 **3** (15.0 g, 75.0 mmol)、甲酸铵(23.7 g, 375 mmol)、氯化铵(4.00 g, 75 mmol)、催化剂络合物[RuCl(*p*-cymene)-(*S*)-BINAP]Cl (1.39 g, 1.5 mmol)和已脱氧的三氟乙醇(150 mL)。然后关闭釜盖,用真空泵与氩气交替置换体系 2 次,之后再 将氩气钢瓶转为氢气钢瓶,再次置换一次,维持釜内压力到 0.5 MPa。开启加热套与搅拌器,釜内升温到 75 °C,并持续搅拌 16~20 h。反应完毕后,减压浓缩回收三氟乙醇溶剂,然后向残留物中加入水(75.0 mL)和二氯甲烷(150.0 mL),搅拌均匀后,用稀盐酸(2.0 mol/L)调节水相 pH 到 1~2,静置分层除去有机相,然后水相再用氢氧化钠水溶液(2.0 mol/L)调节 pH 值到 12~13。之后水相再用二氯甲烷(300.0 mL)萃取,有机相再依次经过饱和食盐水(150.0 mL)洗涤和无水硫酸钠干燥后,减

压浓缩得到淡黄色油状物反式-3-氨基-双环[2.2.2]辛烷-2-甲酸乙酯(**2**), 10.6 g, 收率 70.0%, 97.1% *ee*.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **2**~**4** 的 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 谱图以及化合物 **2** 的手性液相谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] (a) Paules, C.; Subbarao, K. *Lancet* **2017**, 390, 697.
(b) Zhang, A. J. *Chin. J. Control Endem. Dis.* **2009**, 24, 1 (in Chinese).
(张爱君, 中国地方病防治杂志, **2009**, 24, 1.)
- [2] (a) Ziegler, T.; Hemphill, M. L.; Ziegler, M. L.; Perez-Oronoz, G.; Klimov, A. I.; Hampson, A. W.; Regnery, H. L.; Cox, N. J. *J. Infect. Dis.* **1999**, 180, 935.
(b) Deyde, V. M.; Xu, X.; Bright, R. A.; Shaw, M.; Smith, C. B.; Zhang, Y.; Shu, Y.; Gubareva, L. V.; Cox, N. J.; Klimov, A. I. *J. Infect. Dis.* **2007**, 196, 249.
- [3] (a) Tanoury, G. J.; Nugent, W. A.; Dvornikovs, V.; Rose, P. J. *WO 2015073481*, **2015**.
(b) Byrn, R. A.; Jones, S. M.; Bennett, H. B.; Bral, C.; Clark, M. P.; Jacobs, M. D.; Kwong, A. D.; Ledebuer, M. W.; Leeman, J. R.; McNeil, C. F.; Murcko, M. A.; Nezami, A.; Perola, E.; Rijnbrand, R.; Saxena, K.; Tsai, A. W.; Zhou, Y.; Charifson, P. S. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2015**, 59, 1569.
- [4] (a) Trevejo, J. M.; Asmal, M.; Vingerhoets, J.; Polo, R.; Robertson, S.; Jiang, Y.; Kieffer, T. L.; Leopold, L. *Antiviral Ther.* **2018**, 23, 335.
(b) Kikuchi, T.; Watanabe, A. *Respir. Invest.* **2019**, 57, 1.
- [5] Hu, Y.; Li, H.; Wu, M.; Zhang, H.; Ding, Y.; Yun, P.; Li, X.; Yu, Z. *Expert Opin. Invest. Drugs* **2021**, 30, 1159.
- [6] (a) Ren, Q.; Tang, C.; Yin, J.; Yi, K.; Lei, Y.; Wang, Y.; Zhang, Y. *WO 2018127096*, **2018**.
(b) Nti-addae, K. W.; Waldo, M.; O'Neil, S. A.; Van, A. J. G.; Macikenas, D.; Mudunuri, P.; Shi, Y.; Ledebuer, M. W.; Jurkauskas, V.; Jones, S.; Byrn, R.; Asmal, M.; Robertson, S. M.; Tsai, W. *WO 2015073476*, **2015**.
- [7] Zhou, Z.; Huang, Z.; Chen, R.; Cui, J.; Chen, K.; Lan, T.; Ye, W.; Fei, A. *WO 2021135127*, **2021**.
- [8] Mewald, M.; Troltsch, S.; Gellhaar, S.; cuypers, J. L. J.; Filliers, W. F. M.; Maes, T. W. L. *WO 2020212399*, **2020**.
- [9] Strotman, N. A.; Baxter, C. A.; Brands, K. M. J.; Cleator, E.; Krska, S. W.; Reamer, R. A.; Wallace, D. J.; Wright, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 8362.
- [10] Nie, R.; Tao, Y.; Nie, Y.; Lu, T.; Wang, J.; Zhang, Y.; Lu, X.; Xu, C. *ACS Catal.* **2021**, 11, 1071.

(Zhao, C.)