

分类号: O621.3

密 级: 公开

单位代码: 10363

学 号: 2210610122

题 目 酸催化吡啶转化反应研究

TITLE Studies on acid-catalyzed transformations
 reaction of azetidines

学生姓名: 朱 洁

指导教师: 王 绍 武 (教授)、杨 培 俊 (讲师)

专 业: 化 学

研究方向: 有 机 化 学

论文答辩日期: 2024 年 5 月 29 日

安徽工程大学学位论文原创性声明

本人郑重声明：我恪守学术道德，崇尚严谨学风。所呈交的学位论文，是本人在导师的指导下，独立进行研究工作所取得的成果。除文中已明确注明和引用的内容外，本论文不包含任何其他个人或集体已经发表或撰写过的作品及成果的内容。论文为本人亲自撰写，我对所写的内容负责，并完全意识到本声明的法律后果由本人承担。

学位论文作者签名

朱洁

日期：2024年5月29日

安徽工程大学学位论文版权使用授权书

学位论文作者完全了解学校有关保留、使用学位论文的规定，同意学校保留并向国家有关部门或机构送交论文的复印件和电子版，允许论文被查阅或借阅。本人授权安徽工程大学可以将本学位论文的全部或部分内容编入有关数据库进行检索，可以采用影印、缩印或扫描等复制手段保存和汇编本学位论文。

保密 ☐，在 ____ 年解密后适用本版权书。

本学位论文属于

不保密 ☒。

学位论文作者签名：

朱洁

指导教师签名：

张斌 杨培俊

日期：2024 年 5 月 29 日

日期：2024 年 5 月 29 日

酸催化吡啶丁啶转化反应研究

摘 要

本文分别研究了 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ 催化的 2-芳基-N-芳基（杂芳基）吡啶丁啶开环重排反应及有机磷酸催化的胺与 3-取代吡啶丁啶三氟甲磺酸盐开环反应，主要内容概述如下：

1、 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ 催化 2-芳基（杂芳基）-N-磺酰基吡啶丁啶开环重排反应。首先，通过对不同金属路易斯酸、催化剂用量、反应溶剂、溶剂用量和温度等条件的筛选，确定最优反应条件： $1.0 \text{ mol}\%$ $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ 为路易斯酸催化剂，THF 为溶剂，在 30°C 条件下进行反应。其次，经过一系列不同结构底物的考察结果说明该反应底物适用范围广、反应产率高。然后，研究了克级实用性实验以及产物转化的应用性研究，结果表明该方法较为稳定，产物烯丙胺可以经过几步简单有机反应从产物 **II-21a** 和 **II-21d** 分别合成抗真菌药物萘替芬和植物激素脱落酸生物合成抑制剂阿拉明以及阿拉明 SG 等生物活性物质。值得注意的是，在进行克级实验时我们进一步将催化剂用量降到千分之一，反应依然能够高效进行，但需要延长反应时间和略微提高反应温度（ 45°C ）。

2、有机磷酸催化胺类化合物与 3-取代-吡啶丁啶三氟磺酸盐开环反应。通过对不同实验参数，如反应溶剂、碱等的筛选。确定了最佳的反应条件是以磷酸催化剂，碳酸铯为碱，甲苯为溶剂在室温条件下进行反应。该反应以温和的条件、高效地得到了一系列具有重要应用价值的 1,3-二胺衍生物，且底物适应范围广。在此基础上，对手性磷酸催化胺与上述吡啶丁啶盐不对称开环反应进行了研究。通过对反应溶剂、反应温度、碱、手性催化剂等条件的考察，遗憾的是，反应的对映选择性最高仅有 25%。

关键词：吡啶丁啶，路易斯酸，开环重排反应，有机磷酸，不对称催化

Studies on acid-catalyzed transformations reaction of azetidines

ABSTRACT

This dissertation studied on $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ -catalyzed the ring-opening rearrangement of 2-(hetero)aryl-*N*-sulfonylazetidines and organophosphoric acid-catalyzed the ring-opening reaction amines with 3-substituted azetidines trifluoromethanesulfonate, as outlined below:

1. $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ -catalyzed the ring-opening rearrangement reaction of 2-(hetero)aryl-*N*-sulfonylazetidines. Firstly, the optimal reaction conditions were determined through a comprehensive screening of various metal Lewis acids, catalyzed dosages; reaction solvents, solvent dosages and temperatures: $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (1.0 mol%) was employed as a highly efficient Lewis acid catalyst, tetrahydrofuran was selected as the ideal reaction solvent, and the reaction proceeded smoothly at 30 °C. Secondly, extensive experiments using diverse substrates with varying structures revealed that this method exhibits a broad application range and delivers high yields. These results unequivocally demonstrate the exceptional stability of this approach. Moreover, allylamine could be synthesized from product **II-21a** and **II-21d** via several straightforward organic reactions involving antifungal drug naftifine and plant hormone ababolic acid biosynthesis inhibitor abamine or abamine SG respectively. It is noteworthy that in the gram-scale experiment we further reduced the catalyst dosage to 1/1000 while still maintaining remarkable reaction rates; however, it necessitated an extended reaction time and a slight elevation in temperature (45 °C).

2. Organophosphoric acid-catalyzed the ring-opening reaction amines with 3-substituted azetidines trifluoromethanesulfonate. Through the systematic exploration of various experimental parameters, including

reaction solvents and bases, we have successfully determined the optimal conditions for this reaction to be conducted at room temperature using a phosphoric acid catalyst, cesium carbonate as a base, and toluene as a solvent. Under these mild and efficient conditions, we have obtained a series of highly valuable 1,3-diamine derivatives with wide adaptability as substrates. Building upon this solid foundation, our further investigation focused on the asymmetric ring-opening reaction between chiral phosphoryl-catalyzed amine and the aforementioned azetidinium salt. Regrettably, despite extensive exploration of factors such as reaction solvent, temperature, alkali concentration, chiral catalysts among others; we were only able to achieve a selectivity of 25% for the desired reaction site.

Jie Zhu (Chemistry)

Supervised by Professor Shaowu Wang and Peijun Yang

KEY WORDS: Azetidines, Lewis acid, Ring-opening rearrangement reactions, Organophosphoric acid, Asymmetric catalysis

目录

摘 要	I
ABSTRACT	II
第 1 章 绪 论	1
1.1 吡丁啉开环反应研究进展	2
1.1.1 金属路易斯酸及非金属路易斯酸作用下吡丁啉开环反应研究	2
1.1.2 有机酸作用下吡丁啉开环反应研究	6
1.1.3 贵金属作用下吡丁啉开环反应研究	8
1.1.4 相转移催化下吡丁啉开环反应研究	10
1.2 吡丁啉盐开环反应研究进展	10
1.2.1 氧亲核试剂对吡丁啉盐的开环反应研究	11
1.2.2 磷亲核试剂对吡丁啉盐的开环反应研究	12
1.2.3 硫亲核试剂对吡丁啉盐的开环反应研究	13
1.2.4 氮亲核试剂对吡丁啉盐的开环反应研究	15
1.3 本研究课题的提出	16
第 2 章 Sc(OTf) ₃ 催化 2-芳基-N-吡丁啉开环重排反应	17
2.1 引言	17
2.1.1 烯丙胺的重要性	17
2.1.2 烯丙胺的合成反应研究进展	18
2.2 优化反应条件	21
2.2.1 溶剂种类及其用量对反应的影响	21
2.2.2 金属路易斯酸种类及其用量对反应的影响	22
2.3 底物的拓展	24
2.4 克级实验与产物转化应用研究	25
2.4.1 克级实验	25
2.4.2 产物的转化应用研究	26
2.5 本章小结	27
2.6 实验部分	27

2.6.1 主要药品	27
2.6.2 实验仪器	28
2.6.3 吡啶的合成操作	28
2.6.4 产物的合成操作与表征	29
2.6.5 产物的转化操作与表征	36
第 3 章 磷酸催化吡啶盐类开环反应研究	41
3.1 引言	41
3.1.1 1,3-二胺的重要性	41
3.1.2 1,3-二胺的合成反应研究进展	42
3.2 反应条件的优化	44
3.2.1 碱对吡啶盐开环反应的影响	45
3.2.2 溶剂对吡啶盐开环反应的影响	46
3.3 底物的拓展	47
3.3.1 不同吡啶盐类底物对开环反应的影响	47
3.3.2 不同胺类亲核试剂对反应的影响	48
3.4 手性磷酸催化胺与吡啶盐的不对称开环反应研究	49
3.4.1 碱及其用量对吡啶盐不对称开环反应的影响	49
3.4.2 溶剂对吡啶盐不对称开环反应的影响	51
3.4.3 手性磷酸对吡啶盐不对称开环反应的影响	52
3.4.4 不同结构底物对开环反应的影响	54
3.5 本章小结	55
3.6 实验部分	56
3.6.1 主要药品	56
3.6.2 实验仪器	56
3.6.3 吡啶盐的合成操作	56
3.6.4 产物的合成操作与表征	57
全文总结	65
参考文献	67
附 录	79
硕士阶段论文发表情况	128

致 谢	129
-----------	-----

第1章 绪论

杂环化合物是一类数量庞大、种类复杂含有氮、氧、硫、磷等杂原子的有机化合物。据统计，杂环化合物占药物化学数据库中化合物的 67% 以上。作为杂环化合物重要分支之一的氮杂环因以核心骨架形式广泛存在于众多天然产物和药物分子中，使得研究对其的合成及应用价值具有十分重要的意义，一直是化学家研究的热点领域^[1-7]。

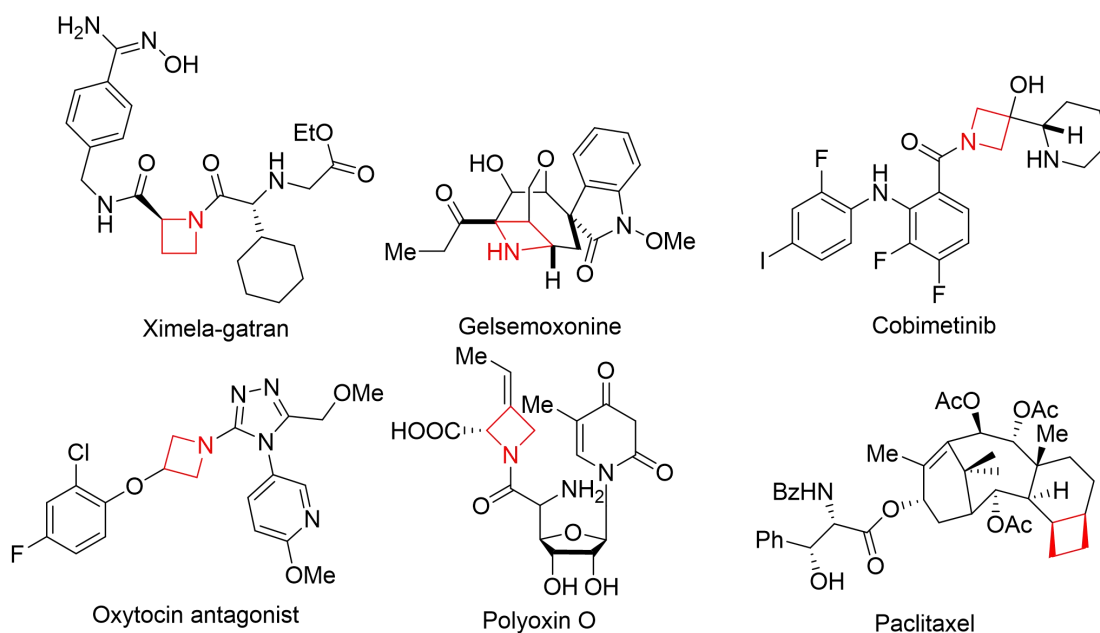


图 1-1 含氮杂四元环结构的具有生物活性物质先导化合物结构

Figure 1-1 Nitrogen-containing heterocyclic quaternary ring structure with bioactive substance lead compounds

饱和氮杂四元环，又名：吡丁啉（azetidine），是众多氮杂环中一类带有一定环张力的重要小环化合物^[8]。一方面，其作为核心结构单元普遍存在于天然产物、医药、农药和功能材料中^[9-11]。如图 1-1 所示，西米拉坦（Ximela-gatran）是从天然产物中分离出的一种天然凝血酶抑制剂；钩吻生物碱（Gelsemoxonine）是从亚洲植物马钱科钩吻属中的一种中药中分离出的天然生物碱，其不但被用于治疗皮炎、皮肤溃疡等皮肤病，而且具有免疫调节、镇痛、抗炎、抗肿瘤等活性。考比替尼（Cobimetinib）是一种通过靶向治疗两种不同癌症的药物（黑色素瘤和组织细胞肿瘤），作为口服药的一种能够阻断 MAP2K1 或 MEK1 等蛋白酶传导信号，诱导细胞凋亡；催产素拮抗剂（Oxytocin antagonist）是一种 2-羟基喹啉衍生物，在医药领域被广泛用作催产

素拮抗剂；多氧霉素（Polyoxin O）对许多植物病原体具有抗真菌（如互交菌、灰霉病菌）作用，因此在农业领域被用作治疗植物的白粉病、棒状孢子病等；紫杉醇（Paclitaxel）在医疗领域中用于治疗肺癌、头颈癌、乳腺癌、卵巢癌，此外作为功能材料用于合成微管蛋白。

另一方面，由于其固有的环张力，易在一定条件下（如较高的温度、酸等）受到一些试剂的进攻发生开环反应，从而构建许多有用的有机含氮化合物^[12-16]。其中在金属或非金属路易斯酸和有机酸的活化下，与不同亲核试剂发生的开环反应已经得到了一定的发展^[17-20]。但与其他张力环（如环丙烷、氧杂环丙烷、氮杂环丙烷等）相比，还远远不够，特别在对其不对称开环方面目前成功的仅有几例。下面将吡丁啉开环反应研究进展和吡丁啉盐开环反应研究进展两方面进行阐述。

1.1 吡丁啉开环反应研究进展

通过文献调研发现，在路易斯酸、有机酸、贵金属、相转移催化剂等条件下吡丁啉可与其他试剂发生包括亲核、自由基等在内的开环反应^[21-26]。

1.1.1 金属路易斯酸及非金属路易斯酸作用下吡丁啉开环反应研究

1999 年，Salgado 课题组报道了路易斯酸促进氮杂四元环断裂或重排的第一个例子^[27]。如图 1-2 所示，首先 AlH_2Cl 将内酰胺吡丁啉 **I-1** 还原为饱和氮杂四元环 **I-2**，然后用 AlEt_2Cl 促进吡丁啉 C-N 键断裂、重排得到吡咯和吡咯烷类衍生物 **I-3**，该反应是一个有效的立体控制过程，可用于制备不同功能化类型的化合物，包括烯烃、单环吡咯烷、双环吡咯烷和吡咯。

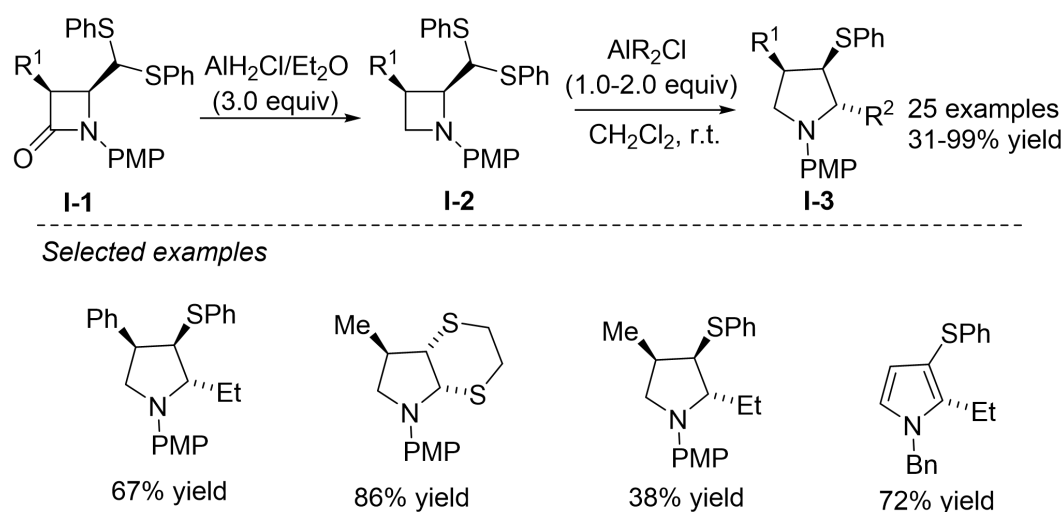


图 1-2 路易斯酸铝盐作用下吡丁啉开环重排反应

Figure 1-2 AlEt_2Cl -mediated ring-opening rearrangement reaction of azetidines reaction

2006 年, Kimpe 课题组继续报道了路易斯酸卤化铝盐促进 2-(卤代烷基)吡啶丁啶 **I-4** 开环重排生成氮杂五元和六元环化合物, 如 3,4-顺式二取代吡咯烷和哌啶衍生物 **I-6**^[28]。该反应的机理是先形成氮杂四元双环离子中间体 **I-5**, 然后该离子中间体受到不同亲核试剂进攻而开环, 以获得吡咯烷和哌啶的衍生物 (如图 1-3)。

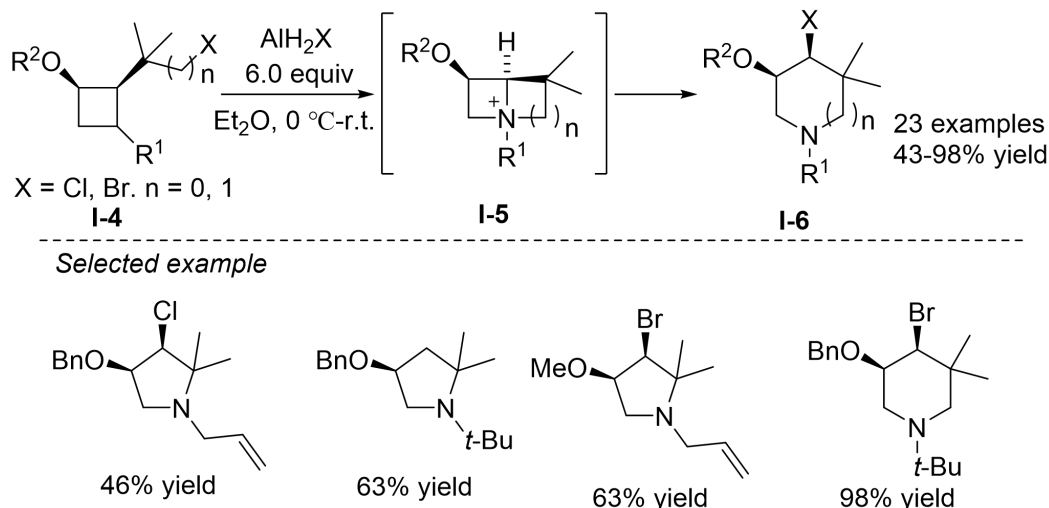


图 1-3 路易斯酸铝盐作用下吡丁啶的开环反应

Figure 1-3 AlH_2X -mediated ring-opening rearrangement reaction of azetidines reaction

2007 年, Singh 课题组报道了路易斯酸 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 催化吡丁啶 **I-7** 与醇和硫醇亲核试剂的区域选择性开环反应研究^[29]。如图 1-4 所示, 在温和条件下, 分别通过醇和硫醇各 12 例底物, 以最高 97% 的产率, 得到相应的 1,3-胺基醚和胺基硫醚 **I-8**。

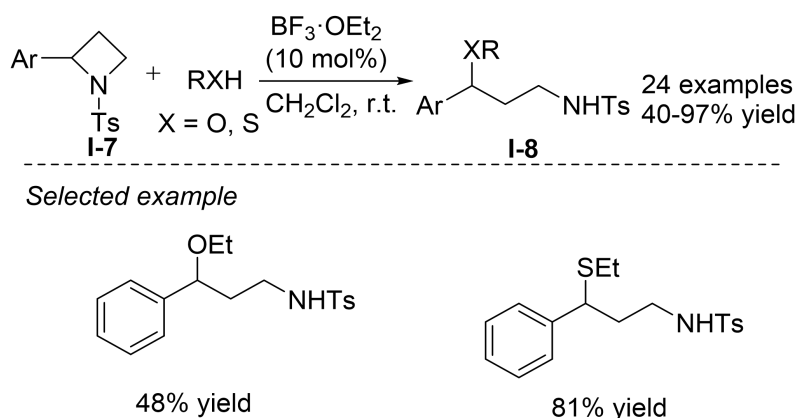


图 1-4 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 催化醇和硫醇与吡丁啶的开环反应

Figure 1-4 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ -catalyzed the ring-opening reaction of alcohols and mercaptans with azetidines

2008 年, Pineschi 课题组同样用路易斯酸芳基硼酸盐促进吡丁啉的区域选择性开环反应^[30]。首先芳基硼酸盐作为路易斯酸活化吡丁啉, 然后它的 R^1 作为亲核基团进攻被活化的吡丁啉 **I-9**, 得到如下图 1-5 所示相应的 1,3-胺基醚 **I-10**。

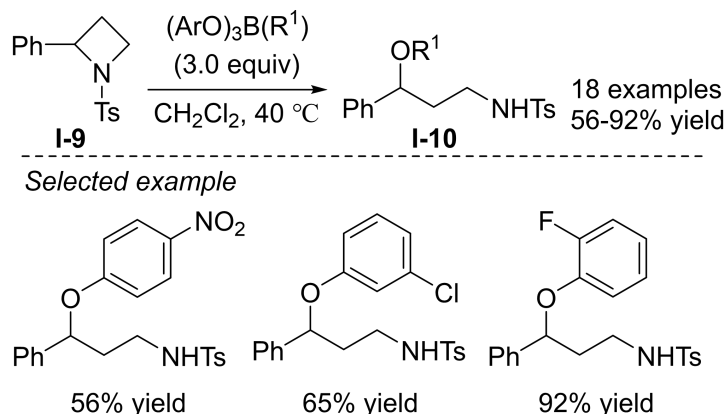


图 1-5 芳基硼酸盐作用下吡丁啉与酚的开环反应

Figure 1-5 $(\text{ArO})_3\text{B}(\text{R}^1)$ -mediated ring-opening rearrangement reaction of azetidines with phenols

2012 年, Bhattacharyya 课题组报道了通过季铵盐促进三氟甲烷磺酸铜盐催化手性纯吡丙啉和吡丁啉 **I-11** 的亲核开环合成手性 β -和 γ -氨基醚、吗啉及其同系物 **I-12**^[31] (如图 1-6)。通过对反应机理的初步研究, 证明该反应主要通过 $\text{S}_{\text{N}}2$ 途径进行, 但体系中的季铵盐起到举足轻重的作用, 主要有: (1) 能避免起始底物的部分外消旋化; (2) 促使催化量的路易斯酸催化吡丁啉的开环反应成为可能; (3) 大大缩短反应时间; (4) 使低活性不发生反应的亲核试剂 (如 2-甲基-2-丙醇) 成功反应。

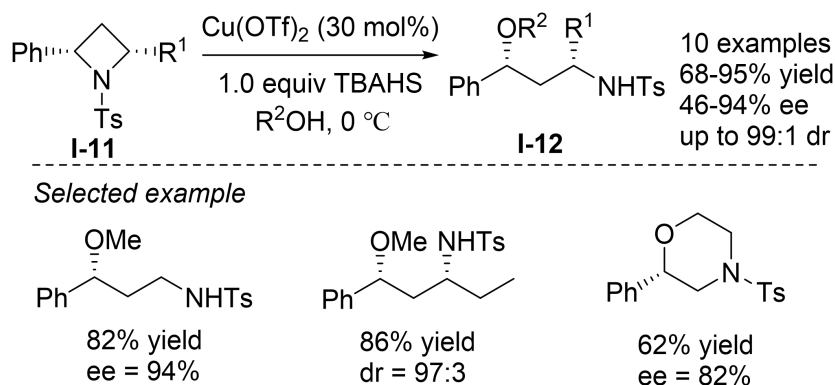


图 1-6 季铵盐作用下路易斯酸催化手性吡丁啉的亲核开环反应

Figure 1-6 Nucleophilic ring opening of chiral azetidines catalysed by Lewis acid in the presence of TBAHS

2018 年, May 课题组发现了一种有趣的氮杂四元环开环方法, 用有机三氟硼酸盐进行区域选择性吡丁啉开环反应^[32]。通过对不同底物考察, 以 65%-92%

的产率证明该反应对 2-芳基取代的 N-甲基苯磺酰基氮杂四元环和各种有机三氟硼酸盐（包括乙烯基、炔基和芳基）均有效。这一过程是由 LiClO_4 （0.5 倍当量）和 $(n\text{-Bu})_4\text{NHSO}_4$ （0.5 倍当量）的混合物触发的，两种物质在原位生成的 LiHSO_4 被认为这起到关键催化作用。吡啶 **I-7** 通过 N-H 和 O-Li 配位被活化，形成一个碳阳离子中间体，被有机三氟硼酸盐亲核试剂进攻进而开环得到产物 **I-13**（如图 1-7）。

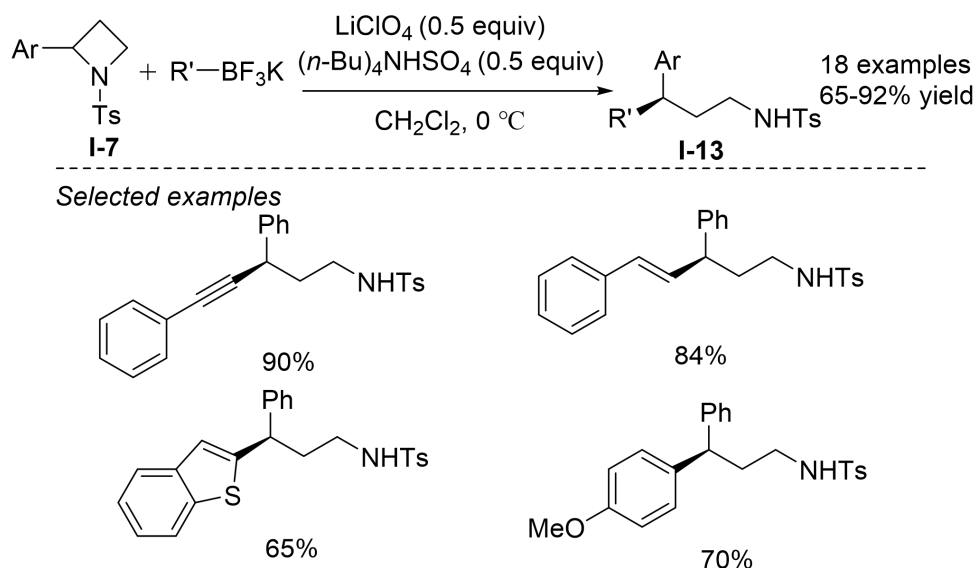


图 1-7 2-芳基-N-Ts 吡啶与有机三氟硼酸盐的区域选择性开环

Figure 1-7 Regioselective ring opening of 2-aryl-N-Ts azetidines with organo-trifluoroborates

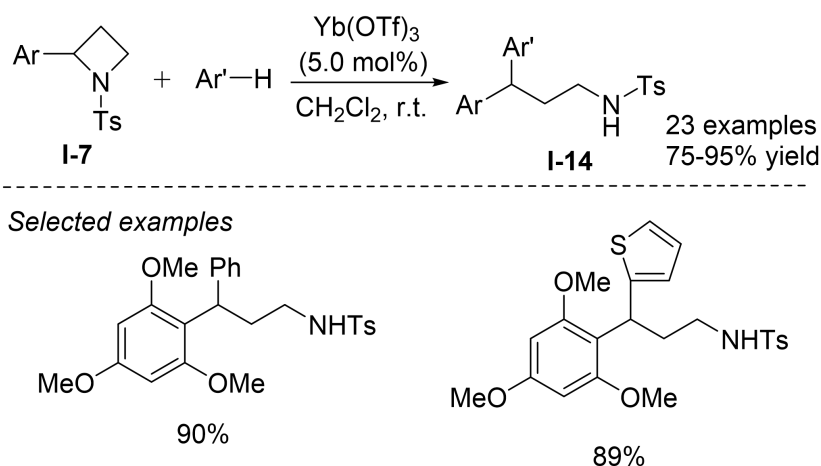


图 1-8 $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ 催化吡啶和富电子芳烃/杂芳烃的区域选择性开环

Figure 1-8 $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ -catalyzed regioselective ring-opening of azetidines with electron-rich (hetero)aromatics

同年，在相同的 2-芳基取代的 N-苯磺酰基吡啶为底物情况下，Ghorai 课题组报道了路易斯酸 $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ 催化富电子芳烃（杂芳烃）与其的傅克（Friedel-

Crafts) 烷基化反应^[33]。通过不同富电子芳烃(杂芳烃)对 **I-7** 进行开环反应以最高95%的产率得到磺酰胺衍生物 **I-14**。(如图1-8)。

2019年, Talukdar课题组报道了将脞中的仲氮作为亲核试剂对2-芳基吡啶的区域选择性开环以82%-96%产率获得重要脞衍生物。如图1-9所示, 使用 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 作为路易斯酸催化(*E*)-1-亚芳基-2-芳基脞与N-活化吡啶 **I-15** 的区域特异性无碱开环反应, 为合成含有一个或多个N-N键的具有生物活性的天然产物 **I-16** 提供了一种有效方法^[34]。

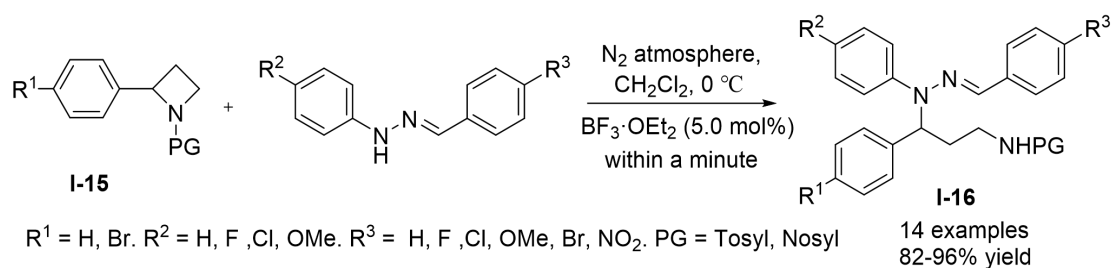


图 1-9 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 催化吡啶和苯脞的区域选择性开环

Figure 1-9 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ -catalyzed regioselective ring opening of azetidines with phenylhydrazones

2023年, 安徽工程大学杨培俊课题组在金属路易斯酸 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 的催化下, 2-芳基-N-磺酰基吡啶 **I-7** 与酚类亲核试剂发生开环反应, 实现了 γ -氨基醚 **I-17** 的高效合成。该反应具有区域选择性好、催化剂负载低、反应条件温和、可扩展性好等特点, 所得产物可经过一到几步简单的有机反应转化为药物分子(±)-氟西汀和1,4-氮氧杂卓化合物^[35](如图1-10)。

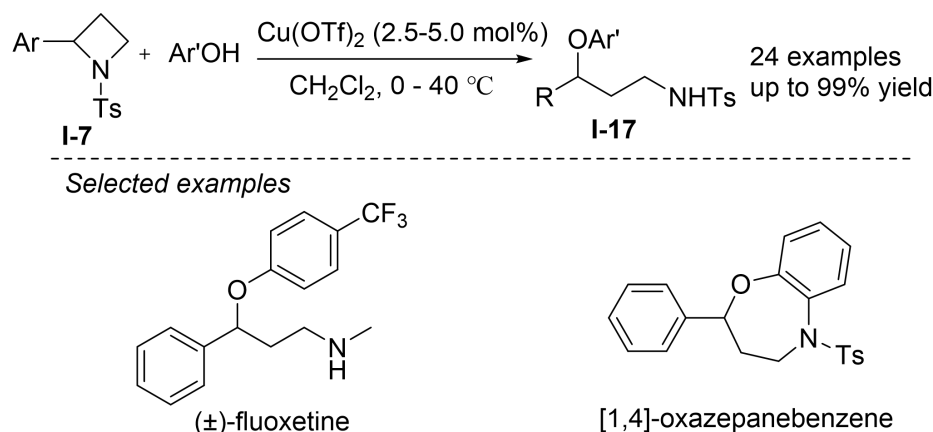


图 1-10 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 催化酚类化合物与2-芳基-N-磺酰基吡啶的区域选择性开环

Figure 1-10 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ -catalyzed regioselective ring opening of 2-aryl-N-sulfonylazetidines with phenols

1.1.2 有机酸作用下吡啶开环反应研究

手性磷酸是一种被广泛应用且高效的有机小分子催化剂, 对于基于联二萘酚骨架此催化剂萘环上连有较大位阻基团往往具有较好的手性诱导效果, 如

2,6-(*i*-Pr)₂-4-(Ad)-C₆H₂。2015 年, 香港科技大学孙建伟教授课题组报道了用 BINOL 型手性磷酸催化剂, 含硫亲核试剂对吡啶丁啉 **I-18** 进行对映选择性去对称化反应直接得到 **I-19** 手性酰胺 (如图 1-11) [36]。该反应以较低催化剂量实现高产率、高对映选择性地合成了一系列手性 1,3-胺基硫类化合物。作者运用密度泛函理论计算, 发现手性磷酸中的氢通过和吡啶丁啉酰胺键中的 O 或 N 之间互换活化吡啶丁啉来进行反应。

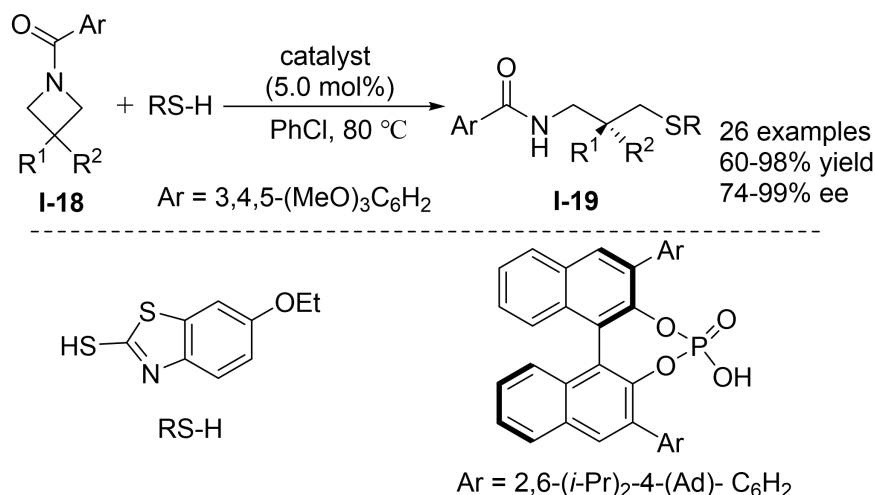


图 1-11 吡啶丁啉与硫醇的催化不对称去对称化反应

Figure 1-11 Catalytic enantioselective desymmetrization of azetidines with thiols

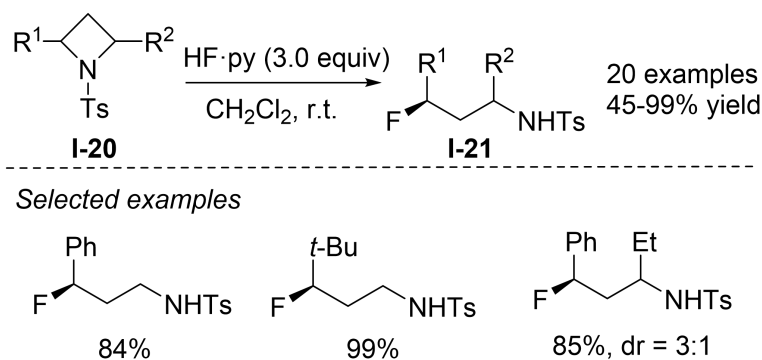


图 1-12 氮杂四元环与氟化氢的区域选择性开环

Figure 1-12 Regioselective ring opening of azetidines with HF

氟分子在有机合成中有着独特的性质^[37]。2019 年, 中山大学蒋先兴院士课题组报告了一种利用 Olah 试剂 (一种亲核氟化剂, 由百分之三十吡啶和百分之三十氟化氢的混合物组成的), 与吡啶丁啉的区域选择性开环合成 γ -氟化胺的新方法^[38]。通过对不同底物考察发现 2-芳基和 2-叔丁基取代氮杂四元环具有良好的耐受性。该反应是通过酸促进氮杂四元环 **I-20** 中的氮原子活化得到碳正离子, 然后被氟亲核试剂进攻, 最后得到 **I-21** (如图 1-12)。

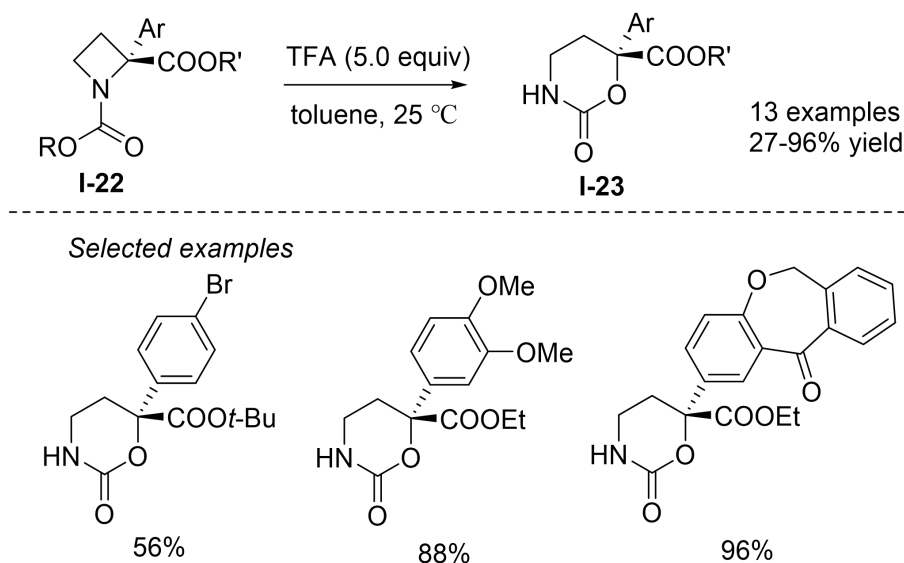


图 1-13 氮-碳键断裂使吡啶丁啉扩环为 6,6-二取代1,3-噁嗪-2-酮的区域选择性开环反应
Figure 1-13 Regioselective ring opening of azetidines to 6,6-disubstituted 1,3-oxazin-2-one by breaking the nitrogen-carbon bond

同年, Bull 团队概述了酸促进的 2,2-二取代氮杂四元环扩展到 6,6-二取代 1,3-噁嗪-2-酮的方法^[39] (如图 1-13)。推测的机理是 N-质子化活化了氮杂四元环 **I-22**, 然后 N-C 键断裂得到碳正离子中间体, 然后被亲核试剂氨基甲酸酯中的氧进攻, 发生氮杂四元环的开环反应得到产物 **I-23**。

1.1.3 贵金属作用下吡啶丁啉开环反应研究

2011 年, Milan 课题组报道了 $[\text{Ag}(\text{COD})_2]\text{PF}_6$ 催化的 N-磺酰基-吡啶丁啉与氮、氧和硫亲核试剂 (包括链状的 1,2-乙烷二亲核试剂) 的开环反应^[40]。如图 1-14 所示, 在银催化剂作用下, 使用不同亲核试剂对吡啶丁啉 **I-24** 开环反应得到胺的衍生物 **I-25**。通过初始速率研究和基于 DFT 的逐步能量学计算证明吡啶丁啉供体

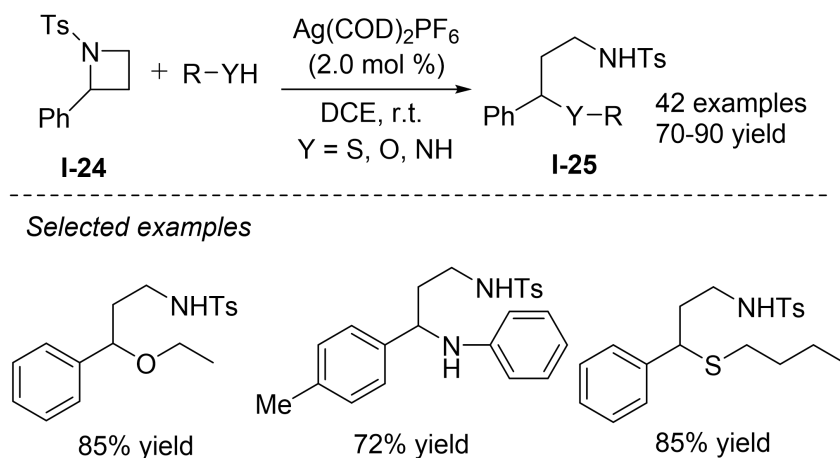


图 1-14 Ag(I)催化氮、氧和硫亲核试剂区域选择性开环
Figure 1-14 Ag(I)-catalyzed regioselective ring-opening of N-tosylazetidine with N-, O-, and S-nucleophiles.

的亲核反应性与阳离子Ag(I)结合其亲核力之间存在反比关系。

2017年, Blanc课题组报道了Au (I)催化的2-氮杂四元环基炔酮扩环形成吡咯烷4-炔酮(如图1-15)。该方法利用2-酰基氮杂四元环通过 α -取代吡咯烷酮的环收缩合成 **I-26**^[41]。机理是Au(I)-膦催化剂中的阳离子先对氮杂四元环 **I-27** 氮进行 σ 活化然后对炔进行 π 活化, 最后关环生成吡咯烷4-炔酮。

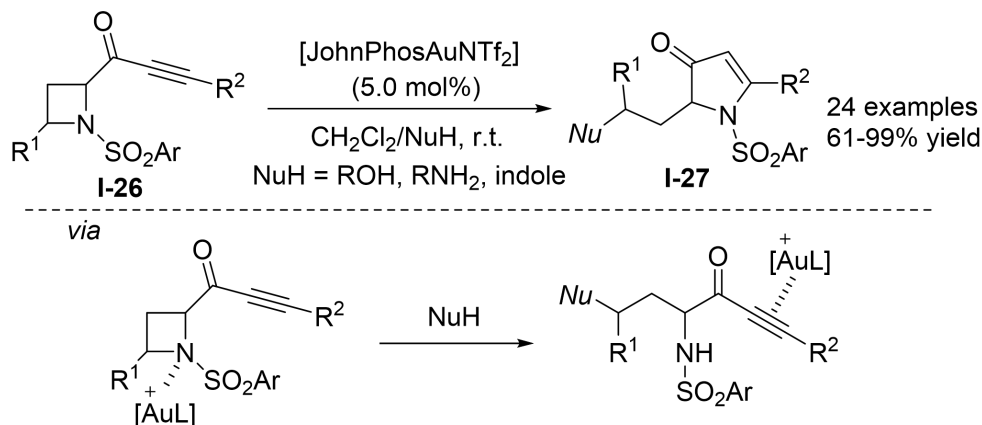


图 1-15 2-氮杂四元环基炔酮向吡咯烷-4-酮的扩环反应

Figure 1-15 Ring expansion of 2-azetidinylnones to pyrrolin-4-ones

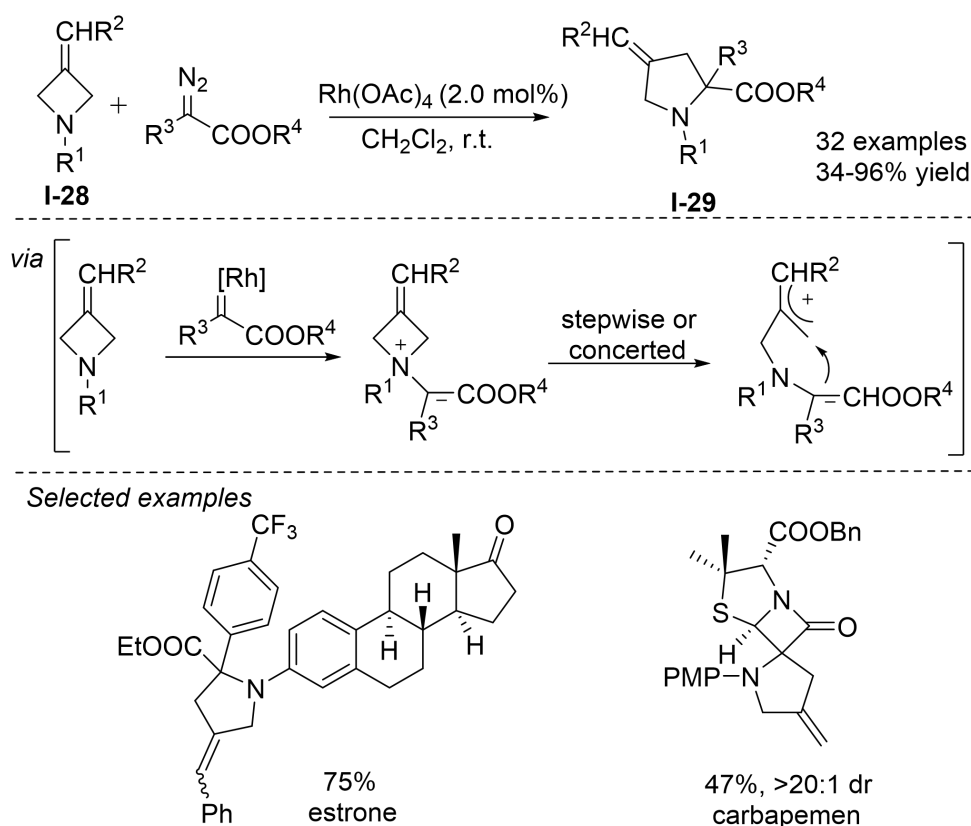


图 1-16 通过 N-C 键裂解, 3-亚甲基氮杂四元环扩环成4-亚甲基脯氨酸

Figure 1-16 Cyclisation of 3-methylene azetidines to 4-methylene proline via N-C cleavage

2019 年, Lu 及其同事报道了一种令人印象深刻的方法, 即在 $\text{Rh}_2(\text{OAc})_2$ 作为催化剂的情况下, 用重氮化合物与 3-亚甲基氮杂四元环进行扩环 (如图 1-16)^[42]。这种形式的 [4 + 1] 环加成代表了氮杂四元环开环的另一种新颖方式, 其中 **I-28** 中的氮原子被活化, 亲核性加成到金属-碳 (Rh-C) 卡宾, 然后通过阴阳两性离子中间体协同 1,2 迁移或逐步打开/关闭 N-C 环而得到环加成产物 **I-29**。该反应的底物范围非常广泛, 包括各种重氮化合物。

1.1.4 相转移催化下吡啶开环反应研究

2019 年, An 小组报道了一种同样令人印象深刻的氮杂四元环的还原开环方法^[43] (如图 1-17)。金属钠丝和相转移催化剂 15-冠醚-5 的结合体共同促进了该反应的顺利进行。作者提出该反应是通过一个单电子转移机理进行的, 其中, 单电子转移到 **I-30** 酰胺键羰基上得到酰胺基自由基, 然后自由基促使 σ N-C 键断裂, 再经过一次单电子转移和质子化得到 N-丙基酰胺产物 **I-31**。该方法的范围包括一系列烷基、苄基和芳基 N-氮杂二酰胺基。值得注意的是, 该方法提出了一种原则上可以广泛应用于氮杂四元环前体的电子转移过程^[44-46]和氮杂四元环 N-C 键裂解的新型开环机理。

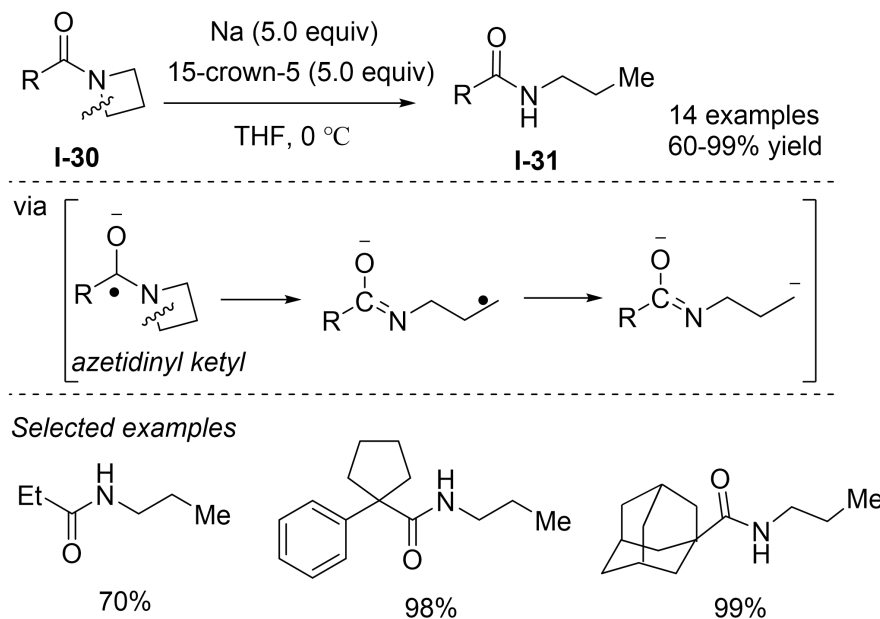


图 1-17 用 Na/15-冠醚-5 还原氮杂四元环的单电子转移 σ N-C 开环

Figure 1-17 Reductive single-electron-transfer σ N-C ring opening of azetidines using Na/15-crown-5

1.2 吡啶盐开环反应研究进展

吡啶作为一种张力环化合物, 其张力能不足以使亲核试剂在其不被活化的情况下诱导开环^[47]。Francois 课题组首次测定了一些铵离子的亲电性。研究

了吡丁啉和吡丁啉离子的开环速率，发现与三元环相比四元环的反应活性似乎要低约 17000 倍。然而，氮杂四元环的亲电性可以通过转化为氮杂四元环的盐形式而增加^[48]。通过实验机理研究清晰地揭示了这些氮杂吡丁啉盐的特殊反应活性，即环张力强烈倾向于开环反应而非经典的霍夫曼消除反应。通过文献调研发现^[49-62]，20 世纪 60 年代初科学家已经用实验表明，这些活泼的氮杂四元环鎓盐离子可以在未取代的碳上与氧、磷、硫、氮等亲核试剂进行开环反应。

1.2.1 氧亲核试剂对吡丁啉盐的开环反应研究

1967 年，Gaertner 课题组报道了第一例 3-吡丁啉盐与烷氧基亲核试剂开环反应生成 1,1-二乙基二羟基胺类化合物的反应^[63]。反应过程是 **I-32** 的羟基质子被碱夺取后，形成一个两性离子 **I-33**，然后该两性离子作为烷氧基亲核试剂与另一个 **I-32** 发生烷基化反应得到 **I-34** 中间体，最后 **I-34** 发生分子内烷基化反应得到二胺类化合物 **I-35**（如图 1-18）。

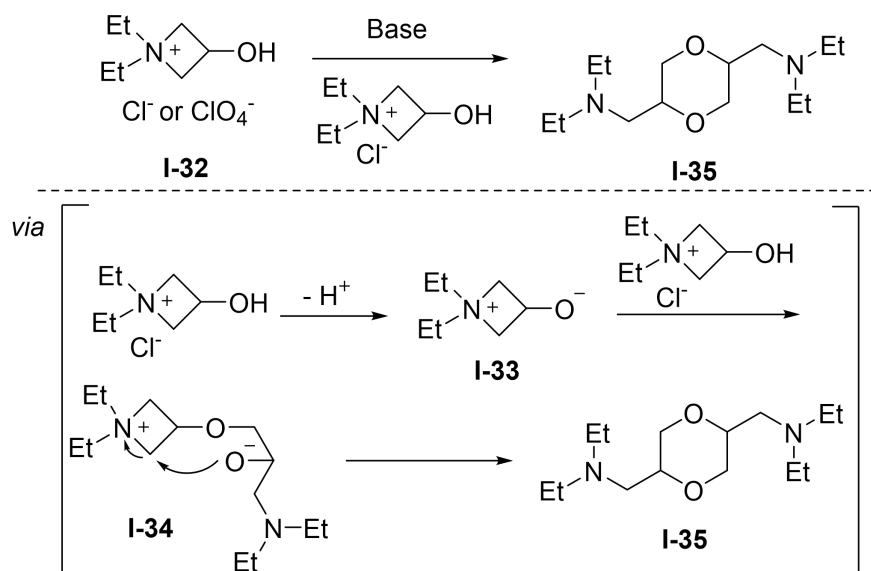


图 1-18 烷氧基亲核试剂与吡丁啉盐的分子内亲核开环反应

Figure 1-18 Intramolecular nucleophilic ring-opening reaction of alkoxy nucleophiles with azetidiniums

2002 年，Timothy 等人报道了先用甲磺酰氯在三乙胺作缚酸剂的条件下与 3-(二甲胺基)-1-苯基丙烷-1-醇反应形成吡丁啉盐中间体 **I-36**，然后在碱的作用下被不同的芳基酚作为亲核试剂进攻，而得到一系列 N,N-二甲基-3-芳氧基-3-芳基-1-丙胺类化合物 **I-37**（这是抗抑郁药如氟西汀和相关化合物如托莫西汀、尼西汀和硫代托莫西汀等神经元吸收去甲肾上腺素和血清素的有效选择性的抑制剂前体）的合成方法^[64]。提出了氮杂四元环离子的区域特异性开环反应机理，并证明了在重排过程中，有一小部分的立体化学过量对映体损失，推测可能是

通过碳正离子中间体开环（如图 1-19）。

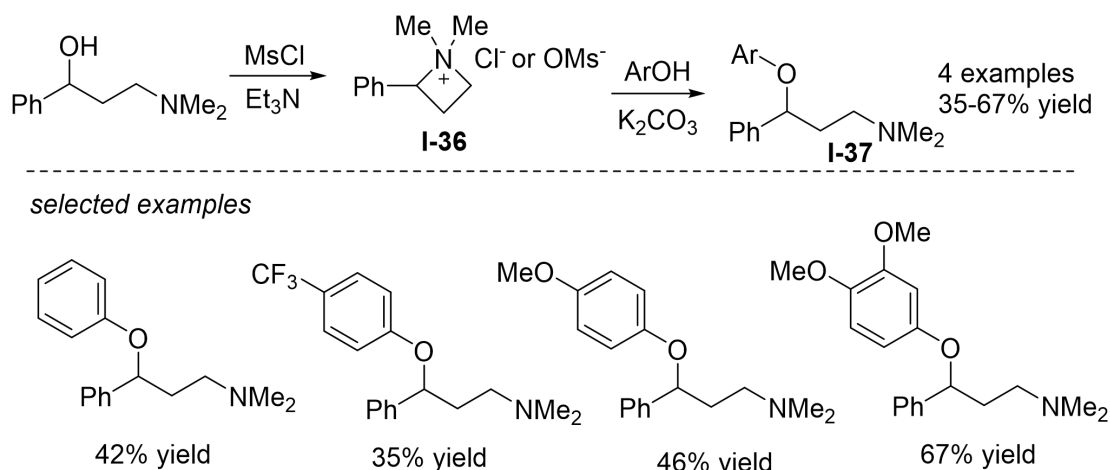


图 1-19 基于吡丁啉盐中间体的亲核开环的反应

Figure 1-19 Reaction based on nucleophilic ring-opening of azetidiniums salt intermediates

同一年，Atsushi 课题组报道了当用三氟酸甲酯处理 1-正丁基-3 苯氧基-2-苯吡丁啉 **I-38** 时得到三氟甲烷磺酸盐 **I-39** 的非对映体混合物，其可以被亲核试剂苯甲酸钠的苯甲酸阴离子选择性地在环的 C1(一个高活性的苯基取代碳)上发生亲核开环反应，以 95%的产率产生相应的叔胺 **I-41**，而不形成区域异构体 **I-42**。从没有得到 **I-41** 的立体异构体也可以推测亲核开环反应是以 S_N2 方式进行的，在 C1 处完全瓦尔登（Walden）反转（如图 1-20）^[65]。

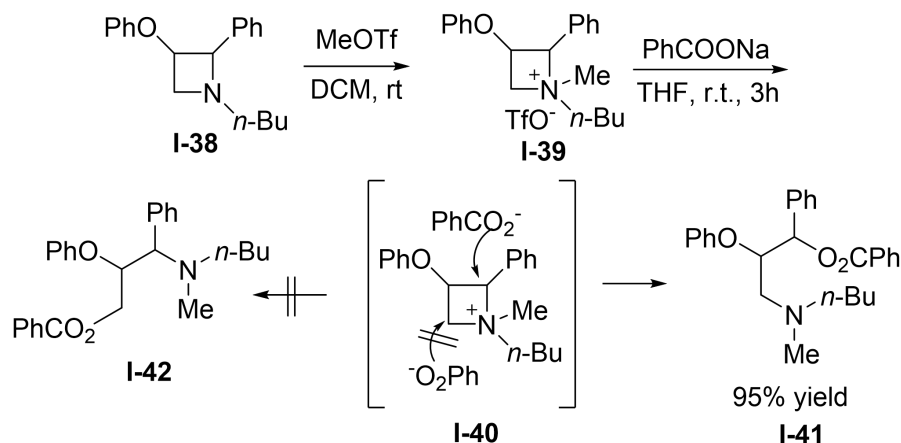


图 1-20 羧酸根负离子与吡丁啉盐的开环反应

Figure 1-20 Ring-opening reaction of carboxylate anion with azetidiniums salt

1.2.2 磷亲核试剂对吡丁啉盐的开环反应研究

1999 年，Bakalarz 课题组研究了吡丁啉盐与磷亲核试剂 R₂P(O)H 的反应^[66]，通过使用不同的碱实现了不同磷亲核试剂对吡丁啉季铵盐的开环反应，并合成了一系列线性胺类化合物。例如，在二异丙基氨基锂做碱的情况下，氧-苄基-N,N-二乙基-3-羟基吡丁啉盐 **I-43** 与亲核试剂(Ph)₂PH 发生开环反应，得到 γ-N,

N-二乙基氨基- β -苄氧基丙基膦化合物 **I-44**。在氢化钠做碱的条件下，用 $R_2P(O)H$ 作亲核试剂与氧-苄基-N,N-二乙基-3-羟基吡啶丁啶盐 **I-43** 开环反应得到相应的 γ -N,N-二乙基氨基- β -苄氧基丙基磷酸酯化合物 **I-45**（如图 1-21）。

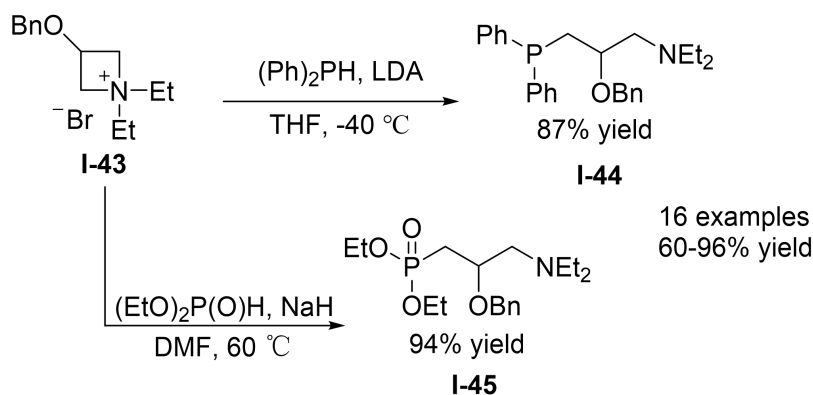


图 1-21 磷亲核试剂与吡啶季铵盐的反应

Figure 1-21 Reaction of phosphorus nucleophiles with acrobutydyne quaternary ammonium salts

Agata 实验室一直致力于研究 3-羟基吡啶丁啶盐、氨基环氧乙烷与含磷亲核试剂的开环反应。2005 年，该课题组报道了手性纯吡啶丁啶盐 **I-48** 与二苯基膦锂的亲核开环反应（如图 1-22）^[67]。此反应经历不稳定的二苯基膦基化合物 **I-49** 中间体，最后转化为光学纯的 3-胺基-2-羟基烷基（二苯基）膦氧化物类化合物 **I-50**，其立体化学构型与 **I-48** 保持一致，但此反应的产率较低仅有 40%。

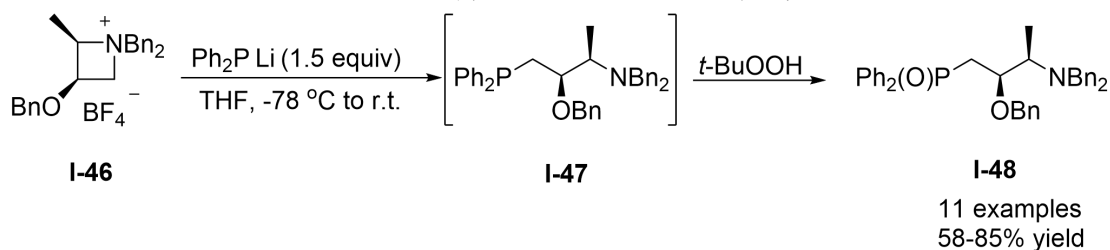


图 1-22 二苯基膦锂与吡啶盐的开环反应

Figure 1-22 Ring-opening reaction of lithium diphenylphosphine with azetidiniums

1.2.3 硫亲核试剂对吡啶盐的开环反应研究

2003 年，Agata 课题组用 N,N-二烷基-3-羟基（苯氧基）吡啶丁啶盐 **I-49** 与含磷化合物的单硫酸和二硫酸阴离子进行亲核开环反应得到磷二硫酸盐 **I-50** 及其衍生物^[68]（如图 1-23）。虽然该合成多官能团二硫代磷酸酯的方法较为简单，但这些化合物却由于其具有亲电和亲核中心、亲核离去基的独特结构导致其不稳定，所以只有在特定条件下才能够存在。

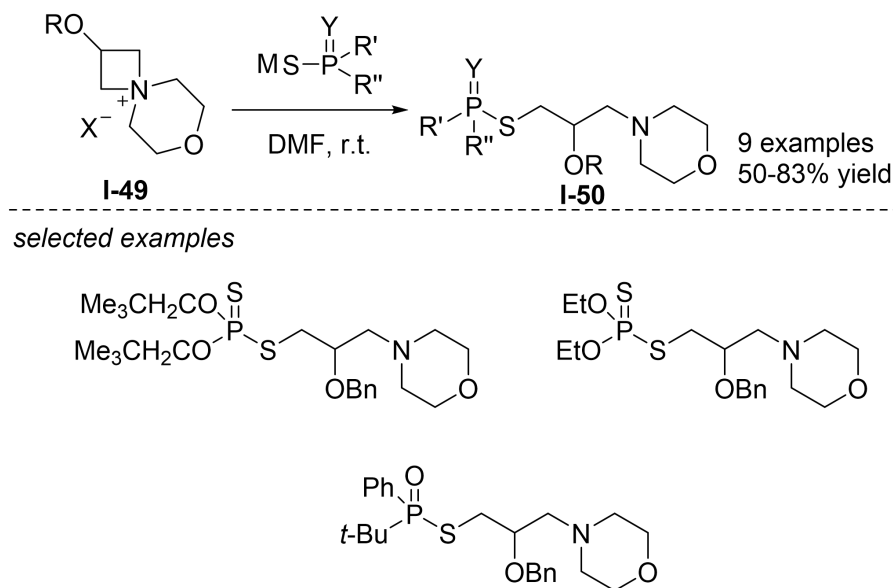


图 1-23 硫亲核试剂与吡丁啶盐的反应

Figure 1-23 Reaction of thiophiles nucleophiles with azetidiniums

2012 年, Sara 课题组通过 $\text{Me}_3\text{O} \cdot \text{BF}_4$ 与烷基化 1-烷基-2-(三氟甲基)吡丁啶 **I-51** 反应, 使其转化为吡丁啶四氟硼酸盐 **I-52** (如图 1-24) [69]。然后氧、氮、碳、硫和卤素亲核试剂与该吡丁啶盐发生开环反应, 从而获得各种各样的线性 α -三氟甲基胺类化合物 **I-53**。

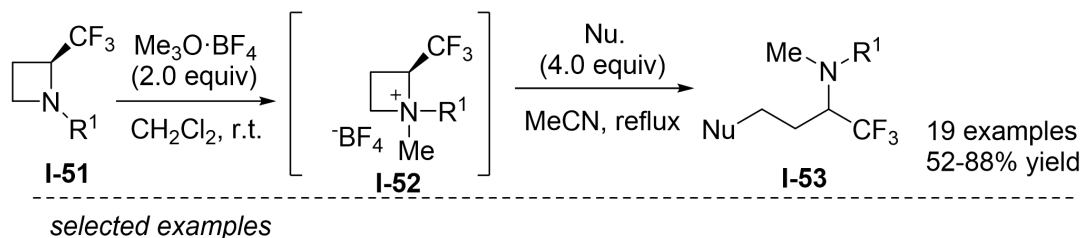


图 1-24 苯硫酚对吡丁啶盐的开环反应

Figure 1-24 Ring-opening reaction of phenthiophenol to azetidiniums

2018 年, 香港科技大学孙建伟课题组将体系中加入无机碱与手性磷酸反应产生手性磷酸负离子, 然后与吡丁啶盐作用形成紧密离子对, 最后硫亲核试剂进攻该离子对使吡丁啶盐开环, 实现了具有优异对映选择性 (高达 97%) 的吡丁啶盐去对称化 [70] (如图 1-25)。多种不同结构的 3-取代的吡丁啶盐可以高效发生该不对称去对称化反应, 获得了多种功能化的光学活性 β -取代硫胺。

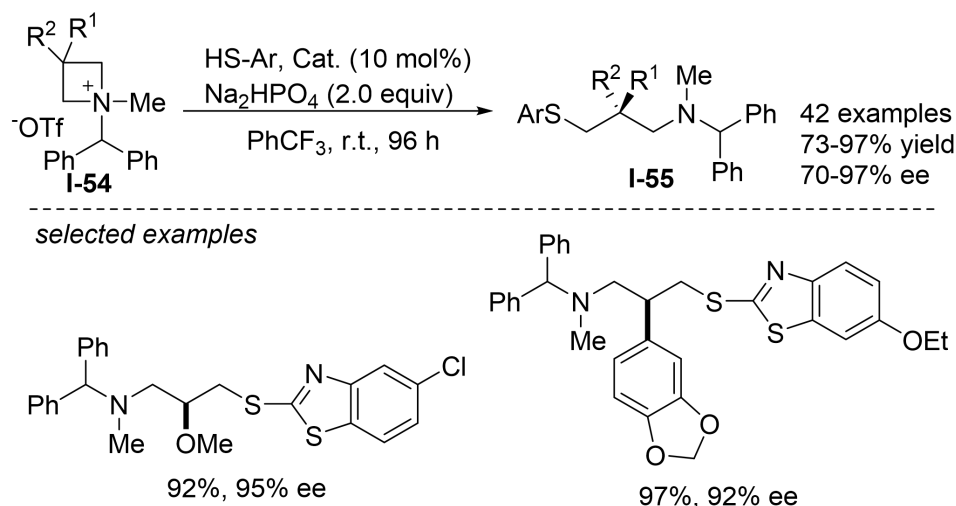


图 1-25 手性磷酸催化含硫亲核试剂与吡丁啉盐的不对称去对称化反应

Figure 1-25 Chiral phosphoric acid catalyzes the asymmetric desymmetry reaction of sulfur-containing nucleophiles with azetidiniums

1.2.4 氮亲核试剂对吡丁啉盐的开环反应研究

2000 年, Bernad 等人报道了吡丁啉三氟化硼盐与胺亲核试剂开环反应生成 1,3-噁唑烷胺类化合物 **I-57** 的反应^[71]。当胺亲核试剂被加入到吡丁啉四氟硼酸盐 **I-56** 的二氯甲烷溶液中时, 在位阻效应最小的碳 (未被取代的碳) 上发生了不可逆的亲核开环反应, 所得二胺基醇与烷基化试剂二氯甲烷反应生成胺类化合物 **I-57** (如图 1-26)。

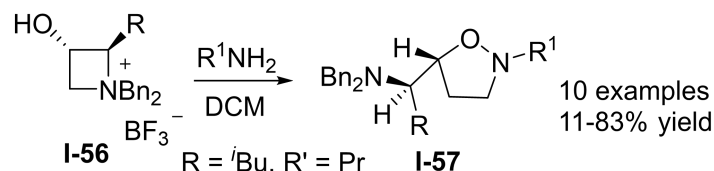


图 1-26 胺亲核试剂与三氟化硼吡丁啉盐的反应

Figure 1-26 Reaction of amine nucleophiles with azetidiniums

2011 年, Couty 课题组报道了 2-烷基吡丁啉盐 **I-58** 与 DMAP (4-二甲基吡啶) 亲核开环的反应 (如图 1-27)^[72]。该反应为亲核试剂对吡丁啉盐的 N 邻位未取代的碳原子进攻发生开环反应, 得到 β -取代胺类化合物 **I-59**。

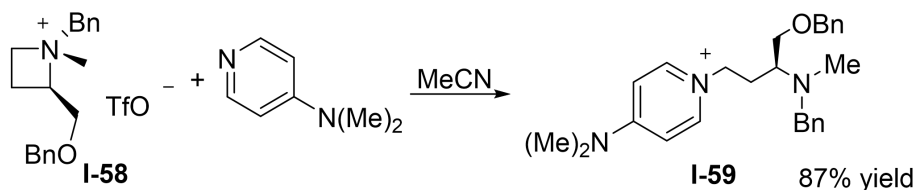


图 1-27 4-二甲基胺基吡啶与吡丁啉盐开环的反应

Figure 1-27 Reaction of 4-dimethylaminopyridine with azetidiniums for ring opening

1.3 本研究课题的提出

综上所述，有关吡丁啉及其盐的开环反应研究至今已经取得了一定的进展。科学家们利用不同的条件，通过使用不同亲核试剂与吡丁啉及其盐发生开环反应，获得了一系列有重要价值的含氮有机化合物。

从绪论中可以看出，在催化剂发展方面，虽然在路易斯酸、有机酸、贵金属等催化剂作用下使吡丁啉高效转化的例子多有报道，但稀土金属路易斯酸催化下吡丁啉转化反应的报道至今没有出现；在亲核试剂发展方面，包含碳、氮、氧、硫等元素在内的亲核试剂对吡丁啉及其盐的开环反应均有报道，但在有机酸催化下有机胺（芳香伯、仲胺，脂肪伯、仲胺等）作为亲核试剂对吡丁啉及其盐高效开环反应至今鲜有报道。

鉴于此，本论文研究了稀土金属路易斯酸催化下 2-芳基-N-磺酰基吡丁啉开环重排反应和有机膦酸催化下有机胺对吡丁啉盐的开环反应。

第 2 章 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ 催化 2-芳基-N-吡啶开环重排反应

2.1 引言

2.1.1 烯丙胺的重要性

烯丙胺及其衍生物在有机合成化学、药物化学等研究领域有着广泛的应用，占有至关重要的地位。例如烯丙胺类抗真菌药物是一类高效、低毒药物。已上市或正研究的化合物有萘替芬（是上市的第一个烯丙胺类广谱抗真菌药^[73]）、特比萘芬、托萘酯等。

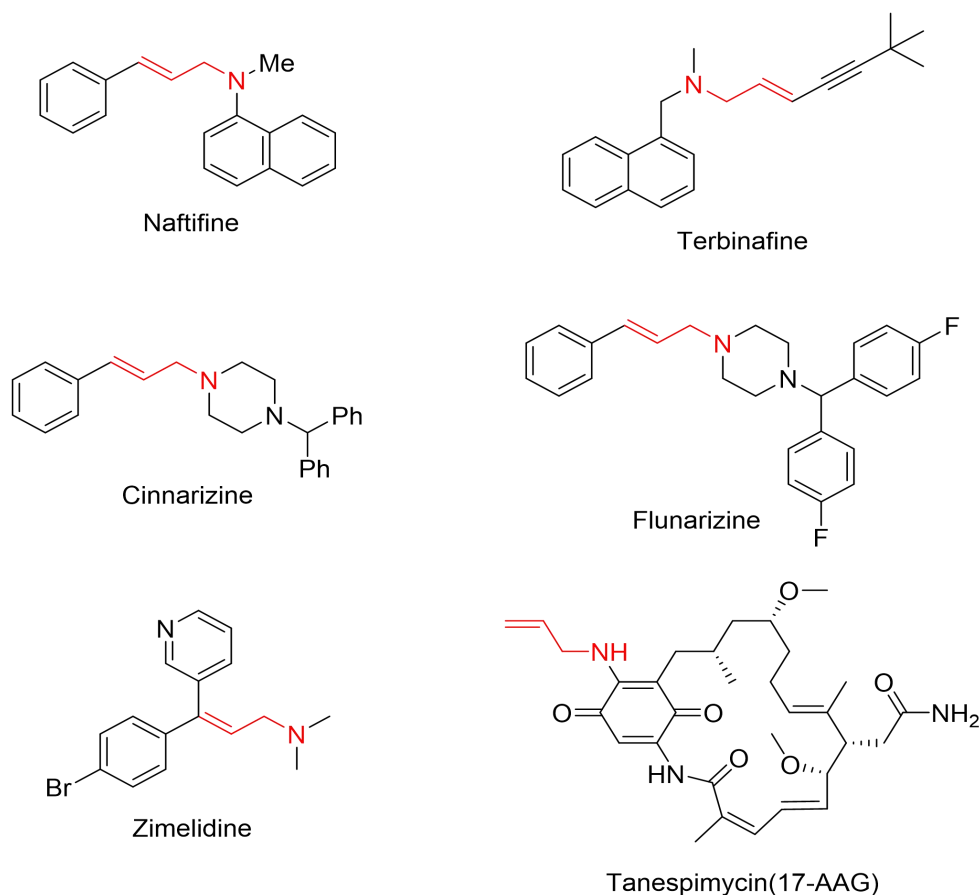


图 2-1 含烯丙胺结构的药物

Figure 2-1 Drugs containing allylamine structures

如图 2-1 中 Naftifine 和 Terbinafine 是临床上用于医治皮肤真菌感染的药物，如身体各种癣、白色念珠菌感染、花斑癣等，其疗效优于发癣退等药物，毒性较低^[74-76]。Cinnarizine 和 Flunarizine 是血管扩张类药物，适用于脑出血等症状，还适用于耳鸣、脑晕、预防偏头痛以及辅助治疗癫痫。Zimelidine 是具有二环结构的抗抑郁药物，特点是有选择性的抑制脑内神经突触 5-羟基色胺的再摄取，

而对其他生理系统影响甚少。Tanespimycin (17-AAG) 为 17-烯丙胺基-17-去甲氧基格尔德霉素是热休克蛋白 90 (HSP90) 的抑制药, 对多种癌症有抗性, 还具有诱导肿瘤细胞凋亡和改变细胞周期的能力^[77]。

2.1.2 烯丙胺的合成反应研究进展

基于烯丙胺及其衍生物的重要性, 化学家们一直致力于开发各种高效方法来构建此类结构。过去几十年里, 过渡金属催化形成 C-N 键是合成烯丙胺和其他含氮化合物的有效途径^[78-91]。钯催化烯丙基胺化反应的机理一般被认为是通过中性或阳离子钯 π -烯丙基配合物中间体 **II-2** 进行的, 该配合物是由钯对烯丙基卤化物 **II-1** 的亲核进攻形成的。在第二步中, 胺亲核试剂直接进攻 **II-2** 得到烯丙胺 **II-3**。这种反应机制的最终结果是形成一种保留构型的取代产物。该类型反应的局限性是氨不发生反应 (如图 2-2) ^[92]。

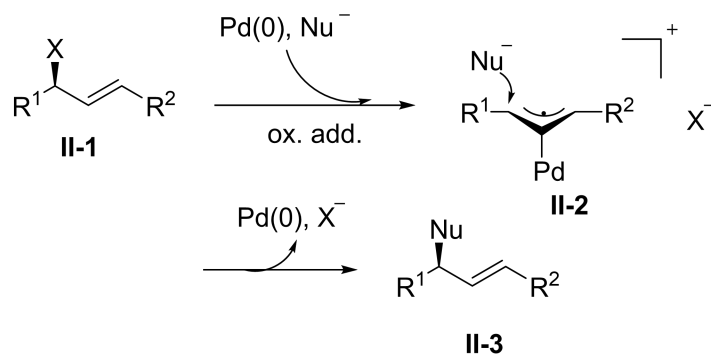


图 2-2 钯催化烯丙基化合物与胺的亲核取代反应机理

Figure 2-2 Palladium-catalyzed nucleophilic substitution of allyl compounds with amines

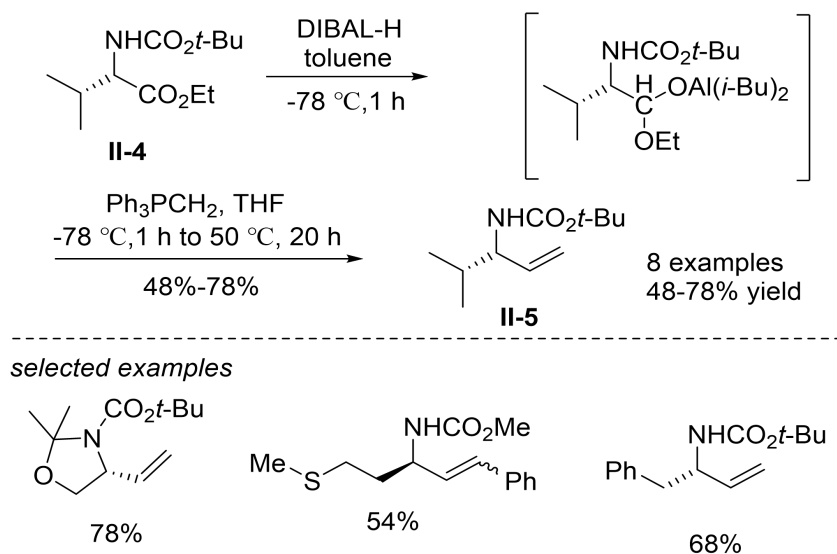


图 2-3 α -氨基酯还原得到烯丙胺

Figure 2-3 α -aminoester reduction yields allylamine

1994 年, 魏忠勇课题组通过使用二异丁基氢化铝还原 N-保护的 α -氨基酯 **II-4** 为铝氧缩醛, 接着与 Witting 试剂反应, 最后得到烯丙胺 **II-5**, 收率为 48%-78%^[93] (如图 2-3)。

1995 年, Roach 课题组使用 Mitsunobu 反应从烯丙醇合成为烯丙胺的路线是最具吸引力的方法之一。该方法最近被用于合成异戊二烯胺。首先用二异丙基偶氮二甲酸酯 (DIAD) 和三苯基磷活化烯丙醇 **II-6**, 然后用邻苯二胺作为亲核试剂进攻该烯丙醇得到烯丙胺类化合物 **II-7** (如图 2-4)。用肼或甲胺处理 **II-7** 可释放烯丙伯胺 **II-8**^[94]。

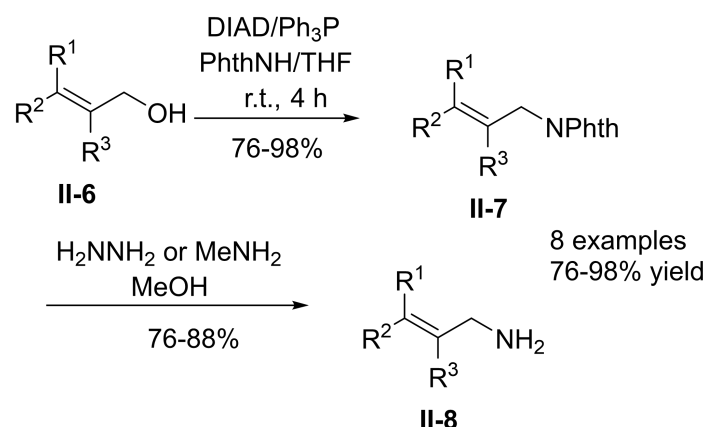


图 2-4 烯丙醇与胺亲核取代得到烯丙胺

Figure 2-4 Allyl alcohol is nucleophilically substituted with amine to obtain allylamine

1998 年, Hartwig 课题组使用过渡金属配合物催化芳基卤化物与胺的偶联反应得到烯丙胺类化合物^[95]。该反应的机理涉及几种新的金属有机反应, 首先是钯配合物的一个配体离去得到 **II-11**, 然后与芳基卤化物 **II-9** 进行氧化加成反应得到 **II-12**, 随后经过配体的交换得到 **II-13**, 最后经过还原消除得到 **II-10** (如下图 2-5)。

2014 年, Taichi 课题组用 10 mol% 的手性胺催化剂, 在 2.0 倍当量的 MnO₂ 存在下, 将各种醛 **II-14** 与羟基肟酸衍生物 **II-15** 反应高产率得到相应的亚硝基羰基化合物 **II-16**, 该方法具有优异的对映选择性和区域选择性。得到的 **II-16** 是有机合成中重要的中间体, 在 Mo(CO)₆ 催化下, 容易在一锅中转化为立体化学完全保留的 N-叔丁氧羰基保护手性烯丙胺衍生物 **II-17**^[96] (如下图 2-6)。

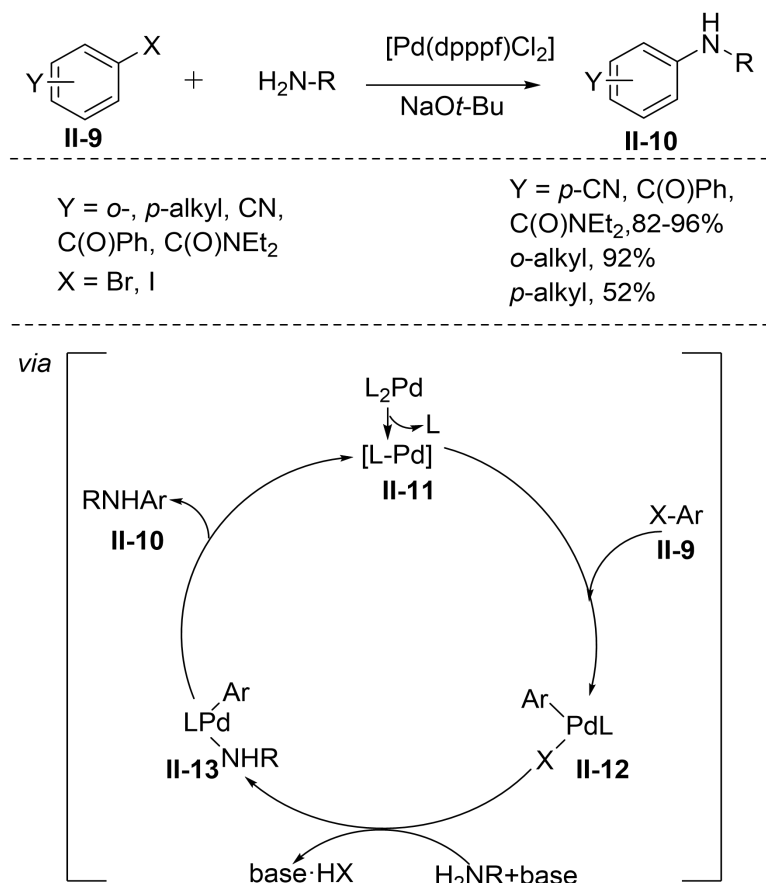


图 2-5 钯催化芳基卤化物与胺的偶联反应机理

Figure 2-5 Palladium-catalyzed coupling reaction mechanism of aryl halides with amines

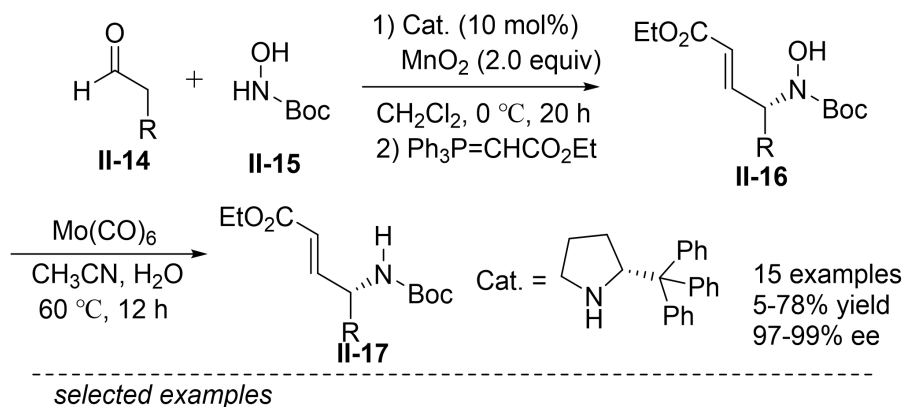


图 2-6 手性胺催化醛与羟基肟酸衍生物得到烯丙胺

Figure 2-6 Chiral amines catalyze aldehydes with hydroxamic acid derivatives to obtain allylamine

2007年, Manas课题组通过使用N-芳基磺酰基四元环 **II-18** 在1.0倍当量 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 介导下进行开环重排, 建立了一条直接合成对映纯(*E*)-烯丙胺衍生物 **II-19** 的途径^[97] (如图2-7)。该方法已用于重要非天然烯基氨基酸的合成, 但需要使用当量的催化剂。

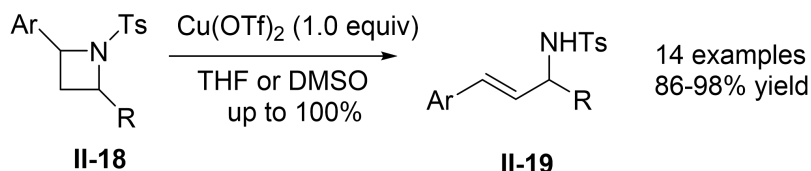


图 2-7 吡丁啉开环重排得到烯丙胺

Figure 2-7 Azetidines opening and rearrangement to obtain allylamine

2.2 优化反应条件

对 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ 催化 2-芳杂基-N-磺酰基-吡丁啉开环重排反应条件优化, 主要包括: 溶剂种类以及用量、催化剂种类及其用量等。根据我们课题组之前关于 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 催化氧亲核试剂与氮杂环丁烷的开环反应研究, 发现用四氢呋喃作为溶剂, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ 作为路易斯酸催化剂时, 主要产物是烯丙胺。所以本论文首先用四氢呋喃作为溶剂, 三氟甲烷磺酸铈作路易斯酸催化剂, 在 30 °C (夏季室温) 条件下研究了溶剂用量及催化剂用量对反应的影响。值得一提的是, 所得烯丙胺类化合物有一定的挥发性, 所以分离产率与核磁产率有一定的差异。具体内容如下:

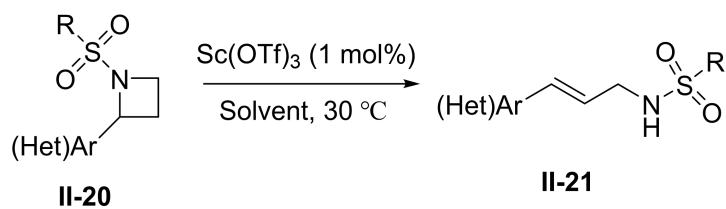
2.2.1 溶剂种类及其用量对反应的影响

为了进一步提高反应产率, 对溶剂的种类和用量进行了初步筛选。在对上述变量进行考察时, 使用金属路易斯酸三氟甲烷磺酸铈 (1.0 mol%) 作为催化剂, 30 °C下探究了溶剂的种类 (Solvent) 和用量 (x mL) 对 2-芳 (杂) 基-N-磺酰基吡丁啉 (0.10 mmol) 开环反应的影响, 结果如下表 2-1 所示:

首先, 研究了极性比四氢呋喃小的乙醚、甲苯以及二氯甲烷等溶剂, 发现使用以上溶剂虽然反应时间短, 尤其是使用二氯甲烷作溶剂, 只需 0.20 小时体系中原料点就消失, 但是产率却大大降低。当使用极性比四氢呋喃稍大的二氧六环作溶剂时, 虽然反应时间只有 0.50 小时, 但是产率却只有 35%。当使用大极性如二甲基甲酰胺和二甲基亚砜作为溶剂时, 最多跟踪至24小时体系中没有新的产物点。由表2-1中 Entry 9-11知, 当使用溶剂由 5.0 mL降至 2.0 mL时, 体系浓度增大, 反应时间缩短, 令人满意的是产率也逐渐升高。但是当溶剂降至 1.0 mL时, 反应的产率有所下降。

表 2-1 溶剂种类及用量对反应的影响

Table 2-1 The effect of solvent type and dosage on the reaction



Entry	Solvent	Time (h)	Yield (%)
1	PhCH ₃	5.5	14
2	DCM	0.2	28
3	Et ₂ O	3.0	29
4	THF	9.0	88
5	Dioxane	0.5	35
6	DMF	24	NR
7	DMSO	24	NR
8 ^a	THF	15	45
9 ^b	THF	17	68
10 ^c	THF	10	70
11 ^d	THF	2.5	73
12 ^e	THF	4.0	53

^aRun at undried tetrahydrofuran, ^bRun at 5 ml THF 5 mol% Sc(OTf)₃

^cRun at 3.5 ml THF 5 mol% Sc(OTf)₃, ^dRun at 2.0 ml THF 5 mol% Sc(OTf)₃,

^eRun at 1.0 ml THF 5 mol% Sc(OTf)₃.

2.2.2 金属路易斯酸种类及其用量对反应的影响

在对金属路易斯酸及其用量进行考察时，使用上述最优条件即四氢呋喃（2.0 mL）作为溶剂，金属路易斯酸（x mol%）作为催化剂，30 °C下探究催化剂种类和用量对 2-芳杂基-N-磺酰基-吡啶（0.10 mmol）开环重排的影响，结果如表 2-2 所示：

表2-2 金属路易斯酸及其用量对反应的影响

Table 2-2 Effect of metal Lewis acid and its dosage on the reaction

$$\text{II-20} \xrightarrow[\text{THF, 30 } ^\circ\text{C}]{\text{Lewis acid (x mol\%)}} \text{II-21}$$

Entry	Metal (1% mol)	Time (h)	Yield (%)
1 ^a	Sc(OTf) ₃	2.5	70
2 ^b	Sc(OTf) ₃	5.0	73
3	Sc(OTf) ₃	9.0	88
4	Y(OTf) ₃	29	NR
5	Pr(OTf) ₃	29	NR
6	Sm(OTf) ₃	60	NR
7	Gd(OTf) ₃	60	NR
8	Yb(OTf) ₃	72	22
9	Lu(OTf) ₃	72	29
10	Cu(OTf) ₂	40	Trace
11	[(CH ₃ CN) ₄ Cu]PF ₆	24	Trace
12	Mg(OTf) ₂	24	Trace
13	Zn(OTf) ₂	24	Trace
14	BF ₃ ·Et ₂ O	60	23

^aRun at 5.0 mol% Sc(OTf)₃, ^bRun at 2.5 mol% Sc(OTf)₃.

从表 2-2 Entry 1-3中可以看出，随着催化剂 Sc(OTf)₃ 用量的逐渐增多，反应时间不断缩短，但令人失望的是，反应产率显著降低（从88%降至70%）。实验结果显示：当使用较多量的催化剂时反应体系往往较为复杂。然后，在同样30 °C条件下分别对不同金属三氟甲烷磺酸盐（1.0 mol%）进行了考察，结果表明：当使用 Y(OTf)₃、Pr(OTf)₃、Sm(OTf)₃、Gd(OTf)₃作为稀土金属路易斯酸催化剂时，最多跟踪反应至60小时，但通过TLC薄层色谱跟踪发现体系没有产生任何新的点，说明未发生反应。当使用 Yb(OTf)₃、Lu(OTf)₃作为稀土金属路易斯酸催化剂时，跟踪72小时后原料点消失，均能得到目标产物，但是反应时间较长，体系较为复杂，且产率低。当使用Cu(OTf)₂、[(CH₃CN)₄Cu]PF₆、

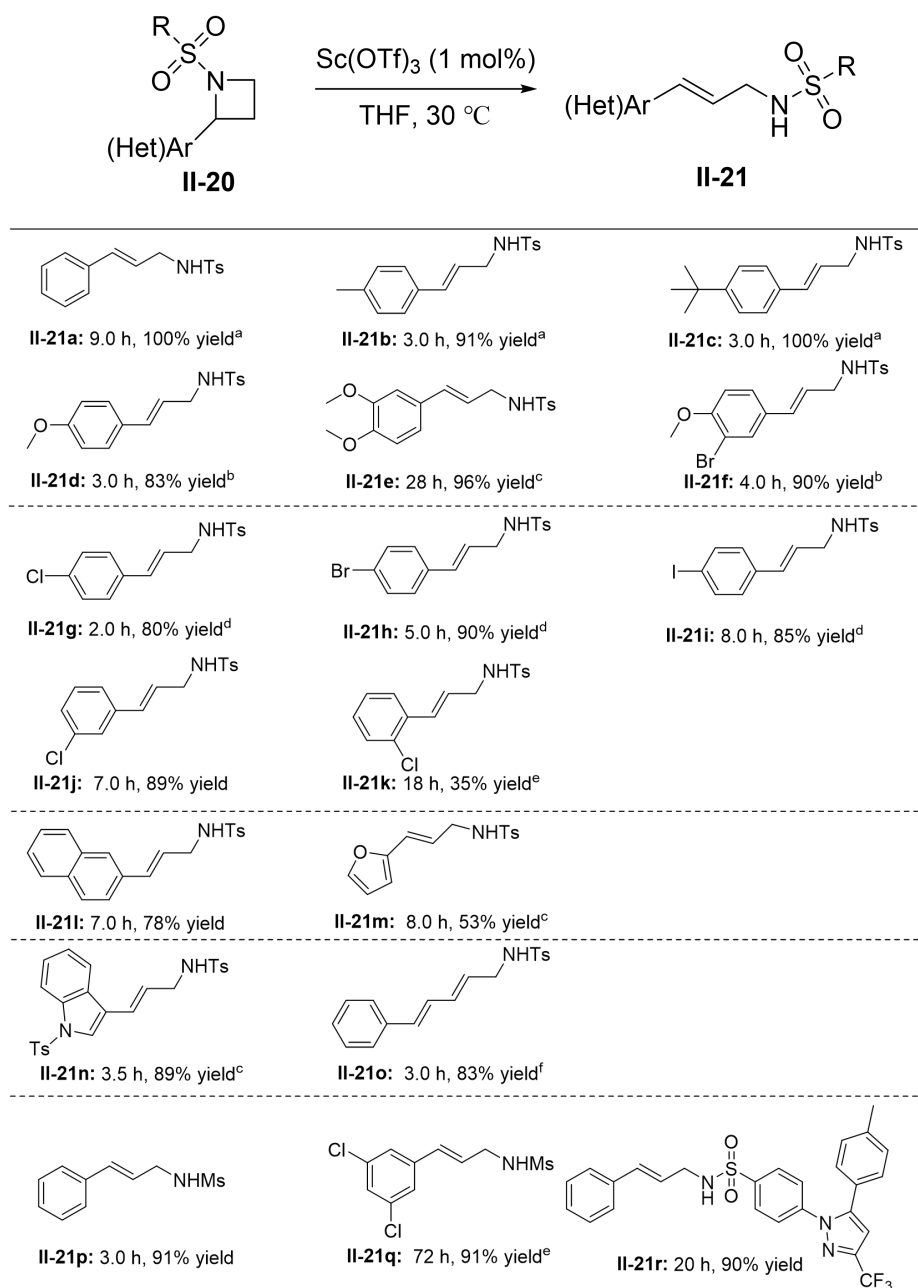
Mg(OTf)₂、Zn(OTf)₂作为路易斯酸催化剂时，最多跟踪至60小时消失，体系中只有痕量的产物点。然后，在相同条件下，对非金属路易斯酸 BF₃·Et₂O进行了考察，结果显示：反应时间长，产率低。

综上所述，该反应的最佳条件确定为：30 °C，2.0 mL四氢呋喃作为反应溶剂、三氟甲烷磺酸钪（1.0 mol%）作为路易斯酸催化剂、使0.10 mmol的吡啶 II-20 开环重排反应得到烯丙胺 II-21。

2.3 底物的拓展

表 2-3 2-芳杂基-N-磺酰基-氮杂四元环的底物适用性

Table 2-3 Substrate suitability of 2-aryl-N-sulfonylaza quaternary rings



^aDetermined by ¹H NMR analysis of the crude reaction mixture. ^bRun at DMSO. ^cRun at DMSO and 70 °C. ^dRun at 50 °C. ^eRun at 5 mol % Sc(OTf)₃ and reflux. ^fRun at 0 °C.

如上表 2-3, 为了研究吡丁啉在上述的最佳反应条件的底物适应性, 我们制备了不同结构的吡丁啉。首先对 2-芳杂基-N-磺酰基吡丁啉中芳杂基上连有给电子基团的情况进行了探究, 如 **II-21b** - **II-21d** 所示, 结果表明给电子基团对反应的影响较小, 反应均能高效进行得到产物烯丙胺; 需要注意的是, 当芳基上连有甲氧基强给电子基时, 反应在四氢呋喃溶剂中体系较为复杂, 收率小于 70%, 但当将溶剂换成二甲基亚砜且将温度提高到 70 °C 及以上时可以高效地进行; 当对 2-芳杂基上连有吸电子基团的情况进行了探究, 发现该反应在温度升高至 50 °C 时也能高效进行得到烯丙胺产物 **II-21g** - **II-21i**; 由 **II-21e**、**II-21k** 知取代基的位阻效应对反应的影响较大, 同时影响反应的速率和产率。如表中所示在邻位连有氯取代基时需要在回流的条件下反应 18 小时才能以仅 48% 的收率得到烯丙胺 **II-21k**。N-甲基磺酰基保护的吡丁啉在反应中也具有良好的耐受性 (**II-21p**, **II-21q**), 所得产品 **II-21q** 可以作为生产一系列前列腺素激动剂的中间体, 该激动剂具有降低眼压和防止骨量丢失和恢复的功能^[108]; 当连有两个氯吸电子基时, 反应需要在回流的条件下才能进行完全得到 **II-21q**。此外, 通过该反应构建的烯丙基胺骨架可以修饰或后修饰天然产物和药物分子 (**II-21r**)。

2.4 克级实验与产物转化应用研究

2.4.1 克级实验

为了验证这种反应体系的应用价值, 我们做了克级规模实验。首先, 对带有两个甲氧基的氮杂四元环 **II-22d** 进行了克级规模实验, 发现用 1.0 mol% Sc(OTf)₃ 作催化剂, 在二甲基亚砜作溶剂且体系浓度为 0.05 摩尔每升的条件下, 加热至 70 °C 搅拌 28 小时, 得到收率为 95% 的烯丙胺 **II-21d**。最后, 减少四氢呋喃溶剂用量在体系浓度为 0.20 摩尔每升的情况下, 同时缩小催化剂 Sc(OTf)₃ 的

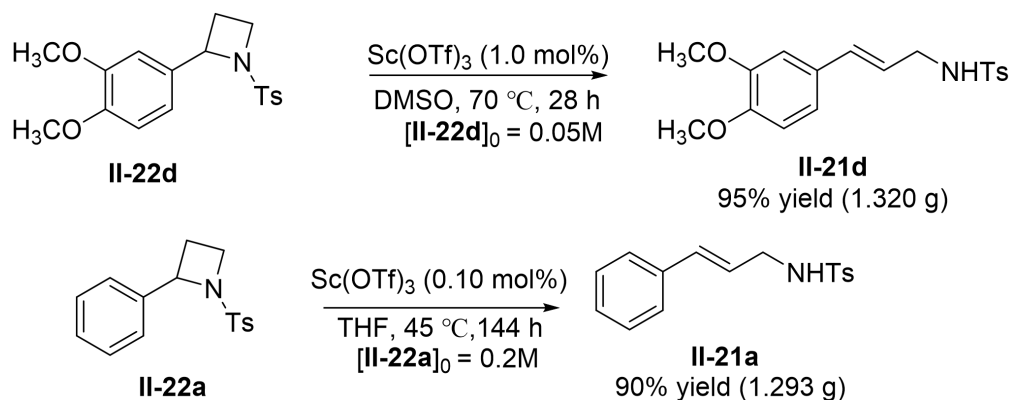


图 2-8 克级实验

Figure 2-8 Gram level experiment

量为0.10 mol% , 微加热至45 °C, 反应时间延长至144 h, 收率为90%, 说明了扩大量反应不影响反应的产率。

2.4.2 产物的转化应用研究

为了证明该反应的实用价值, 本论文利用合成的产物做了一些应用转化, 全合成了一些具有生物活性的化合物。

2.4.2.1 萘替芬的合成

从化合物 **II-21a** 出发进行了合成转化, 如下图所示, 先在0 °C冰水浴下加入碱, 移至室温反应1小时后氨基氮上的氢质子被夺去, 随后0 °C冰水浴下向体系中滴加1-萘苄溴, 氮负离子作为亲核试剂进攻1-萘苄溴的碳正离子, 使烯丙胺 **II-21a** 发生烷基化反应, 得到产物 **II-25**; 接下来, 用镁在甲醇溶液中超声的条件下脱去 **II-25** 中的Ts保护基, 得到产物 **II-26**; 最后, 重复第一步的实验方法及操作, 使 **II-26** 的氮上的氢离子去上一个甲基得到最终产物萘替芬。

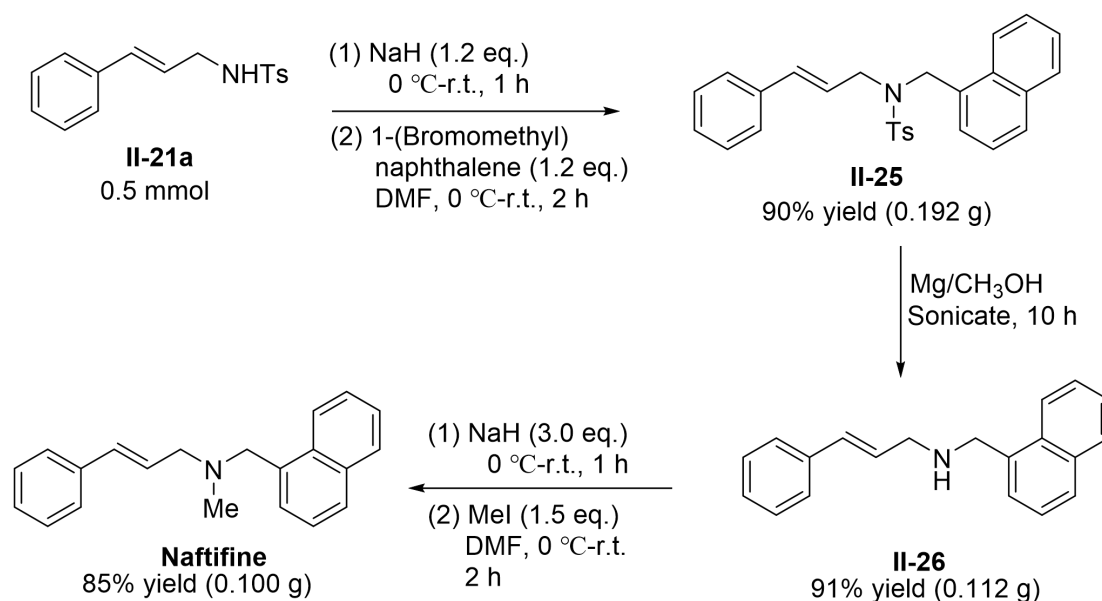


图 2-9 萘替芬的合成

Figure 2-9 Synthesis of Naftifine

2.4.2.2 阿拉明和阿拉明 SG 的合成

如图2-10所示, 先将烯丙胺 **II-21d** 与对氟苄溴在碳酸钾作碱、*n*-Bu₄NI作用下, 在乙腈溶剂中, 先在35 °C下反应, 然后移至室温搅拌, 得到 **II-27**。然后将 **II-27** 用镁甲醇在超声的条件下, 得到 **II-28**。接着 **II-28** 将用不同的卤代酯合成不同生物活性的物质。具体表现为与氯乙酸甲酯在碳酸钾、碘化钾、乙腈作溶剂室温条件下反应得到阿拉明; 与溴丁酸甲酯在碳酸钾、碘化钾、二甲基甲酰胺作溶剂在70 °C条件下反应得到阿拉明SG。

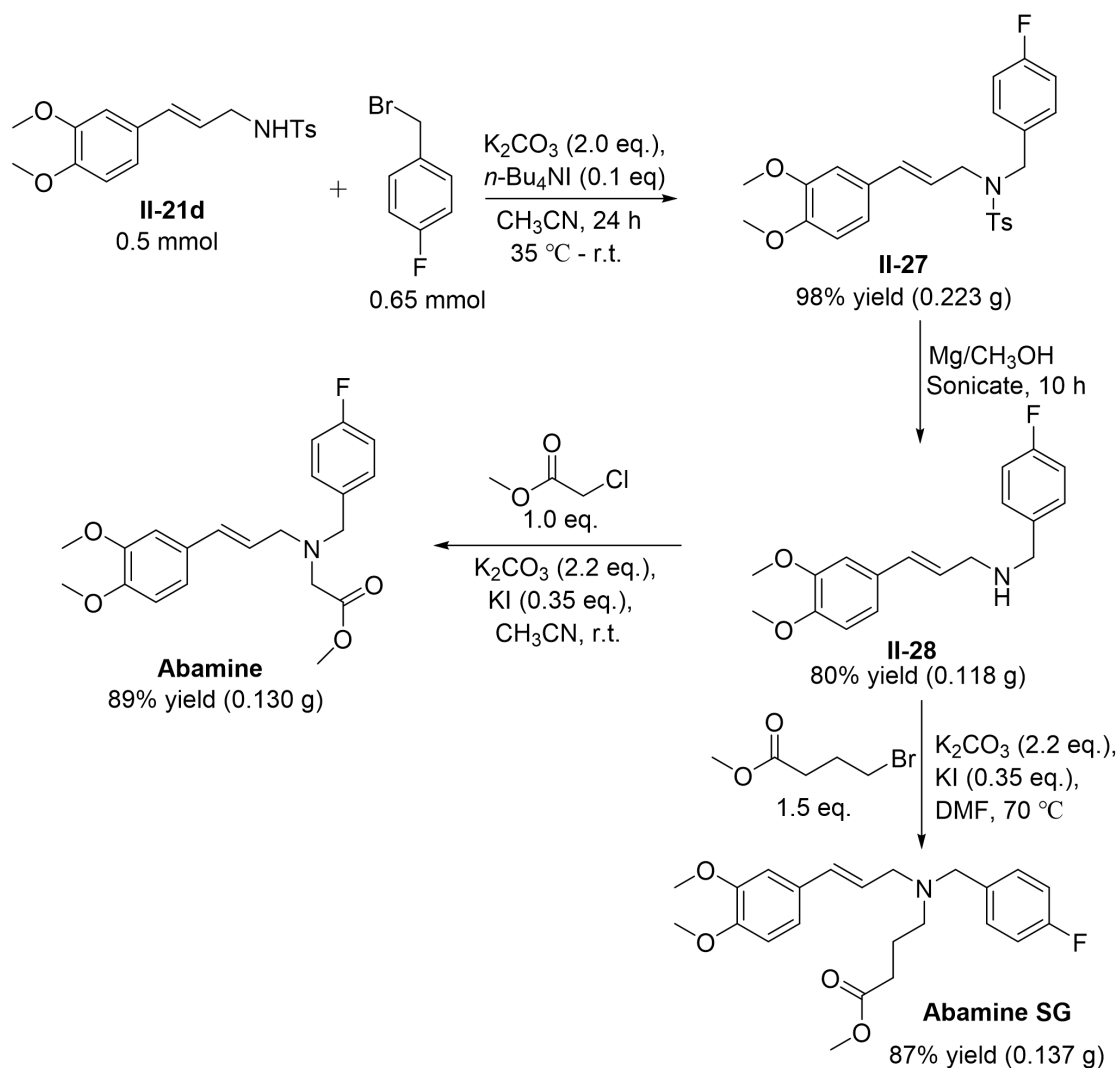


图 2-10 脱落酸生物合成抑制剂阿拉明和阿拉明 SG 的合成

Figure 2-10 Synthesis of abscisic acid biosynthesis inhibitors Abamine and Abamine SG

2.5 本章小结

本章研究了路易斯酸 $Sc(OTf)_3$ 催化 2-(杂)芳基-N-磺酰基吡啶的开环重排反应。通过对不同催化剂及其用量、不同反应溶剂和用量的筛选确定了最优反应条件，并进行了底物拓展。然后进行了克级规模实验，结果证明即使缩小催化剂的用量（最小为0.1 mol%）也仅仅是延长了反应时间，并不影响该反应的产率，这表明该体系有很高的应用价值，增强了工业化生产的可能性。最后，对所得烯丙胺类产物进行了转化，合成了抗真菌类药物萘替芬及有生物活性的植物激素脱落酸生物合成抑制剂阿拉明和阿拉明 SG。

2.6 实验部分

2.6.1 主要药品

以上所有的反应均需在水无氧以及氩气氛围保护下进行。实验所用的苯甲醛购于毕得医药，使用前经过分子筛干燥；使用的催化剂包括以下所示路易斯酸： $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ 、 $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ 、 $\text{Pr}(\text{OTf})_3$ 、 $\text{Sm}(\text{OTf})_3$ 、 $\text{Gd}(\text{OTf})_3$ 、 $\text{Y}(\text{OTf})_3$ 、 $\text{Lu}(\text{OTf})_3$ 、 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 、 $\text{Mg}(\text{OTf})_2$ 、 $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ 均购自于百灵威等公司。催化剂可以直接使用，无需进一步纯化，但所有溶剂均需经过干燥处理后使用。吡啶原料的一般方法是从醛出发合成。所用硅胶板为克雷斯特新牌 HSGF254 型号；所用柱层析硅胶为 230-400 目，是加拿大 Silicycle 牌中性硅胶粉，购买自伊诺凯公司。

2.6.2 实验仪器

称量药品所用的电子天平为奥豪斯 BSA124S 万分之一精确度的电子天平。用三用紫外分析仪跟踪反应。核磁共振谱图 (^1H NMR、 ^{13}C NMR、 ^{19}F NMR) 是用 Bruker AVANCE-500 MHz 核磁共振谱仪所测得，溶剂为氘代二甲亚砜 ($\text{DMSO}-d_6$) 和氘代氯仿 (CDCl_3)；氢谱和碳谱残留的化学位移信号在各种氘代试剂中分别为： CDCl_3 ： ^1H NMR：7.26、 ^{13}C NMR：77.16； $\text{DMSO}-d_6$ ： ^1H NMR：2.50、 ^{13}C NMR：39.56。使用 Bruker Apex IV RTMS 质谱仪测得所有未被报道过底物的高分辨质谱。所有待测化合物的熔点由 SGW X-4 熔点仪所测得。所需单晶结构是 Bruker SMART CCD X-射线单晶衍射仪所测定。

2.6.3 吡啶的合成操作

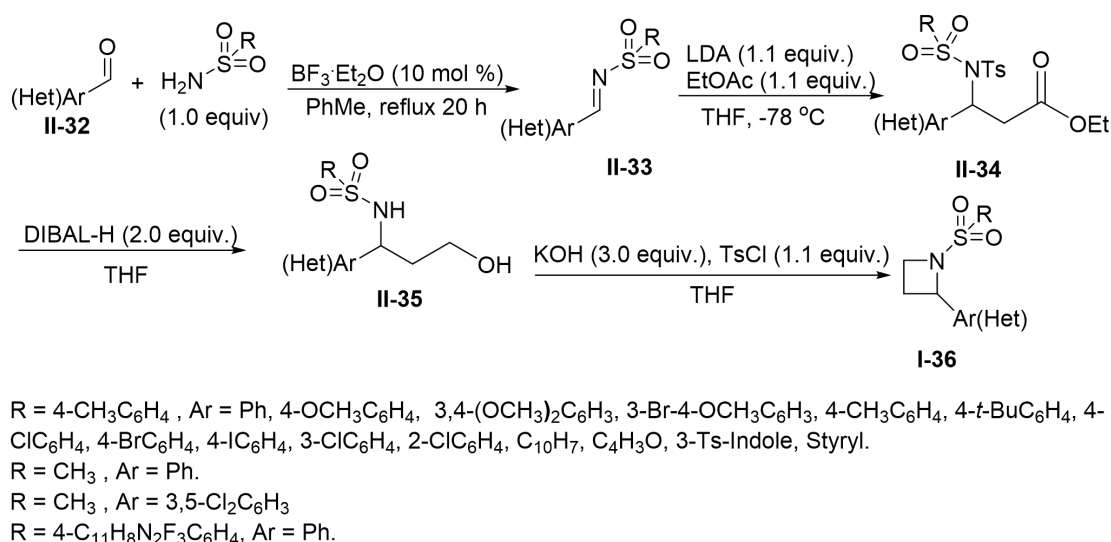


图 2-14 吡啶的合成方法

Figure 2-14 Synthesis of azetidines

氩气氛围下，向经过无水无氧处理的 100 mL 干燥的 Schlenk 反应瓶中依次加入醛（10 mmol，1.0 equiv）和甲苯（30 mL），然后加入磺酰胺类化合物

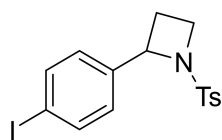
(10 mmol, 1.0 equiv)、三氟化硼乙醚 (0.12 mL, 1.0 mol, 0.10 equiv), 在 140 °C 下外接分水器搅拌回流反应 20 h 后停止反应, 抽干浓缩。该产物无需进一步处理可以直接用于下一步。

氩气氛围下, 向经过无水无氧处理的 100 mL 干燥的 Schlenk 反应瓶中依次加入 **II-34** 和 THF 溶液 (10 mL), 随后将体系在冰水浴冷却至 0 °C, 然后逐滴滴加分散在正己烷溶液中浓度为 1.0 M 的二异丁基氢化铝 (DIBAL-H) 12 mL。然后移至室温搅拌反应 5.0 h。用 TLC 跟踪检测原料消失后, 在 0 °C 冰水浴中加入 20 mL 蒸馏水和 10 mL 质量分数为 15% 的 NaOH 水溶液后继续搅拌 15 min 淬灭反应, 用 EA 萃取混合物, 有机相用饱和 NaCl 水溶液洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 蒸发溶剂得到粗产物, 该产物无需经过进一步处理可以直接用于下一步。

氩气氛围下, 向经过无水无氧处理的 100 mL 干燥的 Schlenk 反应瓶中室温下依次加入 **II-35**、15 mL 的 THF 溶液、KOH (0.90 g, 3.0 equiv) 和 TsCl (1.1 g, 1.1 equiv), 然后移至 70 °C 回流 2.0 h 后用 TLC 跟踪检测原料消失后结束反应, 用蒸馏水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和 NaCl 水溶液洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 旋转蒸发溶剂得到粗产物, 柱层析分离得到不同的氮杂四元环底物, 产率: 80-90%。

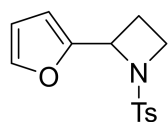
2.6.4 产物的合成操作与表征

在经过无水无氧处理的氩气氛围下, 向 10 mL 干燥的 Schlenk 反应瓶中室温 (30 °C) 下依次加入路易斯酸 Sc(OTf)₃ (0.1-5.0 mol %)、氮杂四元环 (0.10 mmol) 和四氢呋喃或二甲基亚砜 (2.0 mL), 加完后在 0 - 70 °C 下反应, 直到用 TLC 跟踪检测原料消失后结束反应, 然后用 10 mL 的饱和 NaHCO₃ 水溶液淬灭反应, 接着用 15 mL EtOAc (乙酸乙酯) 萃取混合物, 水相继续用 EtOAc (15 mL × 3) 洗涤, 有机相用饱和 NaCl 水溶液洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 旋转蒸发溶剂得到粗产物, 由柱层析分离纯化得到纯的烯丙胺类化合物。



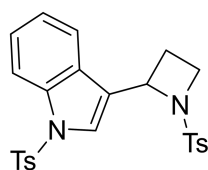
2-(4-iodophenyl)-1-tosylazetidine (II-22i) A white solid (87% yield). Mp. = 146-147 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.66 (dd, *J* = 8.1, 4.4 Hz, 4H), 7.33 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.80 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.80-3.68 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.31 (dtd, *J* = 12.1, 8.6, 3.6 Hz, 1H), 2.14 (dq, *J* = 11.0, 8.7 Hz, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ

144.2, 140.3, 137.6, 131.9, 129.8, 128.4, 128.3, 93.6, 65.1, 47.3, 25.7, 21.7. **HRMS** (ESI-TOF) Calculated for $C_{16}H_{16}INO_2S$ ($[M+K]^+$): 451.9578, found: 451.9583.



2-(furan-2-yl)-1-tosylazetidine (II-22m) A white solid (80% yield).

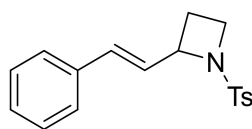
M.p. = 105-106 °C. 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.44-7.33 (m, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.40-6.12 (m, 2H), 4.92 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.79-3.71 (m, 2H), 2.59 (dq, J = 11.1, 8.7 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.25 (dddd, J = 11.1, 8.8, 7.3, 5.3 Hz, 1H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 152.3, 143.9, 142.9, 132.8, 129.6, 128.2, 110.5, 108.9, 58.28, 47.0, 22.2, 21.6. **HRMS** (ESI-TOF) Calculated for $C_{14}H_{15}NO_3S$ ($[M+Na]^+$): 300.0665, found: 300.0664.



1-tosyl-3-(1-tosylazetidin-2-yl)-1H-indole (II-22n) A white solid

(85% yield). **M.p.** = 142-143 °C. 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.92 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.82-7.73 (m, 2H), 7.70-7.55 (m, 3H), 7.53 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33-7.15 (m, 6H), 5.09 (t, J = 8.3 Hz, 1H),

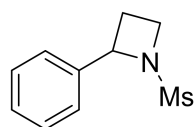
3.94-3.78 (m, 2H), 2.50-2.27 (m, 8H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 145.0, 144.2, 135.4, 135.2, 132.2, 130.0, 129.6, 128.4, 127.0, 124.8, 124.5, 123.2, 122.0, 119.7, 113.8, 58.9, 47.5, 24.4, 21.6. **HRMS** (ESI-TOF) Calculated for $C_{25}H_{24}N_2O_4S_2$ ($[M+Na]^+$): 503.1070, found: 503.1075.



(E)-2-styryl-1-tosylazetidine (II-22o) A white solid (88%

yield). **M.p.** = 103-104 °C. 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.80-7.71 (m, 2H), 7.39-7.28 (m, 6H), 7.27-7.22 (m, 1H), 6.53

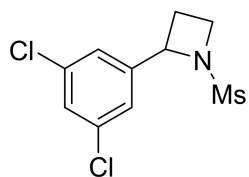
(d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 15.9, 7.0 Hz, 1H), 4.50 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 3.77-3.60 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.27-2.08 (m, 2H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 144.1, 136.1, 132.2, 129.7, 128.6, 128.6, 128.5, 128.0, 126.7, 64.8, 47.3, 23.6, 21.6. **HRMS** (ESI-TOF) Calculated for $C_{18}H_{19}NO_2S$ ($[M+H]^+$): 314.1209, found: 314.1214.



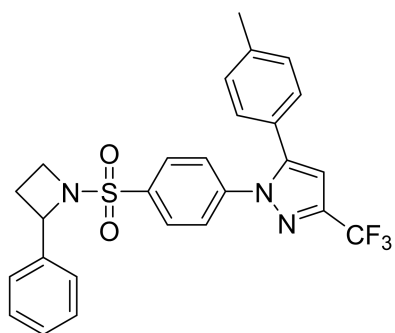
1-(methylsulfonyl)-2-phenylazetidine (II-22p) A white solid (90%

yield). **M.p.** = 91-92 °C. 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.48 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.25 (t,

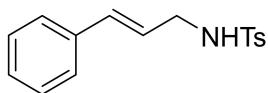
J = 8.5 Hz, 1H), 4.20-4.09 (m, 1H), 3.74 (ddd, J = 8.8, 7.4, 3.4 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.54 (dtd, J = 12.0, 8.7, 3.4 Hz, 1H), 2.33 (dq, J = 11.0, 8.8 Hz, 1H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 140.3, 128.8, 128.5, 126.6, 65.1, 45.7, 38.9, 25.5. **HRMS** (ESI-TOF) Calculated for $C_{10}H_{13}N_2O_2S$ ($[M+Na]^+$): 234.0559, found: 234.0561.

**2-(3,5-dichlorophenyl)-1-(methylsulfonyl)azetidine (II-22q)**

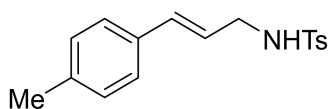
A white solid (80% yield). **M.p.** = 159-160 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.35 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 5.22 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.18-4.09 (m, 1H), 3.76 (ddd, J = 9.0, 7.6, 3.6 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.58 (dtd, J = 11.0, 8.9, 3.6 Hz, 1H), 2.25 (dq, J = 11.1, 8.8 Hz, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 144.1, 135.5, 128.5, 125.0, 63.4, 46.3, 38.7, 25.2. **HRMS** (ESI-TOF) Calculated for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NO}_2\text{S}$ ($[\text{M}+\text{K}]^+$): 317.9519, found: 317.9517.

**1-(4-((2-phenylazetidin-1-yl)sulfonyl)phenyl)-5-(p-tolyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole (II-22r)**

A white solid (83% yield). **M.p.** = 166-167 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.87-7.68 (m, 2H), 7.56-7.45 (m, 2H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.17 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 4.89 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 3.82 (td, J = 8.3, 3.6 Hz, 1H), 3.74 (q, J = 8.5 Hz, 1H), 2.50-2.29 (m, 4H), 2.29-2.19 (m, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 144.4, 144.1 ($^1J_{\text{C-F}}$ = 308.8 Hz), 140.0 ($^2J_{\text{C-F}}$ = 25.0 Hz), 134.8, 129.8, 129.3, 128.7 ($^3J_{\text{C-F}}$ = 12.5 Hz), 128.3, 126.3, 125.5 ($^4J_{\text{C-F}}$ = 3.8 Hz), 106.3, 66.1, 47.5, 25.9, 21.4. ^{19}F NMR (CDCl_3 , 471 MHz) δ -62.42. **HRMS** (ESI-TOF) Calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 498.1458, found: 498.1456.

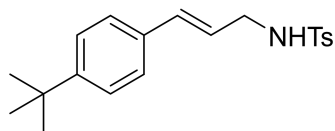
**N-cinnamyl-4-methylbenzenesulfonamide (II-21a)**

A white solid (57.5 mg, 80% yield). ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.98-7.63 (m, 2H), 7.53-7.00 (m, 7H), 6.42 (dd, J = 15.8, 1.7 Hz, 1H), 6.02-5.97 (m, 1H), 4.83 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 3.75-3.72 (m, 2H), 2.40 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 143.6, 137.1, 136.1, 133.1, 129.8, 128.6, 128.0, 127.3, 126.5, 124.1, 45.5, 21.5.

**(E)-4-methyl-N-(3-(p-tolyl)allyl)benzenesulfonamide (II-21b)**

A white solid (68.6 mg, 91% yield). **M.p.** = 116-117 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.91-7.62 (m,

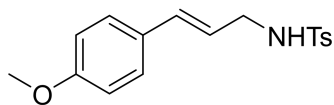
2H), 7.27 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.21-6.95 (m, 4H), 6.50-6.32 (m, 1H), 6.04-5.87 (m, 1H), 5.09-4.67 (m, 1H), 3.81-3.66 (m, 2H), 2.35 (d, $J = 39.2$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 143.5, 137.8, 137.1, 133.4, 133.0, 129.8, 129.3, 127.3, 126.4, 123.1, 45.6, 21.5, 21.2. **HRMS** (ESI-TOF) Calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 324.1029, found: 324.1032.



(E)-N-(3-(4-(tert-butyl)phenyl)allyl)-4-

methylbenzenesulfonamide (II-21c) A white solid (74.7 mg, 87% yield). **M.p.** = 144-145 °C. ^1H NMR (CDCl_3 ,

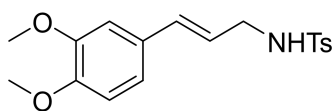
500 MHz) δ 7.78 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.34-7.28 (m, 4H), 7.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.41 (dt, $J = 15.5, 1.5$ Hz, 1H), 5.97 (dt, $J = 15.8, 6.4$ Hz, 1H), 4.55 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.74 (td, $J = 6.3, 1.5$ Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.30 (s, 9H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 151.2, 143.6, 137.0, 133.3, 133.0, 129.8, 127.2, 126.2, 125.5, 123.2, 45.7, 34.6, 31.3, 21.6. **HRMS** (ESI-TOF) Calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{S}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 366.1498, found: 366.1495.



(E)-N-(3-(4-methoxyphenyl)allyl)-4-

methylbenzenesulfonamide (II-21d) A white solid (77.8 mg, 98% yield). ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.77 (d, J

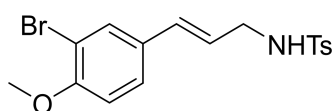
= 8.0 Hz, 2H), 7.31 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 2H), 7.25-7.12 (m, 2H), 6.96-6.70 (m, 2H), 6.38 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 5.87 (dtd, $J = 15.3, 6.5, 1.8$ Hz, 1H), 4.62-4.40 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75-3.61 (m, 2H), 2.42 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 159.5, 143.6, 137.1, 132.8, 129.8, 128.8, 127.7, 127.2, 121.7, 114.0, 55.3, 45.7, 21.6.



(E)-N-(3-(3,4-dimethoxyphenyl)allyl)-4-

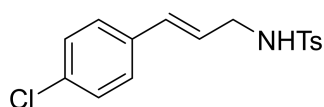
methylbenzenesulfonamide (II-21e) A white solid (83.4 mg, 96% yield). **M.p.** = 117-118 °C. ^1H NMR (CDCl_3 ,

500 MHz) δ 7.87-7.72 (m, 2H), 7.31 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 6.79 (dt, $J = 5.5, 2.6$ Hz, 3H), 6.38 (dd, $J = 15.8, 3.7$ Hz, 1H), 5.99-5.83 (m, 1H), 4.75-4.50 (m, 1H), 3.87 (d, $J = 3.5$ Hz, 6H), 3.79-3.67 (m, 2H), 2.42 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 149.1, 149.0, 143.6, 137.1, 133.0, 129.1, 122.1, 119.8, 111.0, 108.6, 55.9, 55.8, 45.6, 21.6. **HRMS** (ESI-TOF) Calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 348.1264, found: 348.1267.



(E)-N-(3-(3-bromo-4-methoxyphenyl)allyl)-4-

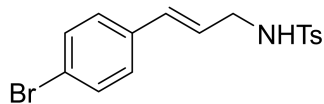
methylbenzenesulfonamide (II-21f) A white solid (89.2 mg, 90% yield). **M.p.** = 108-109 °C. **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.77 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.84 (dt, *J* = 15.3, 6.3 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.72 (ddd, *J* = 8.0, 5.5, 1.7 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H). **¹³C NMR** (CDCl₃, 125 MHz) δ 155.5, 143.6, 137.2, 131.2, 131.0, 130.3, 129.8, 127.2, 126.8, 123.4, 111.8, 56.3, 45.4, 21.6. **HRMS** (ESI-TOF) Calculated for C₁₇H₁₈BrNO₃S ([M+Na]⁺): 418.0085, found: 418.0083.



(E)-N-(3-(4-chlorophenyl)allyl)-4-

methylbenzenesulfonamide (II-21g) A white solid (64.4 mg, 80% yield). **M.p.** = 127-128 °C. **¹H NMR** (CDCl₃,

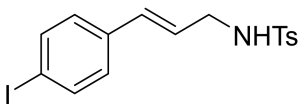
500 MHz) δ 7.77 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.27-7.21 (m, 2H), 7.20-6.96 (m, 2H), 6.39 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 5.99 (dt, *J* = 15.9, 6.3 Hz, 1H), 4.80 (s, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.74 (td, *J* = 6.3, 1.6 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H). **¹³C NMR** (CDCl₃, 125 MHz) δ 143.6, 137.0, 134.6, 133.6, 131.7, 129.8, 128.7, 127.6, 127.2, 124.9, 45.4, 21.5.



(E)-N-(3-(4-bromophenyl)allyl)-4-

methylbenzenesulfonamide (II-21h) A white solid (71.6 mg, 89% yield). **M.p.** = 141-142 °C. **¹H NMR** (CDCl₃,

500 MHz) δ 7.77 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.37 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.00 (dt, *J* = 15.8, 6.2 Hz, 1H), 4.82 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.73 (td, *J* = 6.2, 1.5 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H). **¹³C NMR** (CDCl₃, 125 MHz) δ 143.7, 137.0, 135.0, 131.8, 131.7, 129.8, 127.9, 127.2, 125.0, 121.8, 45.4, 21.6. **HRMS** (ESI-TOF) Calculated for C₁₆H₁₆BrNO₂S ([M+Na]⁺): 387.9977, found: 387.9974.

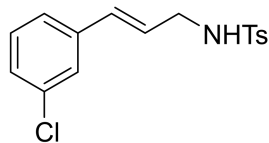


(E)-N-(3-(4-iodophenyl)allyl)-4-

methylbenzenesulfonamide (II-21i) A white solid (87.8 mg, 85% yield). **M.p.** = 111-112 °C. **¹H NMR** (CDCl₃, 500

MHz) δ 7.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.68-7.47 (m, 2H), 7.31 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.06-6.87 (m, 2H), 6.37 (dd, *J* = 15.8, 1.6 Hz, 1H), 6.03 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.74 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H). **¹³C NMR** (CDCl₃, 125 MHz) δ 143.7, 137.7,

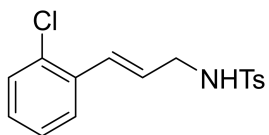
137.1, 135.6, 132.0, 129.8, 128.2, 127.2, 125.1, 93.3, 45.4, 21.6. **HRMS** (ESI-TOF) Calculated for $C_{16}H_{16}ClNO_2S$ ($[M+Na]^+$): 435.9839, found: 435.9832.



(E)-N-(3-(3-chlorophenyl)allyl)-4-

methylbenzenesulfonamide (II-21j) A white solid (71.6 mg, 89% yield). **M.p.** = 127-128 °C. **1H NMR** ($CDCl_3$, 500 MHz)

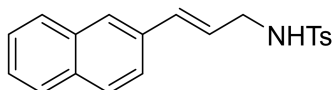
δ 7.89-7.66 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.25-7.14 (m, 3H), 7.14-7.07 (m, 1H), 6.37 (dt, J = 15.9, 1.6 Hz, 1H), 6.00 (dt, J = 15.8, 6.3 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.77 (td, J = 6.3, 1.6 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 143.7, 138.0, 137.1, 134.5, 131.6, 129.8, 127.9, 127.2, 126.3, 125.8, 124.7, 45.3, 21.5. **HRMS** (ESI-TOF) Calculated for $C_{16}H_{17}ClNO_2S$ ($[M+H]^+$): 322.0663, found: 322.0658.



(E)-N-(3-(2-chlorophenyl)allyl)-4-

methylbenzenesulfonamide (II-21k) A primrose viscous oil (48.3 mg, 60% yield). **1H NMR** ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.79 (d,

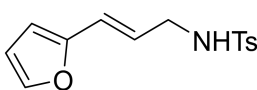
J = 8.1 Hz, 2H), 7.40-7.28 (m, 4H), 7.22-7.11 (m, 2H), 6.82 (dd, J = 15.9, 1.7 Hz, 1H), 6.02 (dt, J = 15.8, 6.3 Hz, 1H), 4.76 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 3.79 (td, J = 6.4, 1.6 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 143.7, 137.0, 134.2, 133.0, 129.8, 129.7, 129.2, 129.0, 127.3, 127.1, 126.9, 126.9, 45.6, 21.6.



(E)-4-methyl-N-(3-(naphthalen-2-

yl)allyl)benzenesulfonamide (II-21l) A white solid (65.8 mg, 78% yield). **M.p.** = 117-118 °C. **1H NMR** ($CDCl_3$,

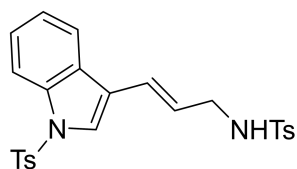
500 MHz) δ 7.97-7.63 (m, 5H), 7.58 (s, 1H), 7.51-7.34 (m, 3H), 7.29 (dd, J = 8.1, 2.5 Hz, 2H), 6.58 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.12 (dt, J = 15.3, 6.3 Hz, 1H), 4.71 (ddd, J = 19.3, 13.3, 7.3 Hz, 1H), 3.80 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 143.6, 137.1, 133.6, 133.5, 133.2, 133.1, 129.8, 128.3, 128.0, 127.7, 127.3, 126.6, 126.4, 126.1, 123.4, 45.6, 21.5. **HRMS** (ESI-TOF) Calculated for $C_{20}H_{19}NO_2S$ ($[M+Na]^+$): 360.1029, found: 360.1026.



(E)-N-(3-(furan-2-yl)allyl)-4-methylbenzenesulfonamide (II-21m) A white solid (36.7 mg, 53% yield). **M.p.** = 139-142 °C.

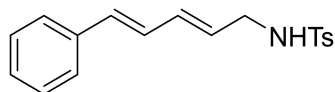
1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 6.34 (dd, J = 3.4, 1.8 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.96 (dt,

$J = 15.7, 6.3$ Hz, 1H), 4.57 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.72 (td, $J = 6.3, 1.5$ Hz, 2H), 2.42 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 151.7, 143.6, 142.3, 137.0, 129.8, 127.2, 122.6, 121.3, 111.3, 108.5, 45.2, 21.6. HRMS (ESI-TOF) Calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 300.0665, found: 300.0660.



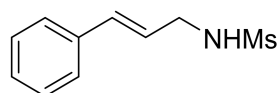
(E)-4-methyl-N-(3-(1-tosyl-1H-indol-3-yl)allyl)benzenesulfonamide (II-21n) A white solid (77.8 mg, 89% yield). **M.p.** = 148-149 °C. ^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, 500 MHz) δ 7.93 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.90-7.77 (m, 4H),

7.71 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 13.2, 8.2$ Hz, 5H), 7.26 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 6.08 (dt, $J = 16.2, 6.1$ Hz, 1H), 3.61 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.27 (s, 3H). ^{13}C NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, 125 MHz) δ 146.1, 143.1, 138.5, 135.2, 134.4, 130.7, 130.1, 128.7, 127.2, 125.6, 125.2, 124.2, 122.6, 120.9, 120.0, 113.9, 45.6, 21.5, 21.3. HRMS (ESI-TOF) Calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 503.1070, found: 503.1072.



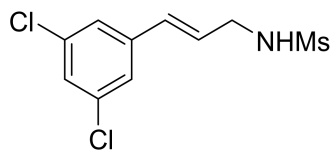
4-methyl-N-((2E,4E)-5-phenylpenta-2,4-dien-1-yl)benzenesulfonamide (II-21o) A white solid (65.1 mg, 83% yield). **M.p.** = 103-104 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 500

MHz) δ 7.64 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.34-7.25 (m, 3H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.91-5.79 (m, 2H), 5.52 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 3.76 (dd, $J = 14.4, 6.2$ Hz, 1H), 3.11-3.02 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.85 (dt, $J = 18.1, 4.7$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 143.1, 139.7, 138.3, 129.5, 128.4, 128.3, 127.7, 127.1, 126.4, 126.1, 56.0, 38.3, 23.3, 21.5. HRMS (ESI-TOF) Calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 344.1209, found: 314.1203.



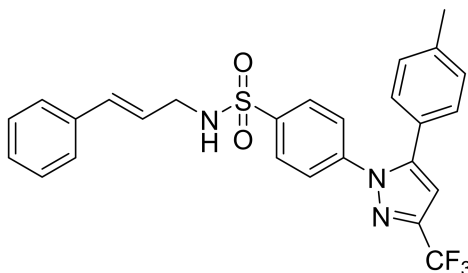
N-cinnamylmethanesulfonamide (II-21p) A white solid (48.1 mg, 91% yield). **M.p.** = 89-90 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.42-7.36 (m, 2H), 7.35-7.29 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 1H), 6.61 (dt, $J =$

15.7, 1.6 Hz, 1H), 6.20 (dt, $J = 15.8, 6.4$ Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 3.93 (td, $J = 6.3, 1.5$ Hz, 2H), 2.99 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 136.4, 133.9, 129.1, 128.6, 126.9, 124.8, 45.8, 41.7. HRMS (ESI-TOF) Calculated for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{S}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 234.0559, found: 234.0563.



(E)-N-(3-(3,5-dichlorophenyl)allyl)methanesulfonamide (II-21q) A

white solid (63.7 mg, 90% yield). **M.p.** = 159-160 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.24 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 6.51 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 6.25 (dt, *J* = 15.7, 6.1 Hz, 1H), 4.65 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.94 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.01 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 139.0, 135.3, 130.6, 127.9, 127.8, 124.9, 45.0, 41.3.



N-cinnamyl-4-(5-(*p*-tolyl)-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide (II-21r) A white solid

(114.4 mg, 92% yield). **M.p.** = 168-169 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.91-7.82 (m, 2H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.27 (dt, *J* = 11.8, 8.3, 3.9 Hz, 5H), 7.15 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.12-7.06 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.46 (dd, *J* = 15.8, 1.6 Hz, 1H), 6.01 (dt, *J* = 15.8, 6.4 Hz, 1H), 4.69 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.77 (td, *J* = 6.3, 1.5 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 145.3, 144.1 (²*J*_{C-F} = 38.8 Hz), 142.6, 139.8, 139.6, 135.7 (²*J*_{C-F} = 32.5 Hz), 129.8, 128.7 (⁴*J*_{C-F} = 3.8 Hz), 128.2, 128.2, 126.5, 125.7, 125.6, 123.6, 121.1 (¹*J*_{C-F} = 267.5 Hz), 106.3, 45.6, 21.4. ¹⁹F NMR (CDCl₃, 471 MHz) δ -62.38. **HRMS** (ESI-TOF) Calculated for C₂₆H₂₃F₃N₃O₂S ([M+H]⁺): 498.1458, found: 498.1462.

2.6.5 产物的转化操作与表征

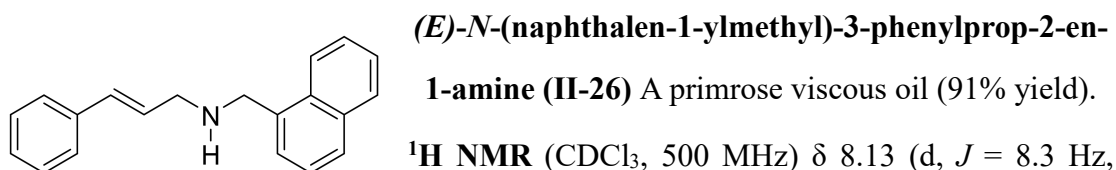
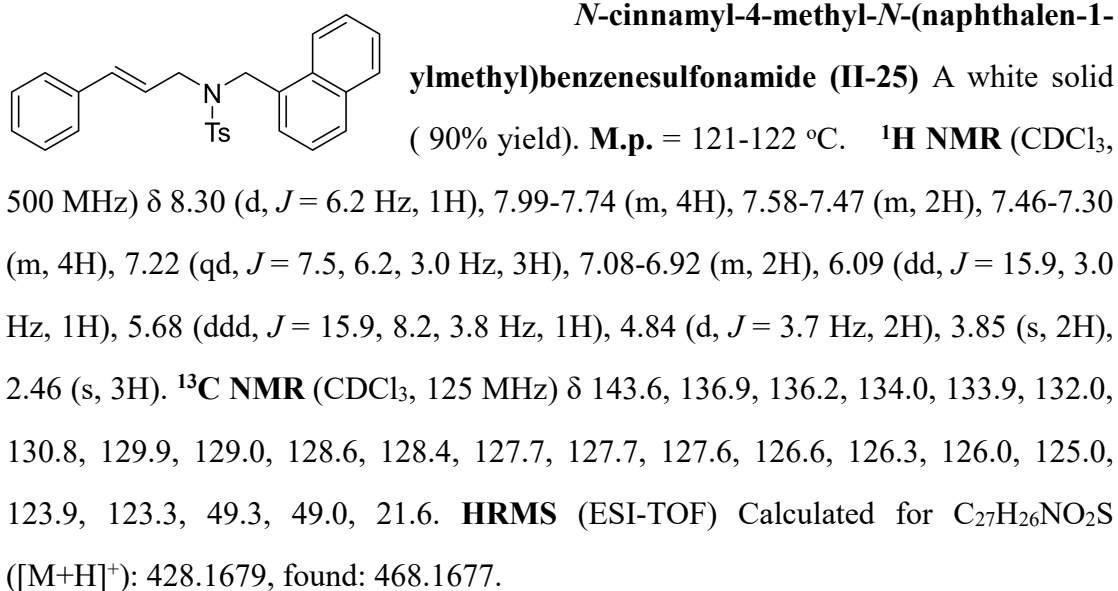
2.6.5.1 萘替芬的合成操作和表征

氩气氛围中, 0 °C冰水浴温度下, 向经过无水无氧处理的 25 mL 干燥的 Schlenk 反应瓶中依次加入 **II-21a** (144 mg, 0.50 mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (1.5 mL), 然后加入氢化钠 (含量 60%, 分散在矿物油中, 36 mg, 0.6 mmol), 移至室温搅拌 1.0 小时后再次冰水浴中缓慢加入 1-萘苄溴 (133 mg, 0.60 mmol), TLC 法跟踪反应 2.0 h 后原料消失, 结束反应。用去离子水淬灭反应, 分液漏斗中加入乙酸乙酯提取有机物, 再次用乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取水相。有机相用饱和 NaCl 水溶液洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 减压浓缩, 得

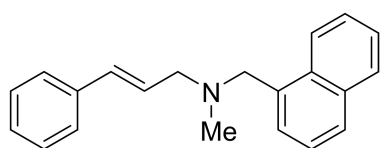
到油状粗产物，通过快速柱层析色谱法分离提纯，得到所需产物 **II-25**。产率：90%。

接下来，氩气氛围中，向经过无水无氧处理的 25 mL 干燥的 Schlenk 反应瓶中依次加入金属镁屑（608 mg，25 mmol）、**II-25**（214 mg，0.50 mmol）和无水甲醇（5.0 mL），将该混合物在室温超声 6.0 小时后，TLC 法跟踪发现原料消失，停止反应。用饱和氯化铵溶液淬灭反应，分液漏斗中加入二氯甲烷提取有机物，再次用 DCM（10 mL × 3）萃取水相。有机相用饱和 NaCl 水溶液洗涤，无水 Na₂SO₄ 干燥，减压浓缩，得到油状粗产物，通过快速柱层析色谱法分离提纯，得到所需产物 **II-26**。产率：91%。

最后，氩气氛围中，0 °C 冰水浴温度下，向经过无水无氧处理的 25 mL 干燥的 Schlenk 反应瓶中依次加入 **II-26**（137 mg，0.50 mmol）和 N,N-二甲基甲酰胺（1.5 mL），然后加入氢化钠（含量 60%，分散在矿物油中，60 mg，1.5 mmol），移至室温搅拌 1.0 小时后再次冰水浴中缓慢加入碘甲烷（106 mg，0.75 mmol），反应 2.0 h 后 TLC 法跟踪发现原料消失，停止反应。用去离子水淬灭反应，分液漏斗中加入乙酸乙酯提取有机物，再次用乙酸乙酯（10 mL × 3）萃取水相。有机相用饱和 NaCl 水溶液洗涤，无水 Na₂SO₄ 干燥，减压浓缩，得到油状粗产物，通过快速柱层析色谱法分离提纯，得到最终产物萘替芬。



1H), 7.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.61-7.45 (m, 3H), 7.43 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.36 (dt, $J = 15.9, 6.3$ Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.53 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.71 (s, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 137.2, 135.8, 133.9, 131.8, 131.6, 128.8, 128.6, 128.5, 127.9, 127.4, 126.3, 126.2, 126.2, 125.7, 125.5, 123.7, 51.8, 50.9. HRMS (ESI-TOF) Calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 274.1590, found: 274.1591.



2-phenyl-5-tosyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepine (Naftifine) A primrose viscous oil (85% yield). ^1H NMR (CDCl_3 ,

500 MHz) δ 8.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.40 (dd, $J = 11.9, 7.9$ Hz, 3H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.23 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.46-6.30 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.28 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.28 (s, 3H).

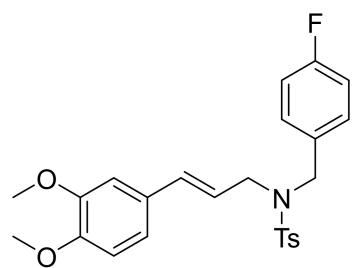
2.6.5.2 脱落酸生物合成抑制剂阿拉明和阿拉明 SG 的合成

氩气氛围中, 室温下, 向经过无水无氧处理的 50 mL 干燥的 Schlenk 反应瓶中依次加入 **II-21d** (174 mg, 0.50 mmol)、对氟苄溴 (123 mg, 0.65 mmol)、碳酸钾 (138 mg, 1.0 mmol)、四丁基碘化铵 (37.0 mg, 0.05 mmol) 和乙腈 (10 mL); 先在 35 °C 下反应两个小时, 然后移至室温搅拌 24 小时后 TLC 法跟踪发现原料消失, 停止反应。用去离子水淬灭反应, 分液漏斗中加入乙酸乙酯提取有机物, 再次用 EA (10 mL $\times$ 3) 萃取水相。有机相用饱和 NaCl 水溶液洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩, 得到粗产物, 通过快速柱层析色谱法分离提纯, 以 98% 的高产率得到 **II-27**。

然后, 氩气氛围中, 向经过无水无氧处理的 25 mL 干燥的 Schlenk 反应瓶中依次加入金属镁屑 (608 mg, 25 mmol)、**II-27** (228 mg, 0.5 mol) 和无水甲醇 (5.0 mL), 将该混合物在室温超声 10.0 小时后, TLC 法跟踪发现原料消失, 停止反应。用饱和氯化铵溶液淬灭反应, 分液漏斗中加入二氯甲烷提取有机物, 再次用二氯甲烷 (10 mL $\times$ 3) 萃取水相。有机相用饱和 NaCl 水溶液洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩, 得到粗产物, 通过快速柱层析色谱法分离提纯, 得到所需产物 **II-28**。产率: 80%。

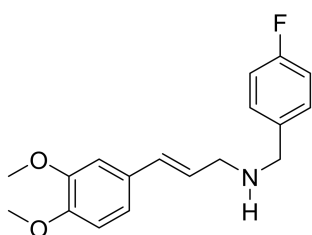
最后将 **II-28** 与不同的卤代酯反应合成不同生物活性的物质。具体表现为:

氩气氛围中，室温下，向经过无水无氧处理的 25 mL 干燥的 Schlenk 反应瓶中依次加入 **II-28** (154 mg, 0.50 mmol)、氯乙酸甲酯 (65.1 mg, 0.60 mmol)、碳酸钾 (152 mg, 1.1 mmol)、碘化钾 (29.9 mg, 0.18 mmol) 和乙腈 (5 mL)，TLC 法跟踪发现原料消失，停止反应。用去离子水淬灭反应，分液漏斗中加入乙酸乙酯提取有机物，再次用乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取水相。有机相用饱和 NaCl 水溶液洗涤，无水 Na₂SO₄ 干燥，减压浓缩，得到粗产物，通过快速柱层析色谱法分离提纯，以 89% 的产率得到 **Abamine**；氩气氛围中，室温下，向经过无水无氧处理的 25 mL 干燥的 Schlenk 反应瓶中依次加入 **II-28** (154 mg, 0.50 mmol)、溴丁酸甲酯 (136 mg, 0.75 mmol)、碳酸钾 (152 mg, 1.1 mmol)、碘化钾 (29.9 mg, 0.18 mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL)，TLC 法跟踪发现原料消失，停止反应。用去离子水淬灭反应，分液漏斗中加入乙酸乙酯提取有机物，再次用乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取水相。有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤，无水硫酸镁干燥，减压浓缩，得到粗产物，通过快速柱层析色谱法分离提纯，以 87% 的产率得到 **Abamine SG**。



(E)-N-(4-bromobenzyl)-N-(3-(3,4-dimethoxyphenyl)allyl)-4-methylbenzenesulfonamide (II-27) A white solid (98% yield). **M.p.** = 104-105 °C.

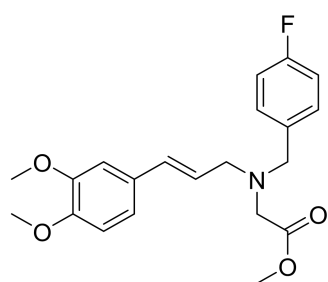
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.77 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.28-7.23 (m, 2H), 7.09-6.91 (m, 2H), 6.77 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.64 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 6.18 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 5.67-5.57 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.00-3.85 (m, 5H), 3.84 (s, 3H), 2.44 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 162.3(¹*J*_{C-F} = 243.8 Hz), 149.1, 149.0, 143.4, 137.4, 134.0, 132.1(⁴*J*_{C-F} = 2.5 Hz), 130.2(³*J*_{C-F} = 7.5 Hz), 129.8, 127.3, 121.3, 119.8, 115.4(²*J*_{C-F} = 21.3 Hz), 111.0, 108.5, 56.0, 55.7, 49.9, 49.5, 21.5. ¹⁹F NMR (CDCl₃, 471 MHz) δ -114.65. **HRMS** (ESI-TOF) Calculated for C₂₅H₂₆FO₄S ([M+Na]⁺): 478.1459, found: 478.1453.



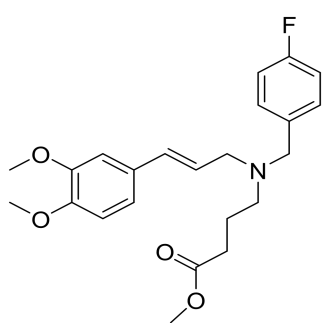
(E)-N-(4-bromobenzyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)prop-2-en-1-amine (II-28) A primrose viscous oil (80% yield).

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.31 (dd, *J* = 8.5, 5.6 Hz, 2H), 7.02 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.90

(dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.18 (dt, $J = 15.7, 6.4$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 3.81 (s, 2H), 3.42 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 1.81 (s, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 162.0($^1J_{\text{C-F}} = 242.5$ Hz), 148.9($^2J_{\text{C-F}} = 40.0$ Hz), 135.9, 131.4, 130.1, 129.8($^3J_{\text{C-F}} = 7.5$ Hz), 126.2, 119.4, 115.2($^2J_{\text{C-F}} = 21.3$ Hz), 111.1, 108.6, 55.9, 55.8, 52.6, 51.2. ^{19}F NMR (CDCl_3 , 471 MHz) δ -115.94. HRMS (ESI-TOF) Calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FNO}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 302.1551, found: 302.1554.



Methyl (E)-N-(3-(3,4-dimethoxyphenyl)allyl)-N-(4-fluorobenzyl)glycinate (Abamine) A primrose viscous oil (89% yield). ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.34 (dd, $J = 8.4, 5.6$ Hz, 2H), 7.01 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.11 (dt, $J = 15.9, 6.8$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.38 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.35 (s, 2H).



Methyl (E)-4-((3-(3,4-dimethoxyphenyl)allyl)(4-fluorobenzyl)amino)butanoate (Abamine SG) A primrose viscous oil (87% yield). ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.35-7.24 (m, 2H), 6.99 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.94-6.85 (m, 2H), 6.81 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.09 (dt, $J = 15.8, 6.6$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.26-3.10 (m, 2H), 2.49 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.34 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.83 (p, $J = 7.2$ Hz, 2H).

第3章 磷酸催化吡啶盐类开环反应研究

3.1 引言

3.1.1 1,3-二胺的重要性

1,3-二胺^[99-104]及其衍生物在有机合成化学、药物化学等研究领域有着广泛的应用，其发挥着至关重要的作用。它不仅存在于很多天然产物中，它还被用作合成有机化学和不对称过渡金属催化配体合成的基本材料。

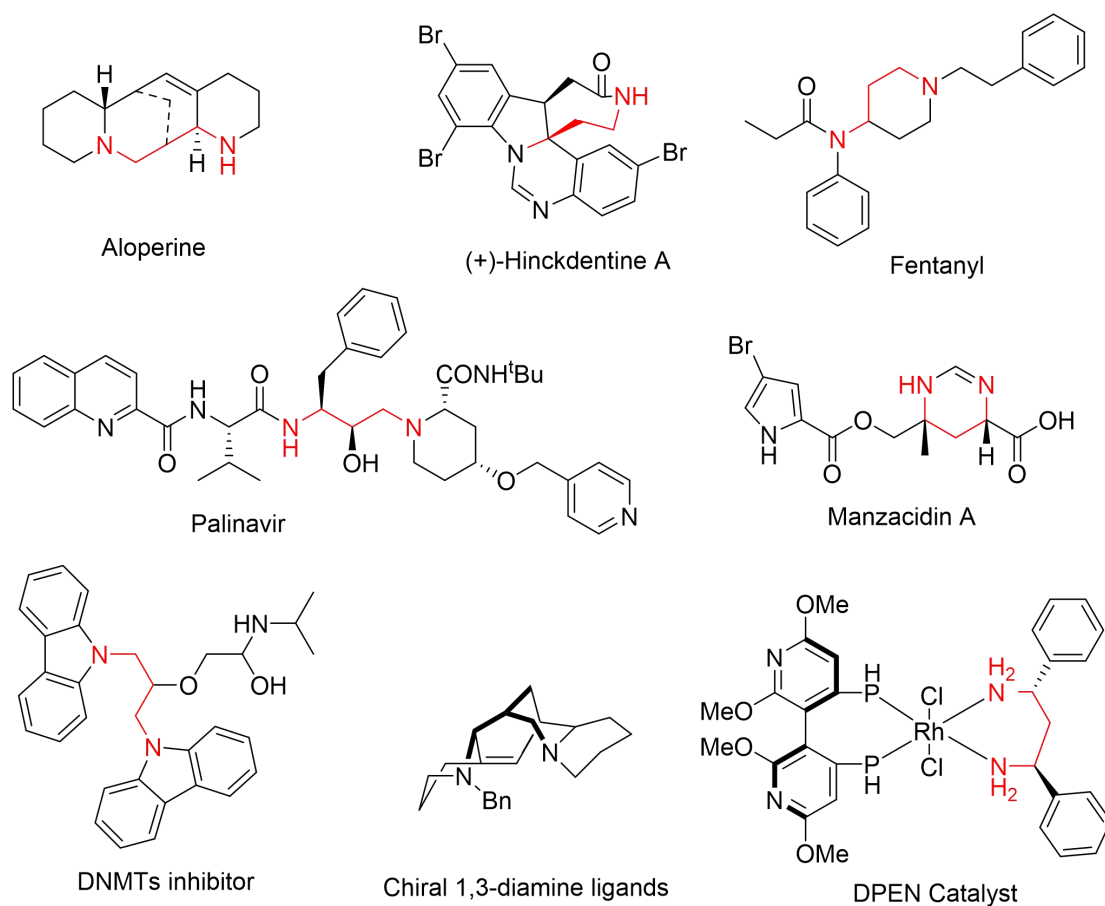


图 3-1 含1,3-二胺结构的药物

Figure 3-1 Drugs containing 1,3-diamine structure

如图3-1中Aloperine（苦豆碱）^[105]是一种天然奎诺里西啶类药物，是自苦豆草二十余种生物碱中提取的主要产物之一，具有抗肿瘤及保护心肌缺血抗氧化等作用；(+)-Hinckdentine A^[106]是从主要分布在海岸的苔藓类植物Hincksinoflustra denticulata中分离提取而获得的天然海洋生物碱，是吡啶啉啉

的衍生物，含有的吡啶啉啉骨架结构决定了它可以作为啉啉类良好的抗真菌性的候选药物，它的分子具有啉啉结构、己内酰胺结构、吡啶啉结构的单元，具有很高的生物和药理活性的化合物，在药物研发以及有机合成中有着重要的研究价值。芬太尼^[107]是一种适用于妇科疼痛的镇痛药，还可以作为麻醉用药。需要注意的是，摄入过量芬太尼会让人恶心、上瘾，最后会因呼吸抑制而亡。因此国家药监局宣布将芬太尼类药物列入管制品种目录。帕利那韦^[108-109]是对HIV-1 ($K_i = 31 \text{ pM}$) 和HIV-2 ($K_i = 134 \text{ pM}$) 有效的蛋白酶活性和病毒复制的高效抑制剂，具有极高的抗病毒活性。Manzacidin A-C^[110-111]是从种类繁多的海洋植物中提取出的一类溴吡咯生物碱天然产物的衍生物，具有有用的和潜在的药理活性，如可以作为R-肾上腺素受体阻滞剂、血清素拮抗剂。在哺乳动物中发现的DNA甲基转移酶DNMTs (包括DNMT1、DNMT3A和DNMT3B) ^[112-113]，是癌症化疗中的靶点。其中DNMT1负责维持DNA甲基化顺利进行；这三种化合物显著抑制了癌细胞的增殖。除此之外，Huang课题组还受到天然产物苦豆碱的启发设计一系列手性配体，利用这些手性1,3-二胺配体与Pd配合物共同作用催化酮和胺的不对称氢化芳基化，并以高收率和对映选择性制备了一系列手性磺酰酰胺^[114]。DPEN Catalyst是一种双膦配体^[115-116]，[(Bisphosphine) Ru(II) Diamine] 是由金属与配体形成的配合物，通过不同二胺结构可以扩大这些配合物的范围和适用性。

3.1.2 1,3-二胺的合成反应研究进展

因为1,3-二胺在药物合成中的重要地位，所以受到广泛关注。2004年，Du bois 课题组制备并表征了一种C-H胺化反应的新型催化剂，双核铑催化剂 $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ ($\text{esp} = \alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ -四甲基-1,3-苯二丙酸)，其具有不同寻常的活性，可以促进氨基甲酸酯，氨基磺酸盐，磺胺，尿素和胍底物的氧化环化反应^[117]。2009年，该课题组利用该双核铑催化剂催化C-H插入合成1,3-二胺^[118]。利用N-Boc保护的磺酰胺 **III-1** 可以通过 $[\text{Rh}_2(\text{esp})_2]$ 与 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 和 MgO 结合选择性地转化为环磺酰胺 **III-2**，最后经过开环水解可获得有用的1,3-二胺 **III-3**。

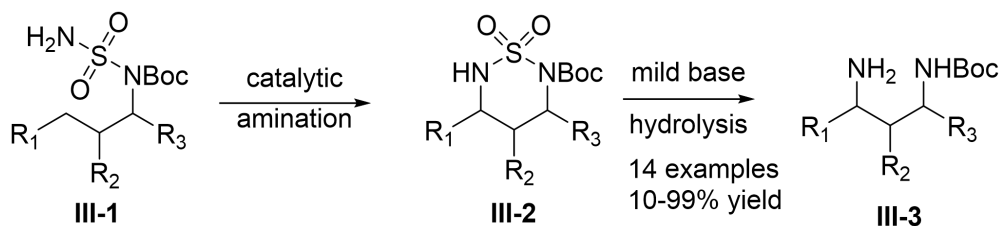


图 3-2 用于合成环状磺酰胺和1,3-二胺的 C-H 胺化方法

Figure 3-2 A C-H amination strategy for the synthesis of cyclic sulfamides and 1,3-diamines

2009 年, Benjamin 课题组实现了用脯氨酸催化乙醛与一种或两种不同的 N-叔丁氧羰基-亚胺的双曼尼希反应^[119]。该反应是乙醛和芳香族或脂肪族 N-Boc 亚胺一锅催化不对称合成伪 C2 对称 β, β' -二氨基醛的高效方法, 具有极高的立体选择性。如果用一倍当量的乙醛 **III-4** 和三倍当量的亚胺 **III-5** 反应, 以最高 99% 的产率获得化合物 **III-7** (如图 3-3)。

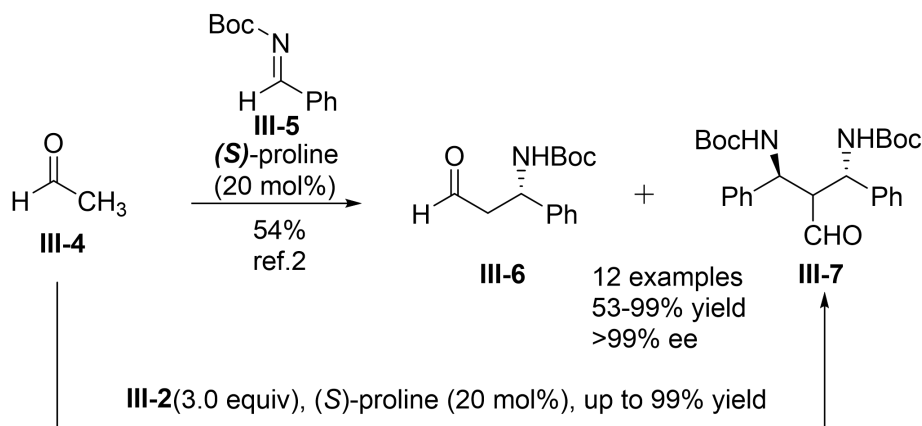


图 3-3 乙醛与亚胺 **III-5** 的双曼尼希反应

Figure 3-3 Double-Mannich reaction of acetaldehyde with imine **III-5**

2014 年, Zhang 的课题组报道了一种金属 Co(II)催化自由基的方法, Co(II)催化的 C-H 胺化具有广泛的官能团耐受性和化学选择性^[120]。此方法可以有效地活化胺基磺酰胺叠氮化物, 用于 C(sp³)-H 键的对映选择性自由基 1,6-胺化, 高收率获得的六元手性杂环磺胺。所得到的旋光性环磺胺可以很容易地转化为有应用价值的手性 1,3-二胺衍生物, 并保留原有的旋光性^[121]。该体系与双核铈催化体系不同的是利用分子内 1,6- C-H 磺酰胺叠氮化物的 H 胺化生成六元环磺胺, 而非 N-Boc 保护的磺酰胺的 H 胺化生成六元环磺胺。

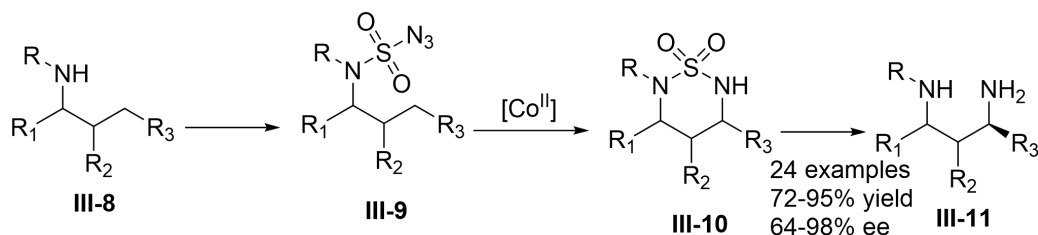


图 3-4 钴 (II) 催化胺基磺酰叠氮化物的分子内 C-H 胺化反应

Figure 3-4 Cobalt(II)-catalyzed intramolecular C-H amination of sulfamoyl azides under neutral and nonoxidative conditions

2019 年, Kilian 课题组提出了一种碘催化的非活化 C-H 键的 Ritter 型胺化反应 (腈类化合物与碳正离子反应生成 N-烷基酰胺的反应), 得到了 1,3- α 叔二胺^[122]。该反应第一步是 **III-12** 中磺胺基自由基作为活性基团, 通过磺酰胺底物的分子间独有的 1,6-HAT (1,6-氢原子转移) 诱导叔 C-H 碘化形成 **III-13**; 随

后的 Ritter 反应形成了 **III-14**；构建出新的 C-N 键，生成 1,3-二胺 **III-15**。该方法在碘氧化还原催化中建立了催化剂循环。合成不同的 1,3-二胺衍生物（收率为 42% - 99%）表明该方法的总体的稳定性以及官能基耐受性（如图 3-5）。

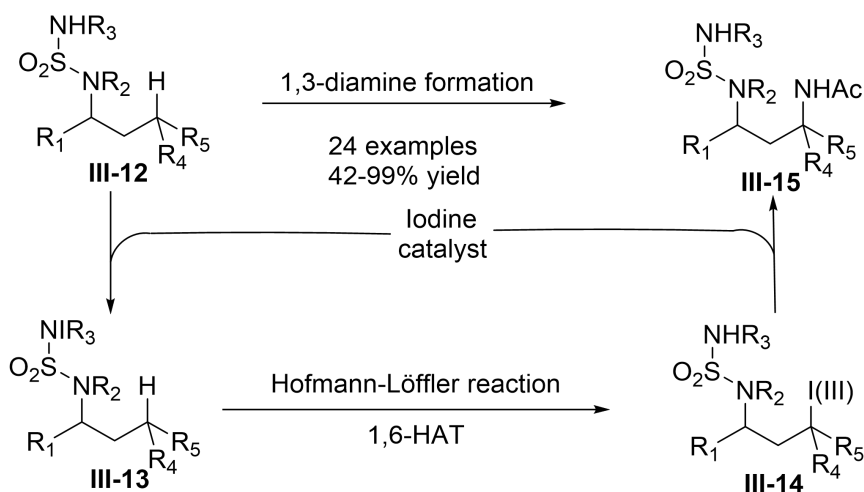


图 3-5 Kilian 小组 2019 年的工作

Figure 3-5 Work of the Kilian group in 2019

2022 年，四川大学王元桦课题组报道了一种在温和条件下同样使用 Rh_2 催化剂催化易获取的烯丙基化合物和市售的 NFSI **III-16** 一步高效合成 1,3-二胺化合物的方法^[123]。末端烯烃、分子内烯烃，甚至它们的混合物都可以在优化的反应条件下使用。与传统的 Rh_2 催化硝基插入形成 C-N 键不同，该方法通过 Rh_2 单电子氧化成功地合成了烯丙基二胺 **III-17**，为构建分子间 C-N 键提供了新的途径。在反应过程中， Rh_2 参与了多种化学转化，包括 RPC、持久自由基的形成和自由基交叉偶联，显示了其在催化 C-H 胺化反应中的潜力。

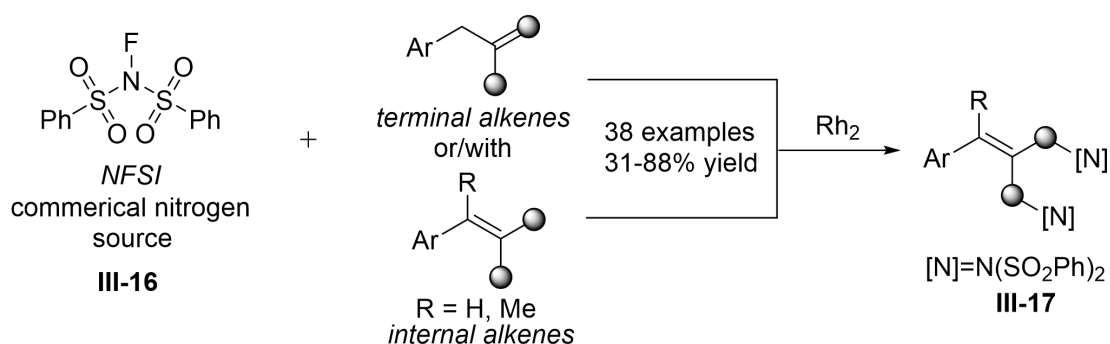


图 3-6 烯丙基 C-H 一步直接得到 1,3-二胺

Figure 3-6 Direct allylic C-H 1,3-amination in one step

3.2 反应条件的优化

磷酸催化胺类与吡啶盐开环反应的条件优化，以胺类化合物 **III-19** 作为亲核试剂，研究了在不同反应条件下与吡啶盐 **III-18** 的开环反应，这些条件

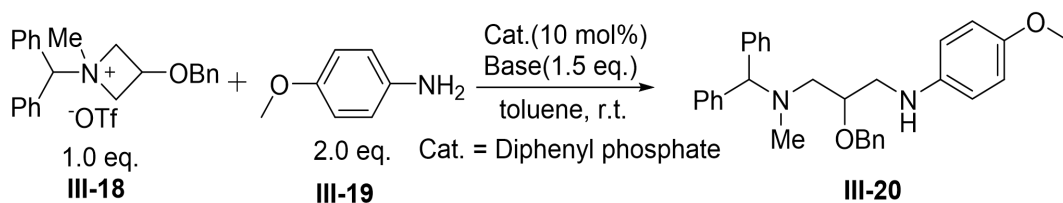
包括：碱和溶剂的种类。下面将详细阐述。

3.2.1 碱对吡丁啉盐开环反应的影响

首先考察了碱对磷酸催化吡丁啉盐 **III-18** 与亲核试剂胺类化合物 **III-19** 反应的影响。结果如下表 3-1 所示：

表 3-1 碱对吡丁啉盐开环反应的影响

Table 3-1 Effect of alkali on the ring-opening reaction of azetidiniums



Entry	Base	Time (h)	Yield (%)
1 ^a	-	144	56
2	K ₃ PO ₄	7.0	81
3	KHC ₂ O ₄	17	72
4	K ₂ CO ₃	6.0	82
5	Cs ₂ CO ₃	4.0	98
6	Et ₃ N	13	94

^aRun at room temperature, no catalyst and no base

反应条件：室温下，吡丁啉盐（0.10 mmol），对甲氧基苯胺（0.20 mmol），磷酸二苯酯催化剂（10 mol%），甲苯（1.0 mL），不同碱（0.15 mmol）。

首先，对该方法不加碱的同时也不加入磷酸催化剂的情况进行了探索，发现仍能进行，但是跟踪反应至 144 小时时原料还有剩余，停止反应后分离计算产率为 56%，结果表明该反应有一定的背景反应，但是不加催化剂反应时间较长，反应很难进行完全。接下来对碱的种类进行了筛选，结果如下：首先是无机碱的筛选，用钾离子作为阳离子，对碳酸根、磷酸根、草酸氢根进行了阴离子筛查，结果表明碳酸根作为阴离子时产率最高。接下来用碳酸根作为阴离子对钾和铯阳离子进行筛选，发现铯作为阳离子反应效果明显优于钾离子，产率高达 98%。最后对有机碱三乙胺进行了考察，结果产率略低于碳酸铯，为 94%。

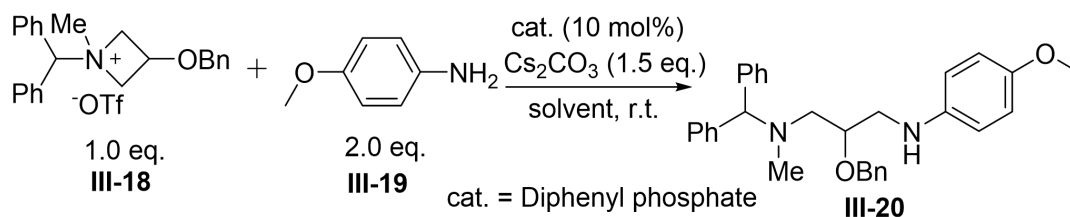
实验结果证明无机碱和有机碱均可促进反应的进行，但是碳酸铯作为碱反应时间最短，产率最高，结果优于其他碱，所以最终确定以碳酸铯作为碱参与反应。

3.2.2 溶剂对吡丁啉盐开环反应的影响

综合上述结果，继续考察了溶剂对磷酸催化吡丁啉盐 **III-18** 与胺亲核试剂 **III-19** 反应的影响。结果如下表 3-2 所示：

表 3-2 溶剂对吡丁啉盐开环反应的影响

Table 3-2 Effect of solvent on the ring-opening reaction of azetidinium



Entry	Solvent	Time (h)	Yield (%)
1	Toluene	4.0	98
2	DCM	10	88
3	THF	9.0	90
4	CH_3CN	19	89
5	<i>m</i> -Xylene	3.5	94

反应条件：室温下，吡丁啉盐（0.10 mmol），对甲氧基苯胺（0.20 mmol），催化剂磷酸二苯酯（10 mol%），碳酸铯（0.15 mmol），不同溶剂（1.0 mL）。

从表 3-2 中可以看出，只有在使用间二甲苯作溶剂时，产率超过 90%，但与甲苯作溶剂相比，虽然间二甲苯作溶剂反应时间稍短，为 3.5 小时低于甲苯的 4.0 小时，但产率低于甲苯的 98%，由此可以看出甲苯更适合作溶剂。除此之外，当溶剂为四氢呋喃、二氯甲烷、乙腈时，反应时间依次增长，而产率都低于 90%且并无太大差异，说明溶剂对反应时间的影响较大，而对产率影响较小；总体看来甲苯为最适合的溶剂。

综上所述，磷酸催化吡丁啉盐开环反应的最佳条件为：室温下，1.0 mL 甲苯作为反应溶剂、催化剂磷酸二苯酯（10 mol%）、1.5倍当量的碳酸铯作为碱、2.0 倍当量的胺类化合物作为亲核试剂对 1.0 倍当量的吡丁啉盐进行开环反应。

3.3 底物的拓展

3.3.1 不同吡丁啉盐类底物对开环反应的影响

为探究磷酸催化胺亲核试剂与吡丁啉盐的不对称反应的适用性，以最优反应条件下为基础，研究了该反应对不同吡丁啉盐类底物的适用性，结果如下图所示 3-7 所示：

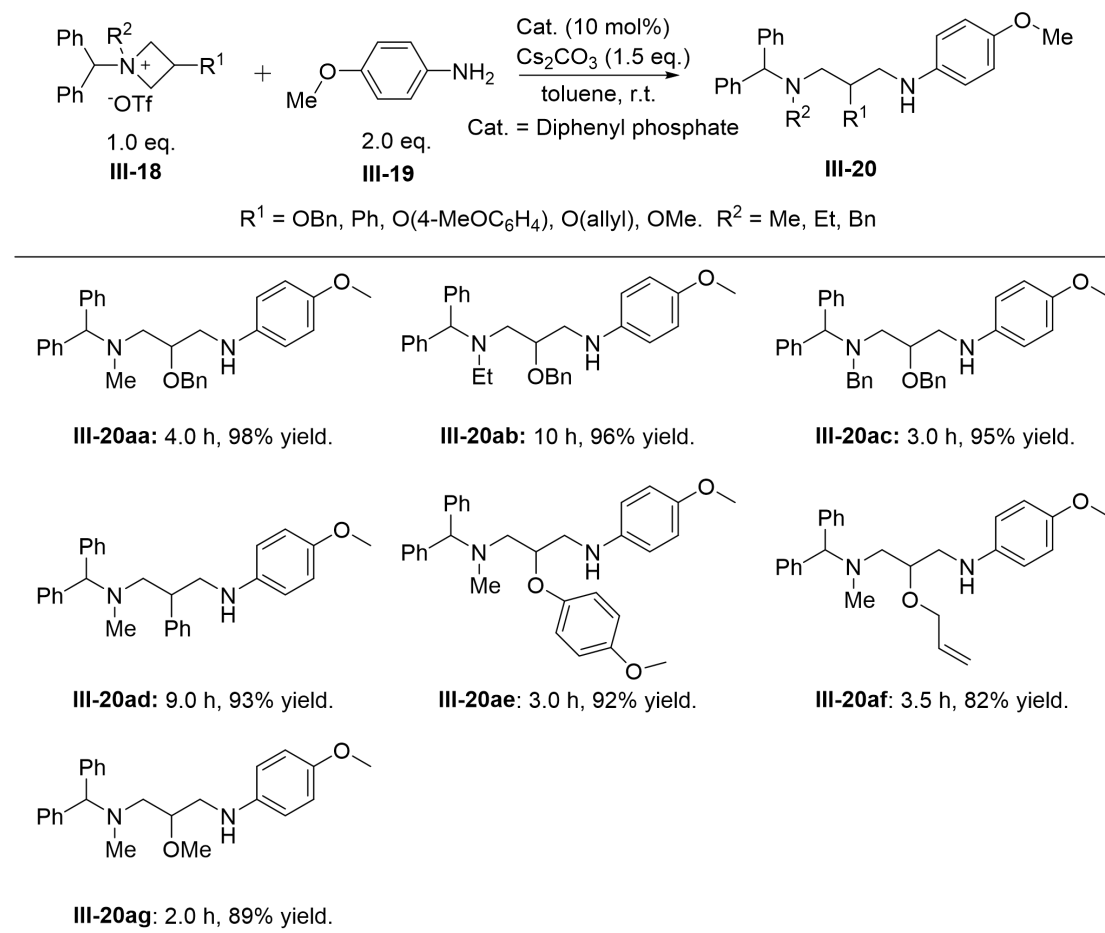


图 3-7 不同吡丁啉盐类底物对反应的影响

Figure 3-7 Effect of different azetidinium substrates on the reaction

首先，对吡丁啉盐的不同 R^2 适用范围进行了考察，结果表明：当取代基 R^2 依次为甲基、乙基、苄基时，都能以 95% 以上的收率获得 1,3-二胺，但当 R^2 为乙基时，由于乙基的位阻比甲基大，所以反应时间较长；当 R^2 为苄基时，虽然苄基位阻较大，但由于其苯环的富电子结构，所以底物的活性较高，反应时间较短。最后对 R^1 基团的适用范围进行了研究，结果表明：当 N 对位是苯基和对甲氧基苯氧基时，由于其位阻较大反应产率较高，分别为 92% 和 93%；当 N 对位是丙烯氧基和甲氧基时，由于其位阻较小，产率较少，尤其是带有烯基的 III-20af，产率仅有 82%。

3.3.2 不同胺类亲核试剂对反应的影响

同样在上述最佳反应条件下，继续研究了不同胺类亲核试剂对反应的影响，结果如下图 3-8 所示：

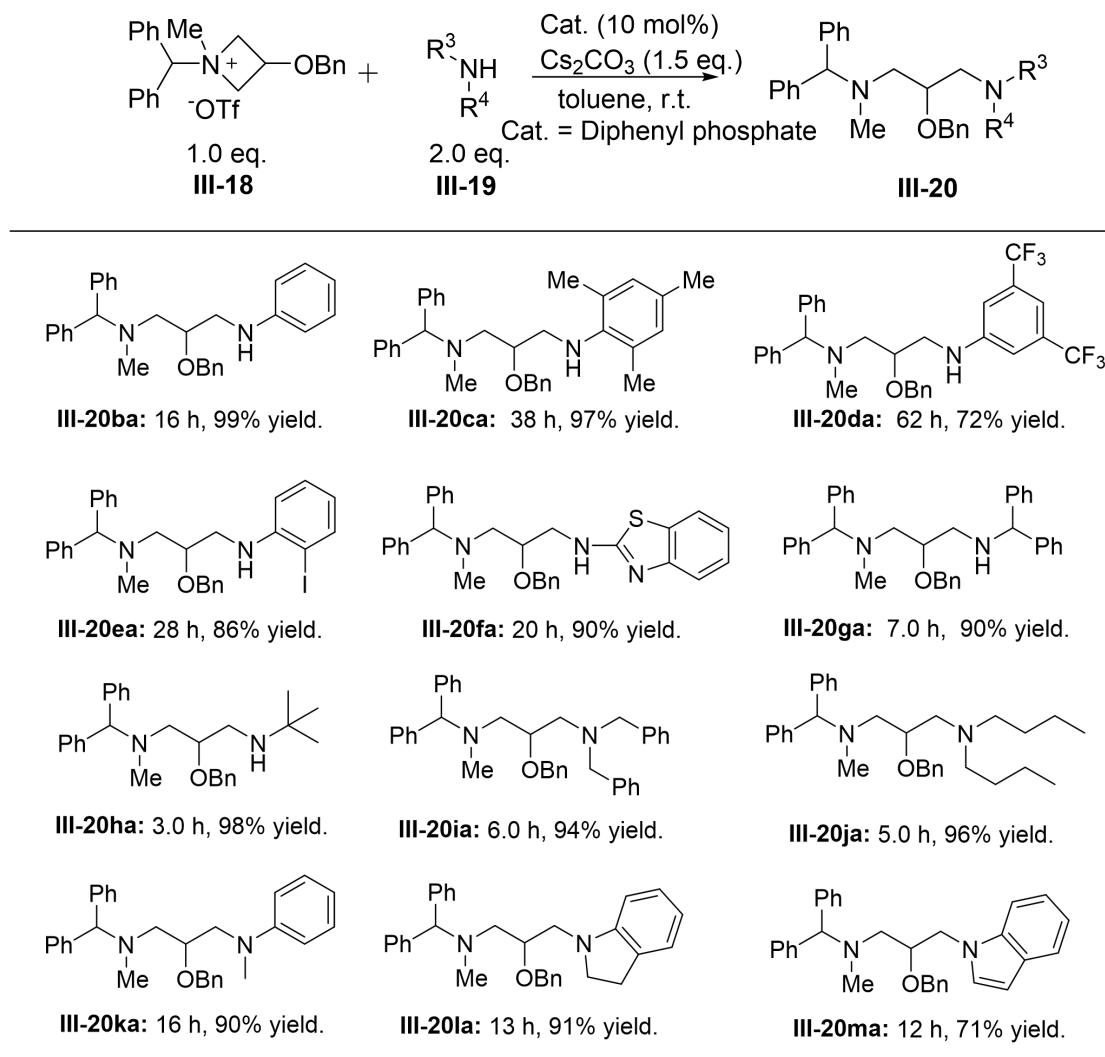


图 3-8 不同胺类底物对反应的影响

Figure 3-8 Effect of different amine substrates on the reaction

如图 3-8，接着对不同的胺亲核试剂进行了考察。对伯胺进行了考察时，结果如下：先使用芳香伯胺做亲核试剂，考察了给电子基、吸电子基、位阻对反应的影响。实验结果表明，当使用苯胺作亲核试剂时，能以高 99% 产率获得 1, 3-二胺，由于苯环对位失去甲氧基给电子基，活性降低，需要 16 小时的较长反应时间才能进行完全。当使用给电子基均三甲基苯胺作亲核试剂时，由于相邻的两个甲基表现出一定的位阻效应，所以需要反应 38 小时才能以 97% 的产率获得 1, 3-二胺 **III-20ca**。当考察吸电子效应时，使用两个间位连有三氟甲基的苯胺为亲核试剂，结果表明吸电子基对反应影响较大，需要 62 小时才能以仅

72%的产率获得 1, 3-二胺 **III-20da**。当考察位阻效应时, 使用邻碘苯胺作亲核试剂, 发现反应时间为 28 小时, 产率降低为 86%。然后考察了带有杂环的苯并噻唑胺时, 该方法仍然适用, 反应 20 小时, 产率为 90%。接下来考察脂肪伯胺的适用性时, 使用二苯甲胺和叔丁胺都能以高产率获得产物 1, 3-二胺, 产率分别为 90%、98%。最后考察了仲胺对反应适用性地影响, 结果如下: 当使用脂肪仲胺作亲核试剂时, 使用二苄胺和二正丁胺都能以较短的时间, 较高的收率获得产物 1, 3-二胺, 产率分别是 94%和 96%。当使用芳香仲胺作亲核试剂时, 如 N-甲基苯胺、二氢吡啶, 反应时间较长, 但产率都高于 90%; 但当使用吡啶作为亲核试剂时, 由于其 3 号活性较高, 可以区域选择性反应, 但主要产物是胺亲核反应, 产率为 71%。

综上所述, 该方法适用于 R^2 为甲基、乙基、苄基; R^1 为氧苄基, 苯基, 对甲氧基苯氧基, 烯丙氧基, 甲氧基; 还适用于芳香、脂肪基伯胺和仲胺。

3.4 手性磷酸催化胺与吡丁啉盐的不对称开环反应研究

手性磷酸催化胺与吡丁啉盐的不对称开环反应条件研究, 以胺 **III-19** 作为亲核试剂, 对吡丁啉盐 **III-18** 进行不对称开环反应, 研究了以下不同条件: 碱种类及其用量、溶剂种类和手性磷酸种类。具体内容如下:

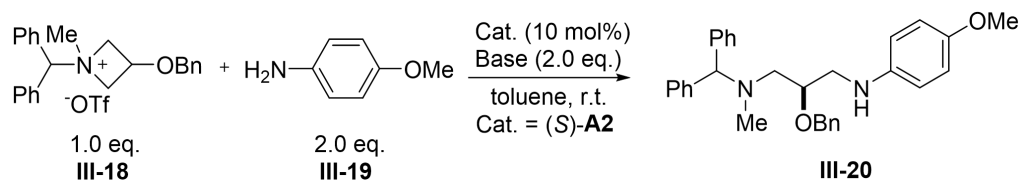
3.4.1 碱及其用量对吡丁啉盐不对称开环反应的影响

首先考察了不同碱及其用量对手性磷酸催化氮杂四元环盐 **III-18** 与胺亲核试剂 **III-19** 不对称反应的影响。结果如下表 3-3 所示:

首先是对无机碱的种类进行了筛选, 结果如下: 用钠离子作为阳离子, 对氢氧根、碳酸根、亚硫酸氢根、硫酸氢根、磷酸氢根、磷酸根进行了阴离子筛选, 结果表明碳酸根作为阴离子时产率高达97%, 且反应时间最短, 为5.5小时, 磷酸钠、硫酸氢钠、亚硫酸氢钠、磷酸氢钠作碱时可能由于碱性逐渐减弱导致产率逐渐降低, 反应时间也大不相同, 当氢氧化钠作碱时可能因为其碱性过强而导致产率降低; 但只有磷酸根作为碱时反应才有4% ee 值, 且有95%产率。由于磷酸根作阴离子结果产率和ee 值都较好, 于是接下来用磷酸根作为阴离子对锂和钾阳离子进行筛选, 发现它们产率都未超过90%, ee 值也都低于4%, 产率大大低于磷酸钠, 效果明显劣于磷酸钠。由于磷酸根的筛选结果不如意, 所以确定碳酸根为阴离子, 对不同阳离子进行筛选。然后继续对碳酸根为阴离子, 分别用作为钾和铯作阳离子的不同碱进行了考察, 发现碳酸铯的产率稍高

表 3-3 碱对吡啶盐不对称开环反应的影响

Table 3-3 Effect of alkali on the asymmetric ring-opening reaction of azetidinium



Entry	Base	Time (h)	Yield (%)	ee (%)
1	NaOH	10	85	<1
2	Na ₂ CO ₃	5.5	97	<1
3	NaHSO ₃	12	90	<1
4	NaHSO ₄	22	92	<1
5	Na ₂ HPO ₄	22	81	<1
6	Na ₃ PO ₄	6.0	95	4
7	Li ₃ PO ₄	21	87	<1
8	K ₃ PO ₄	4.0	83	3
9	K ₂ CO ₃	5.0	96	6
10	Cs ₂ CO ₃	3.0	98	9
11	KHC ₂ O ₄	21	57	<1
12	Et ₃ N	11	84	<1
13	DIPEA	11	96	<1
14 ^a	Cs ₂ CO ₃	2.0	95	14
15 ^b	Cs ₂ CO ₃	2.0	99	16
16 ^c	Cs ₂ CO ₃	2.0	78	12

^aRun at 1.0 equiv Cs₂CO₃. ^bRun 1.5 equiv Cs₂CO₃. ^cRun 3.0 equiv Cs₂CO₃.

反应条件：室温下，吡啶盐（0.10 mmol），对甲氧基苯胺（0.20 mmol），手性磷酸催化剂(S)-A2（10 mol%），甲苯（1.0 mL），不同碱（0.10-0.30 mmol）。

于碳酸钾和碳酸钠，产率为98%的，但碳酸铯作碱产物 ee 值为9%，高于碳酸钾的6%。可能由于草酸氢钾为弱酸性物质，所以反应时间长达21小时而产率仅仅为57%，ee 值小于1%。最后对有机碱三乙胺和N,N-二异丙基乙基胺进行了考察，结果发现三乙胺作碱效果大大降低，但N,N-二异丙基乙基胺作碱产率为

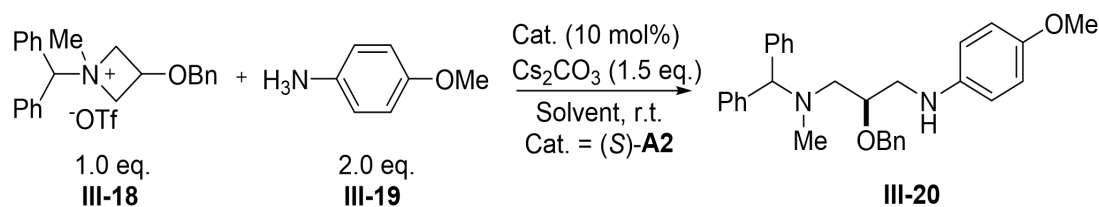
94%，但反应时间延长至11小时，且 ee 值小于1%。综上所述，确定碳酸铯作为碱参与反应。值得注意的是，当改变碳酸铯的当量时，还可以进一步提高产率甚至 ee 值如表 3-6 中Entry 14^a-16^a所示，当1.5倍当量碳酸铯作为碱参与反应时，不仅产率升高至99%，而且 ee 值升高至16%。所以最终确定使用1.5倍当量碳酸铯作为碱参与反应。

3.4.2 溶剂对吡丁啉盐不对称开环反应的影响

接着考察了溶剂对手性磷酸催化氮杂四元环盐 **III-18** 与胺亲核试剂 **III-19** 反应的影响。结果如下表 3-4 所示：

表 3-4 溶剂对吡丁啉盐不对称开环反应的影响

Table 3-4 Effect of solvent on the asymmetric ring-opening reaction of azetidinium



Entry	Solvent	Time (h)	Yield (%)	ee (%)
1	CH_3CN	23	67	<1
2	THF	8.0	61	6
3	EtOAc	15	88	6
4	Et_2O	4.0	75	0
5	CHCl_3	9.0	90	2
6	DCM	8.5	80	<1
7	DCE	10	86	<1
8	PhCF_3	1.0	90	5
9	mesitylene	1.0	81	15
10	<i>m</i> -xylene	4.5	86	6
11	PhCH_3	2.0	98	16

反应条件：室温下，吡丁啉盐（0.10 mmol），对甲氧基苯胺（0.20 mmol），手性磷酸催化剂(S)-**A2**（10 mol%），碳酸铯（0.15 mmol），不同溶剂（1.0 mmol）。

由表3-4可以看出，当使用极性大于甲苯的溶剂，如二氯乙烷、二氯甲烷、三氯甲烷、乙醚、乙酸乙酯、四氢呋喃、乙腈时，结果都不如意，产率和 ee 值都大大低于甲苯作溶剂的情况。当使用极性小于甲苯的溶剂，如三氟甲苯、均三甲苯、间二甲苯时，仅均三甲苯的 ee 值与甲苯相当，但产率却远低于 98%。而三氟甲苯的产率虽然达到 90%，但 ee 值仅仅只有 5%。所以最终还是决定用甲苯作为溶剂参与反应。

3.4.3 手性磷酸对吡啶丁啶盐不对称开环反应的影响

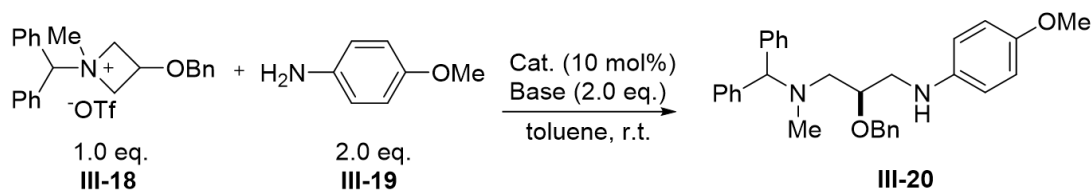
最后考察了手性磷酸对酸催化吡啶丁啶盐 **III-18** 与胺 **III-19** 反应的影响。结果如下表 3-5所示：

由表 3-5 Entry 1-8 可知，当使用不同 Ar 取代基的联萘型手性磷酸时，只有当取代基为 2,4,6-异丙基苯基时，ee 值最高，为 16%。除此之外，当取代基为 2,4,6-环己基苯基和三苯基硅基时，虽然产率都超过 90%，但 ee 值都很低，分别仅有 8%和 5%，其他几个取代基结果都令人大失所望，ee 值全都低于 5%。由表 3-7 Entry 9-12 可知，当使用不同 Ar 取代基的螺环型手性磷酸时，取代基为小位阻的 2,4,6-甲基苯基时，产率为 90%，ee 值为 10%；取代基为 9-蒎基以及 9-菲基时，虽然位阻增大，但结果却更不尽人意，产率都低于 90%，ee 值都低于 5%。从以上数据来看，螺环型手性磷酸整体结果优于联萘型手性磷酸结果。最后还探索了将磷上的羟基替换为三氟甲磺酰胺基团的手性磷酸，虽然反应时间很短为 2 小时，产率也很高，为 97%，但是 ee 却只有 3%。综上所述，最终发现(S)-**A2** 为目前最优手性磷酸。

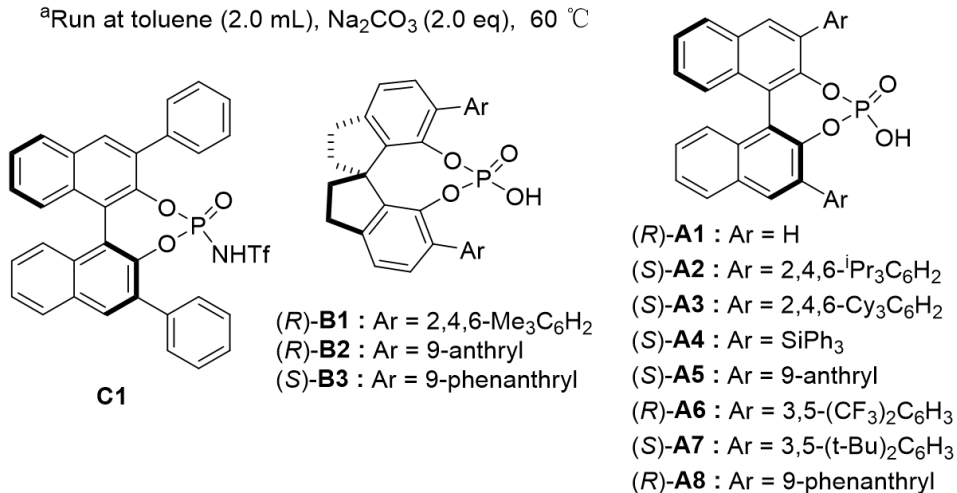
总而言之，此反应的最好条件为：室温下，1.0 mL 甲苯作为反应的溶剂、手性磷酸催化剂(S)-**A2** (10 mol%)、1.5倍当量的碳酸铯作碱、2.0 倍当量的胺 **III-19** 和 1.0 倍当量的氮杂四元环盐 **III-18** 进行反应。

表 3-5 手性磷酸对吡啶盐不对称开环反应的影响

Table 3-5 Effect of chiral phosphoric acid on the asymmetric ring-opening reaction of azetidinium



Entry	Catalyst	Time (h)	Yield (%)	ee (%)
1 ^a	A1	3.0	99	<1
2	A2	2.0	98	16
3	A3	1.5	91	8
4	A4	8.0	95	5
5	A5	5.0	82	<1
6	A6	5.0	90	<1
7	A7	4.5	75	-4
8	A8	17	89	-2
9	B1	9.0	96	10
10	B2	10	88	4
11	B3	17	84	-5
12	C1	2.0	97	3

^aRun at toluene (2.0 mL), Na₂CO₃ (2.0 eq), 60 °C

反应条件：室温下，吡啶盐（0.10 mmol），对甲氧基苯胺（0.20 mmol），碳酸铯（0.15 mmol），甲苯（1.0 mL），不同手性磷酸催化剂（10 mol%）。

3.4.4 不同结构底物对开环反应的影响

为提高手性磷酸催化胺与吡丁啉盐的不对称开环反应的对映选择性，我们对不同结构底物的影响进行了探究。以最优反应条件为基础，我们首先研究了不同吡丁啉盐对该反应的影响，结果如下图所示：

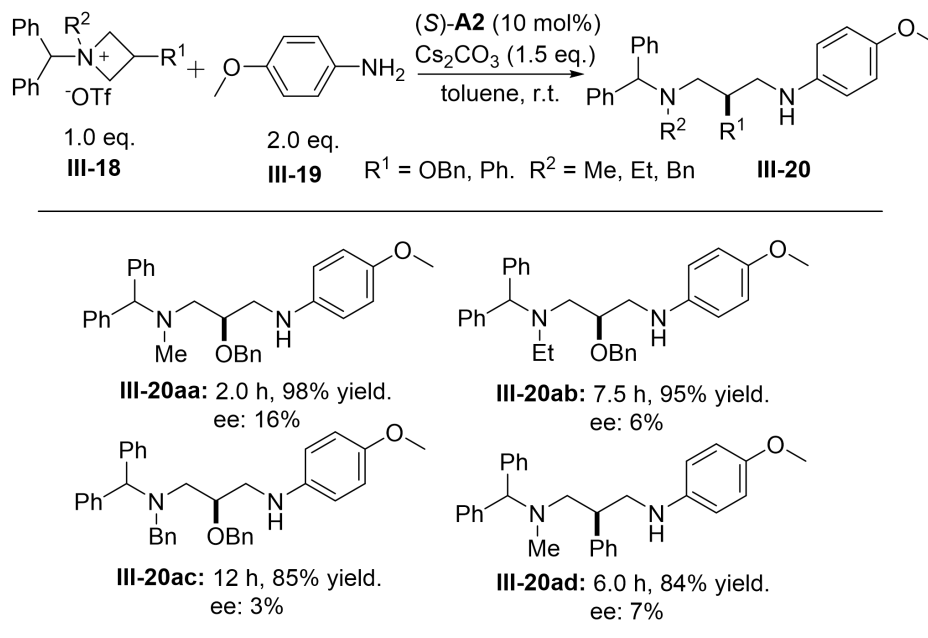


图 3-9 不同吡丁啉盐类底物对反应的影响

Figure 3-9 Effect of different azetidinium substrates on the reaction

如图 3-9，首先，对不同吡丁啉盐的 R^2 对反应的影响进行了考察，结果表明：当取代基 R^2 依次为甲基、乙基、苄基时，能以最高 98% 的收率获得手性 1, 3-二胺衍生物，但 ee 值最高却仅有 16%。随后考察了 N- R^2 中 R^2 的位阻对该反应的影响：当 R^2 为位阻较大的乙基时，结果表明反应时间延长至 7.5 小时，产率降低至 95%，ee 值降低为 6%；当 R^2 为位阻更大的苄基时，结果显示反应时间延长至 12 小时，产率降低至 85%，ee 值降低为 3%。最后研究了 R^1 基团对反应的影响，结果表明：当 N 对位是苯基时，反应时间需 6.0 小时，产率降低至 84%，ee 值降低为 7%。综上所述，使用不同吡丁啉盐底物时，产率和 ee 值都有所降低。

同样在上述最佳反应条件下，继续研究了不同胺类亲核试剂对开环反应的影响，结果如下图 3-10 所示：

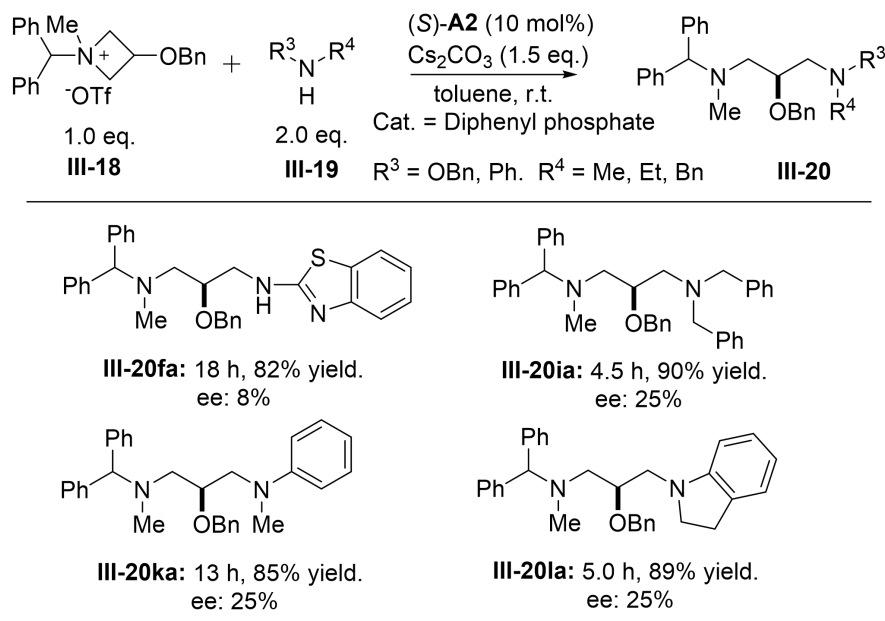


图 3-10 不同胺类底物对开环反应的影响

Figure 3-10 Effect of different amine substrates on the reaction

对不同的胺亲核试剂对反应的影响进行了研究，实验结果表明：当使用苯并噻唑这种芳杂环伯胺时，反应时间为 18 小时，产率为 85%，ee 值为 8%；当使用脂肪仲胺二苄胺时，反应时间为 4.5 小时，产率为 90%，ee 值为 25%；当使用芳基仲胺 N-甲基苄胺时，反应时间为 13 小时，产率为 85%，ee 值为 25%；当使用二氢吡啶这种杂环仲胺时，反应时间为 5.0 小时，产率为 89%，ee 值为 25%。换用不同芳杂环伯、仲胺，脂肪仲胺都无法显著提高该不对称反应的 ee 值，反应收率有不同程度降低。

总而言之，不管是换用不同吡丁啉盐类底物，还是换用不同胺亲核试剂，都没有筛选出能显著提高该反应 ee 值的优良条件。

3.5 本章小结

本章研究了非手性磷酸催化吡丁啉盐与胺类亲核试剂开环区域选择性反应，合成了一系列 1,3-二胺类化合物。该反应具有快速、高产率、高区域选择性的优点。除此之外，还对手性磷酸催化吡丁啉盐与胺类化合物立体选择性开环反应进行了条件优化。在条件筛选过程中，对非手性磷酸以及手性磷酸进行了筛选，然后对碱的种类以及用量和反应的溶剂进行了考察，筛选出目前最优条件。在此最优条件基础上，探究了不同胺亲核试剂类底物及吡丁啉盐类底物对反应影响。

3.6 实验部分

3.6.1 主要药品

本文所有反应都要在氩气氛围下经过双排管无水无氧处理后在 Schlenk 10-50 mL 反应瓶中进行。实验所用的胺购于毕得医药，使用前经过分子筛干燥；使用的催化剂包括非手性和手性磷酸均购自于阿达玛斯等公司。胺类底物可以直接使用，无需进一步纯化，但所有溶剂均需经过干燥处理后使用。吡啶原料的一般方法是从氮杂四元环盐酸盐出发经过一系列的方法而合成，后文将详细讲解。使用的硅胶板为克雷斯特品牌 HSGF254 型号，是由太阳干燥剂公司生产；所用柱层析法硅胶为 230-400 目，是加拿大 Silicycle 牌中性硅胶粉，购买自伊诺凯公司。

3.6.2 实验仪器

实验所需仪器与本文 2.6.2 所用仪器相同。

3.6.3 吡啶盐的合成操作

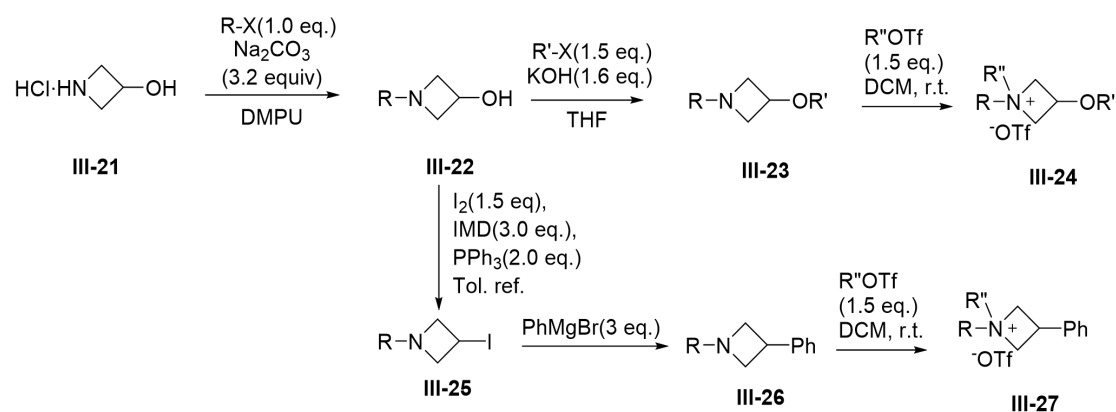


图 3-11 吡啶盐的合成

Figure 3-11 Synthesis of azetidiniums

氩气氛围下，向经过无水无氧处理的 100 mL 干燥的 Schlenk 反应瓶中依次加入氮杂四元环盐酸盐 **III-21** (10 mmol, 1.0 equiv) 和 DMPU (30 mL)，然后加入卤代烃类化合物 (10 mmol, 1 equiv)、碳酸钠 (32 mmol, 3.2 equiv)，在 60 °C 下搅拌至原料消失，停止反应。冰水淬灭，用 EA 萃取反应体系，有机相用饱和 NaCl 水溶液洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，蒸发浓缩，得到粗产物，用柱层析纯化。

氩气氛围下，向经过无水无氧处理的 100 mL 干燥的 Schlenk 反应瓶中加入溶剂 THF (20 mL)，控制 0 °C 低温下向体系中加入 **III-22**、氢氧化钾 1.6 倍

当量，然后缓慢加入卤代烃。反应移至 R.T. 继续搅拌，直至 TLC 点板原料消失后，终止反应。用饱和 NH_4Cl 溶液作为淬灭剂，等待恢复室温后用 EA 萃取反应体系，有机相用饱和 NaCl 水溶液洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，蒸发浓缩，得到粗产物，用柱层析纯化。

氩气氛围下，向经过无水无氧处理的 100 mL 干燥的 Schlenk 反应瓶中依次加入 **III-23** 和二氯甲烷溶液，随后将体系在冰水浴冷却至 $0\text{ }^\circ\text{C}$ ，然后逐滴滴加三氟甲烷磺酸类化合物。然后移至室温搅拌过夜。TLC 点板原料消失后，终止反应。得到的氮杂四元环盐 **III-24** 无需经过进一步处理可以直接用于下一步。

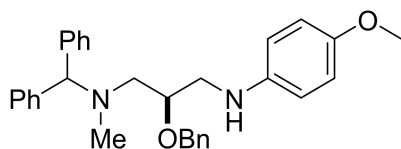
氩气氛围下，向经过无水无氧处理的 100 mL 干燥的 Schlenk 反应瓶中依次加入甲苯、**III-22** (1.0 equiv)、碘 (1.5 equiv)、咪唑 (3.0 equiv)、三苯基磷 (2.0 equiv)，在 $110\text{ }^\circ\text{C}$ 下回流 4 h 后停止反应。用饱和碳酸氢钠溶液作为淬灭剂，用 EA 萃取体系，有机相用饱和 NaCl 水溶液洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，蒸发浓缩，得到粗产物，用柱层析纯化。

氩气氛围下，向经过无水无氧处理的 100 mL 干燥的 Schlenk 反应瓶中加入三乙酰丙酮铁 (10 mol%) 和四氢呋喃溶剂，然后加入四甲基乙二胺和 **III-25** 搅拌半小时后，控制 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 低温下向体系中加入 3.0 倍当量的苯基溴化镁。该温度下继续搅拌 2 小时，直至 TLC 点板原料消失后，终止反应。用饱和 NH_4Cl 溶液作为淬灭剂，等待恢复室温后用 EA 萃取体系，有机相用饱和 NaCl 水溶液洗涤，无水 Na_2SO_4 干燥，蒸发浓缩，得到粗产物，用柱层析纯化。

氩气氛围下，向经过无水无氧处理的 100 mL 干燥的 Schlenk 反应瓶中依次加入 **III-26** 和二氯甲烷溶液，随后将体系在冰水浴冷却至 $0\text{ }^\circ\text{C}$ ，然后逐滴滴加三氟甲烷磺酸类化合物。然后移至室温搅拌过夜。TLC 点板原料消失后，终止反应。得到的吡啶盐 **III-27** 无需经过进一步处理可以直接用于下一步。

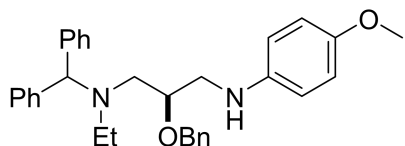
3.6.4 产物的合成操作与表征

在经过无水无氧处理的氩气氛围下，向 10 mL 干燥的 Schlenk 反应瓶中室温下依次加入吡啶盐 (0.10 mmol)、胺 (0.20 mmol)、磷酸 (10 mol%)、碳酸铯 (0.15 mmol) 和甲苯 (1.0 mL)，室温搅拌，直到用 TLC 跟踪检测原料消失后结束反应，然后用 10 mL 的饱和 NH_4Cl 水溶液淬灭反应，接着用 15 mL EtOAc (乙酸乙酯) 萃取混合物，水相继续用 EtOAc ($15\text{ mL} \times 3$) 洗涤后合并有机相，有机相用饱和 NaCl 水溶液洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，旋转蒸发溶剂得到粗产物，由柱层析分离纯化得到纯的 1,3-二胺类化合物。



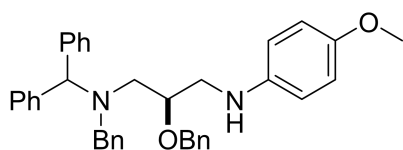
(*R*)-*N*¹-benzhydryl-2-(benzyloxy)-*N*³-(4-methoxyphenyl)-*N*¹-methylpropane-1,3-diamine (III-20aa) Viscous oil (98% yield). ¹H NMR

(CDCl₃, 500 MHz) δ 7.52-7.11 (m, 16H), 6.78 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.55 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.65 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.38 (dd, J = 12.6, 4.3 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 12.5, 6.4 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 8.6, 6.2 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 152.1, 142.6, 138.5, 128.5, 128.2, 127.9, 127.8, 127.1, 114.9, 114.4, 76.5, 75.9, 71.9, 57.5, 55.9, 47.1, 41.8. **HRMS** (ESI-TOF) Calculated for C₃₁H₃₄N₂O₂ ([M+H]⁺): 467.2693, found: 467.2694.



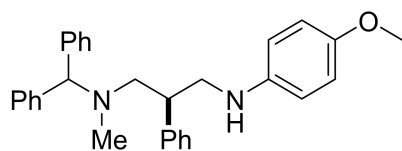
(*R*)-*N*¹-benzhydryl-2-(benzyloxy)-*N*¹-ethyl-*N*³-(4-methoxyphenyl)propane-1,3-diamine. (III-20ab)

Viscous oil (96% yield). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.49-7.11 (m, 16H), 6.76 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.53 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.84 (s, 1H), 4.55 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (s, 1H), 3.37 (dd, J = 12.5, 4.1 Hz, 1H), 3.06 (dd, J = 12.5, 6.5 Hz, 1H), 2.78 (dd, J = 13.7, 5.1 Hz, 1H), 2.72-2.57 (m, 3H), 1.26 (s, 1H), 1.00 (t, J = 7.0 Hz, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 152.0, 142.6, 142.2, 142.0, 138.6, 128.8, 128.7, 128.5, 128.5, 128.3, 128.3, 128.0, 127.9, 127.8, 127.5, 127.0, 114.9, 114.4, 76.5, 72.0, 71.3, 55.9, 52.3, 47.1, 45.4, 10.9. **HRMS** (ESI-TOF) Calculated for C₃₂H₃₆N₂O₂ ([M+H]⁺): 481.2850, found: 481.2848.



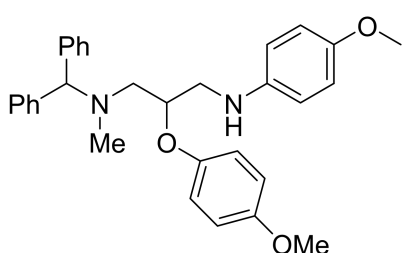
(*R*)-*N*¹-benzhydryl-*N*¹-benzyl-2-(benzyloxy)-*N*³-(4-methoxyphenyl)propane-1,3-diamine. (III-20ac) Viscous oil (95% yield). ¹H NMR (CDCl₃,

500 MHz) δ 7.48-7.17 (m, 20H), 6.74 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.00 (s, 1H), 4.49 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 18.5 Hz, 4H), 3.66 (s, 2H), 3.28 (dd, J = 12.7, 4.2 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 12.7, 6.3 Hz, 1H), 2.79 (dd, J = 13.7, 5.3 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 13.7, 6.9 Hz, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 152.0, 142.5, 140.9, 140.7, 139.4, 138.5, 129.3, 129.1, 128.5, 128.4, 128.3, 128.3, 127.9, 127.8, 127.2, 127.1, 114.8, 114.3, 76.5, 71.8, 70.0, 56.3, 55.9, 52.3, 46.6. **HRMS** (ESI-TOF) Calculated for C₃₇H₃₈N₂O₂ ([M+H]⁺): 543.3006, found: 543.3010.



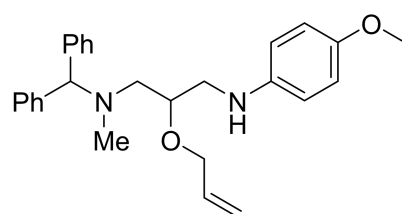
(R)-N¹-benzhydryl-N³-(4-methoxyphenyl)-N¹-methyl-2-phenylpropane-1,3-diamine (III-20ad)

Viscous oil (93% yield). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.34 (t, *J* = 8.9 Hz, 4H), 7.31-7.14 (m, 10H), 7.08 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.35 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.57 (dd, *J* = 11.5, 5.7 Hz, 1H), 3.27-3.11 (m, 2H), 2.81 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.44 (dd, *J* = 12.6, 5.2 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 152.1, 142.6, 142.3, 128.6, 128.5, 128.5, 128.1, 127.9, 127.0, 126.8, 114.9, 114.4, 76.4, 60.9, 55.8, 49.5, 43.0, 40.9. **HRMS** (ESI-TOF) Calculated for C₃₀H₃₂N₂O ([M+H]⁺): 437.2587, found: 437.2586.



(R)-N¹-benzhydryl-2-(4-methoxyphenoxy)-N³-(4-methoxyphenyl)-N¹-methylpropane-1,3-diamine (III-20ae)

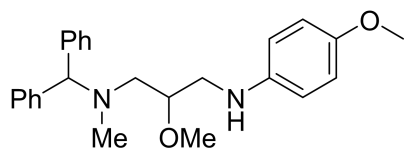
Viscous oil (92% yield). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.38 (dd, *J* = 13.6, 7.8 Hz, 4H), 7.30-7.23 (m, 4H), 7.20 (td, *J* = 7.7, 7.0, 2.0 Hz, 2H), 6.92-6.68 (m, 6H), 6.60 (dd, *J* = 8.8, 1.2 Hz, 2H), 4.53-4.42 (m, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.17-3.80 (m, 1H), 3.75 (s, 6H), 3.54 (dd, *J* = 12.7, 4.2 Hz, 1H), 3.26 (dd, *J* = 12.7, 6.5 Hz, 1H), 2.79-2.57 (m, 2H), 2.27 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 154.2, 152.3, 152.1, 142.7, 142.7, 142.4, 128.5, 128.2, 128.1, 127.1, 117.4, 115.0, 114.7, 114.6, 76.5, 76.4, 56.9, 55.8, 55.7, 47.5, 42.0. **HRMS** (ESI-TOF) Calculated for C₃₁H₃₄N₂O₃ ([M+H]⁺): 483.2642, found: 483.2640.



(R)-2-(allyloxy)-N¹-benzhydryl-N³-(4-methoxyphenyl)-N¹-methylpropane-1,3-diamine (III-20af)

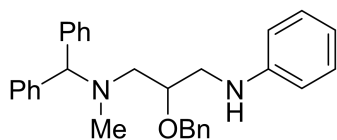
Viscous oil (82% yield). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.48-7.35 (m, 4H), 7.33-7.12 (m, 6H), 6.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.89 (ddd, *J* = 21.6, 10.6, 5.4 Hz, 1H), 5.25 (dd, *J* = 17.2, 1.7 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.10 (ddt, *J* = 12.7, 5.6, 1.5 Hz, 1H), 4.00 (ddt, *J* = 12.7, 5.8, 1.5 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.74-3.66 (m, 1H), 3.36 (dd, *J* = 12.5, 4.3 Hz, 1H), 3.09 (dd, *J* = 12.5, 6.4 Hz, 1H), 2.58 (dd, *J* = 12.9, 7.4 Hz, 1H), 2.50 (dd, *J* = 12.9, 5.1 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 152.1, 142.7, 142.7, 142.7, 135.0, 128.5, 128.5, 128.2, 127.0, 117.0, 114.9, 114.4, 76.5, 75.8, 70.8, 57.4, 55.9, 47.2, 41.7. **HRMS** (ESI-TOF)

Calculated for $C_{27}H_{32}N_2O_2$ ($[M+H]^+$): 417.2537, found: 417.2536.



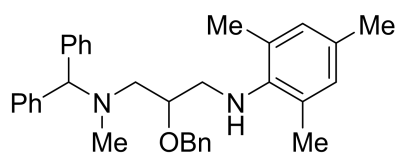
(R)- N^1 -benzhydryl-2-methoxy- N^3 -(4-methoxyphenyl)- N^1 -methylpropane-1,3-diamine (III-20ag) Viscous oil (89% yield). 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.42 (dd, J = 14.8, 7.1 Hz, 4H),

7.38-7.15 (m, 6H), 6.84 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.42 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.64-3.57 (m, 1H), 3.42 (s, 4H), 3.10 (dd, J = 12.4, 6.4 Hz, 1H), 2.67-2.48 (m, 2H), 2.28 (s, 3H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 152.1, 142.7, 142.6, 128.5, 128.2, 127.0, 114.9, 114.4, 78.0, 76.5, 57.5, 56.9, 55.9, 46.8, 41.7. **HRMS** (ESI-TOF) Calculated for $C_{25}H_{30}N_2O_2$ ($[M+H]^+$): 391.2380, found: 391.2379.



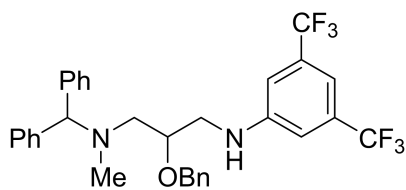
(R)- N^1 -benzhydryl-2-(benzyloxy)- N^1 -methyl- N^3 -phenylpropane-1,3-diamine (III-20ba) Viscous oil (99% yield). 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.76-6.95

(m, 17H), 6.70 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.64 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.80 (h, J = 5.1 Hz, 1H), 3.43 (dd, J = 12.6, 4.4 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 12.7, 6.3 Hz, 1H), 2.74-2.46 (m, 2H), 2.24 (s, 3H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 148.4, 142.8, 142.7, 138.5, 129.3, 128.5, 128.5, 128.2, 127.9, 127.8, 127.1, 117.3, 113.0, 76.5, 75.9, 71.8, 57.4, 45.9, 41.8. **HRMS** (ESI-TOF) Calculated for $C_{30}H_{32}N_2O$ ($[M+H]^+$): 437.2587, found: 437.2582.



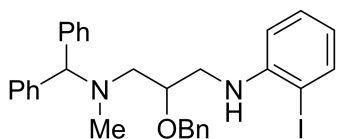
(R)- N^1 -benzhydryl-2-(benzyloxy)- N^3 -mesityl- N^1 -methylpropane-1,3-diamine (III-20ca) Viscous oil (97% yield). 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.76-7.03 (m, 14H), 6.80 (s, 2H), 4.69 (d, J = 11.5 Hz, 1H),

4.51 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.86-3.69 (m, 1H), 3.33 (dd, J = 12.7, 3.3 Hz, 1H), 2.93 (dd, J = 12.6, 7.6 Hz, 1H), 2.63 (dd, J = 13.0, 5.2 Hz, 1H), 2.51 (dd, J = 13.0, 6.8 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 2.5 Hz, 11H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 143.6, 142.7, 138.7, 130.8, 129.5, 129.3, 128.4, 128.4, 128.2, 128.2, 127.7, 127.6, 127.0, 126.9, 77.9, 76.4, 71.8, 57.4, 51.0, 41.6, 20.6, 18.4. **HRMS** (ESI-TOF) Calculated for $C_{33}H_{38}N_2O$ ($[M+H]^+$): 479.3057, found: 479.3055.



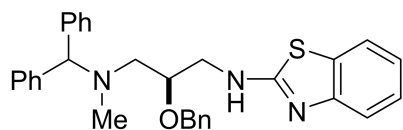
(R)-*N*¹-benzhydryl-2-(benzyloxy)-*N*³-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-*N*¹-methylpropane-1,3-diamine (III-20da) Viscous oil (72% yield). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.11-6.96 (m, 16H),

6.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.64 (dd, *J* = 11.8, 2.1 Hz, 1H), 4.59-4.42 (m, 2H), 3.75 (dq, *J* = 9.5, 5.0 Hz, 1H), 3.58-3.38 (m, 1H), 3.21 (dq, *J* = 12.3, 7.5, 5.5 Hz, 1H), 2.65 (dd, *J* = 12.8, 8.2 Hz, 1H), 2.55 (ddd, *J* = 13.2, 7.9, 5.7 Hz, 1H), 2.26 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 148.9, 142.5, 138.0, 132.2 (²*J*_{C-F} = 31.3 Hz), 128.6, 128.5, 128.5 (⁴*J*_{C-F} = 2.5 Hz), 128.2, 128.1 (³*J*_{C-F} = 8.8 Hz), 128.0, 127.9, 127.2, 123.7 (¹*J*_{C-F} = 271.3 Hz), 111.9, 109.9, 76.5, 75.2, 71.8, 56.7, 45.1, 42.0. ¹⁹F NMR (CDCl₃, 471 MHz) δ -63.16. HRMS (ESI-TOF) Calculated for C₃₂H₃₀F₆N₂O₂ ([M+H]⁺): 573.2335, found: 573.2338.



(R)-*N*¹-benzhydryl-2-(benzyloxy)-*N*³-(2-iodophenyl)-*N*¹-methylpropane-1,3-diamine (III-20ea) Viscous oil (86% yield). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.67 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.47-7.10 (m, 16H), 6.59 (dd, *J* = 8.3,

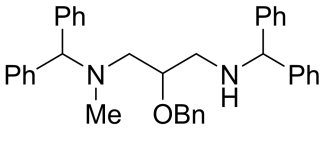
1.5 Hz, 1H), 6.45 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 4.58 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.93-3.78 (m, 1H), 3.58-3.44 (m, 1H), 3.29-3.14 (m, 1H), 2.61 (dd, *J* = 8.3, 6.3 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 147.4, 142.6, 142.6, 139.1, 138.2, 129.4, 128.5, 128.5, 128.5, 128.2, 128.1, 127.1, 127.8, 127.1, 127.1, 118.6, 110.7, 85.8, 76.5, 75.6, 72.0, 57.4, 46.3, 41.8. HRMS (ESI-TOF) Calculated for C₃₀H₃₁IN₂O ([M+H]⁺): 563.1554, found: 563.1558.

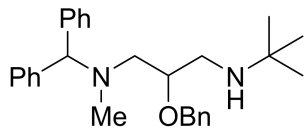


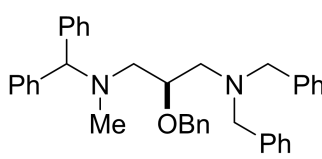
(R)-*N*¹-benzhydryl-*N*³-(benzo[d]thiazol-2-yl)-2-(benzyloxy)-*N*¹-methylpropane-1,3-diamine (III-20fa) Viscous oil (90% yield). ¹H NMR (CDCl₃,

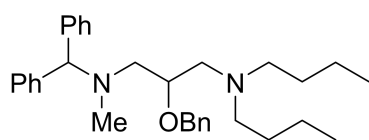
500 MHz) δ 7.74-7.33 (m, 4H), 7.34-7.21 (m, 5H), 7.22-7.13 (m, 5H), 7.13-7.08 (m, 1H), 7.02 (dt, *J* = 7.3, 3.6 Hz, 2H), 6.96 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.38 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 14.5, 3.5 Hz, 1H), 4.17-4.04 (m, 1H), 3.87 (dd, *J* = 14.5, 8.9 Hz, 1H), 2.61 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 162.2, 142.7, 142.5, 141.4, 138.2, 128.5, 128.4, 128.2, 128.2, 128.2, 127.9, 127.5, 127.0, 127.0, 126.0, 122.5, 121.4,

121.2, 110.5, 76.2, 74.9, 72.7, 57.6, 46.5, 41.6. **HRMS** (ESI-TOF) Calculated for $C_{31}H_{31}N_3OS$ ($[M+H]^+$): 494.2261, found: 494.2265.

 **(R)-N¹,N³-dibenzhydryl-2-(benzyloxy)-N¹-methylpropane-1,3-diamine (III-20ga)** Viscous oil (90% yield). **¹H NMR** ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.60-6.97 (m, 25H), 4.76 (s, 1H), 4.64 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.78 (q, J = 5.7 Hz, 1H), 2.77 (dd, J = 12.2, 4.3 Hz, 1H), 2.63 (dd, J = 12.2, 6.6 Hz, 1H), 2.56 (dd, J = 12.9, 5.5 Hz, 1H), 2.49 (dd, J = 13.0, 6.7 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.98 (s, 1H). **¹³C NMR** ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 144.4, 144.3, 142.7, 142.7, 138.8, 128.5, 128.4, 128.4, 128.4, 128.2, 128.2, 127.8, 127.6, 127.4, 127.3, 126.9, 126.9, 126.9, 126.9, 76.9, 76.2, 71.8, 67.5, 58.1, 50.8, 41.5. **HRMS** (ESI-TOF) Calculated for $C_{37}H_{38}N_2O$ ($[M+H]^+$): 527.3057, found: 527.3059.

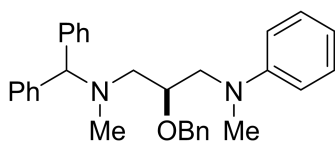
 **(R)-N¹-benzhydryl-2-(benzyloxy)-N³-(tert-butyl)-N¹-methylpropane-1,3-diamine (III-20ha)** Viscous oil (98% yield). **¹H NMR** ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.47-7.22 (m, 13H), 7.20 (dd, J = 7.3, 3.3 Hz, 2H), 4.72 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.95 (dt, J = 7.7, 3.7 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 11.7, 4.2 Hz, 1H), 2.69 (dd, J = 11.7, 8.3 Hz, 1H), 2.62 (dd, J = 12.9, 5.1 Hz, 1H), 2.50 (dd, J = 13.0, 7.1 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.21 (s, 9H). **¹³C NMR** ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 142.4, 142.0, 138.2, 128.6, 128.5, 128.2, 128.2, 128.1, 128.0, 127.2, 76.2, 72.4, 58.1, 45.7, 41.5, 27.6. **HRMS** (ESI-TOF) Calculated for $C_{28}H_{36}N_2O$ ($[M+H]^+$): 417.2900, found: 417.2903.

 **(R)-N¹-benzhydryl-N³,N³-dibenzyl-2-(benzyloxy)-N¹-methylpropane-1,3-diamine (III-20ia)** Viscous oil (94% yield). **¹H NMR** ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.48-7.19 (m, 23H), 7.16 (dt, J = 7.8, 3.8 Hz, 2H), 4.63 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 4.33 (s, 1H), 3.79-3.70 (m, 1H), 3.63 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 3.51 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 2.69 (dd, J = 13.7, 4.8 Hz, 1H), 2.49 (td, J = 13.1, 12.6, 5.7 Hz, 2H), 2.40 (dd, J = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H). **¹³C NMR** ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 143.0, 142.9, 139.7, 139.0, 129.0, 128.4, 128.3, 128.3, 128.27, 128.2, 128.2, 127.8, 127.4, 126.8, 126.8, 77.3, 76.2, 71.9, 59.4, 58.2, 56.7, 41.5. **HRMS** (ESI-TOF) Calculated for $C_{38}H_{40}N_2O$ ($[M+H]^+$): 541.3213, found: 541.3215.



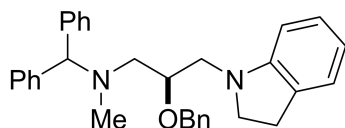
(*R*)-*N*¹-benzhydryl-2-(benzyloxy)-*N*³,*N*³-dibutyl-*N*¹-methylpropane-1,3-diamine (III-20ja) Viscous oil (96% yield). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.71-6.84

(m, 15H), 4.70 (s, 2H), 4.42 (s, 1H), 3.69 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 2.56 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 2.54-2.43 (m, 3H), 2.38 (t, *J* = 7.4 Hz, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.36 (qd, *J* = 7.3, 4.1 Hz, 4H), 1.25 (p, *J* = 7.3 Hz, 4H), 0.88 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 143.0, 142.9, 139.2, 128.3, 128.3, 128.3, 127.8, 127.3, 126.8, 76.1, 71.9, 58.5, 57.6, 54.8, 41.5, 29.5, 20.7, 14.2. **HRMS** (ESI-TOF) Calculated for C₃₂H₄₄N₂O ([M+H]⁺): 473.3526, found: 473.3522.



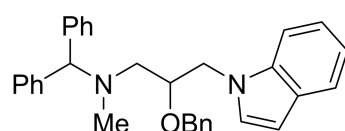
(*S*)-*N*¹-benzhydryl-2-(benzyloxy)-*N*¹,*N*³-dimethyl-*N*³-phenylpropane-1,3-diamine (III-20ka) Viscous oil (90% yield). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.42 (d, *J* =

7.6 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.32-7.08 (m, 13H), 6.80-6.59 (m, 3H), 4.57 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.86 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 15.3, 3.0 Hz, 1H), 3.20 (dd, *J* = 15.3, 8.3 Hz, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.50 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 149.3, 142.7, 138.7, 129.2, 128.5, 128.4, 128.3, 128.3, 128.2, 127.8, 127.5, 127.0, 127.0, 115.8, 111.9, 76.6, 76.3, 72.5, 57.5, 56.4, 41.8, 39.6. **HRMS** (ESI-TOF) Calculated for C₃₁H₃₄N₂O ([M+H]⁺): 451.2744, found: 451.2742.



(*S*)-*N*-benzhydryl-2-(benzyloxy)-3-(indolin-1-yl)-*N*-methylpropan-1-amine (III-20la) Viscous oil (91% yield). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.50-7.11 (m,

15H), 7.11-6.99 (m, 2H), 6.62 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.79-4.55 (m, 2H), 4.41 (s, 1H), 3.83 (dd, *J* = 6.6, 4.2 Hz, 1H), 3.50-3.23 (m, 3H), 3.10 (dd, *J* = 14.3, 7.0 Hz, 1H), 2.90 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.58 (dd, *J* = 8.8, 6.0 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 152.8, 142.8, 142.7, 138.8, 129.6, 128.4, 128.3, 128.3, 127.8, 127.5, 127.3, 126.9, 124.4, 117.1, 106.4, 76.9, 76.2, 72.2, 57.7, 54.6, 52.6, 41.6, 28.8. **HRMS** (ESI-TOF) Calculated for C₃₂H₃₄N₂O ([M+H]⁺): 463.2744, found: 463.2740.



(*S*)-*N*-benzhydryl-2-(benzyloxy)-3-(1*H*-indol-1-yl)-*N*-methylpropan-1-amine (III-20ma) Viscous oil (71%

yield). **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.38 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.35-7.23 (m, 6H), 7.20 (dt, J = 5.9, 2.3 Hz, 5H), 7.16 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 6.6, 3.0 Hz, 2H), 6.50 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.54 (dd, J = 14.7, 2.9 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.27 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 14.7, 8.8 Hz, 1H), 3.86 (tdd, J = 8.5, 5.4, 2.8 Hz, 1H), 2.64 -2.51 (m, 2H), 2.26 (s, 3H). **¹³C NMR** (CDCl₃, 125 MHz) δ 142.5, 142.5, 138.0, 136.2, 129.0, 128.8, 128.5, 128.5, 128.3, 128.2, 128.2, 127.9, 127.6, 127.1, 127.1, 121.4, 121.0, 119.3, 109.4, 101.2, 76.2, 72.7, 57.3, 49.7, 41.7. **HRMS** (ESI-TOF) Calculated for C₃₂H₃₂N₂O ([M+H]⁺): 461.2587, found: 451.2588.

全文总结

本论文主要研究了 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ 的催化下吡丁啉自身开环重排反应研究并将产物进一步转化为生物活性物质和药物。非手性和手性磷酸催化胺亲核试剂与吡丁啉盐的开环反应研究，得到一系列有重要意义的 1,3-二胺衍生物。

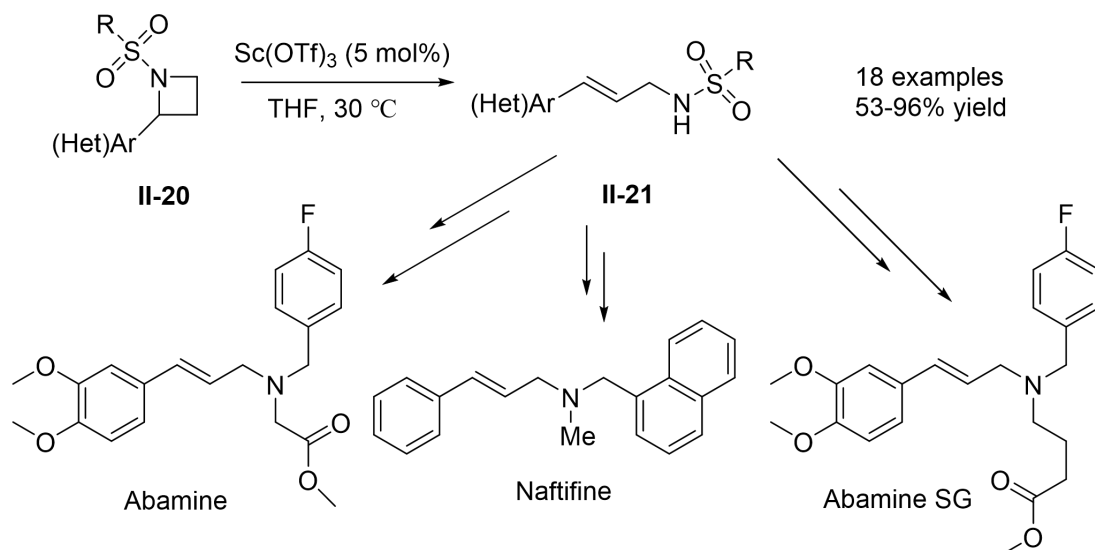


图 4-1 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ 催化吡丁啉的开环反应研究

Figure 4-1 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ -catalyzed ring-opening reaction of azetidines

首先研究了 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ 催化 2-芳（杂基）-N-磺酰基-吡丁啉开环重排的研究。通过筛选酸催化剂的种类及用量、反应的溶剂及用量等条件确定最优条件。接着对该反应不同底物的适用性进行了探究，结果表明此方法对各种取代基的吡丁啉都有良好适用性。然后探究了反应的稳定性和实用价值，先对反应进行了克级规模实验，然后对烯丙胺类产物进行几步简单有机反应，分别得到了抗真菌药物萘替芬和具有生物活性的植物脱落酸抑制剂阿拉明和阿拉明 SG。

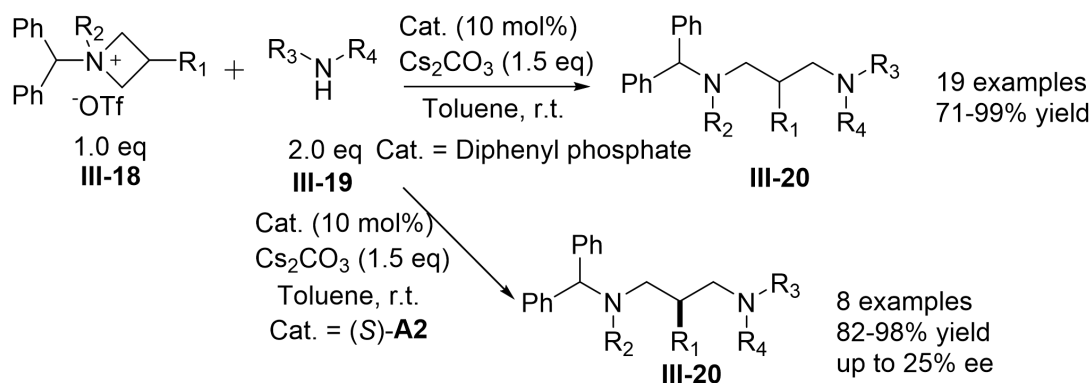


图 4-2 有机磷酸催化吡丁啉盐的开环反应研究

Figure 4-2 Organophosphoric acid catalyzes the ring-opening reaction of azetidiniums

其次研究了非手性磷酸催化胺亲核试剂与吡啶盐的开环反应研究。通过对碱的种类、反应的溶剂等条件的筛选选定最优的反应条件。随后研究了该反应适用性，结果表明该方法对各种吡啶盐和胺类亲核试剂的适用性较好。最后对手性磷酸催化胺亲核试剂对吡啶盐的不对称开环反应研究进行了条件探究。通过对手性磷酸催化剂的种类、反应的溶剂、反应所需碱的种类及其用量等条件的筛选等条件确定最优条件。遗憾的是，反应的对映选择性最高仅有 25%。

总之，本论文研究了吡啶在较短时间、使用较低的量催化剂的开环反应。该反应底物适用范围广、反应产率高。研究了高效得到手性 1,3-二胺类化合物方法。

虽然手性磷酸催化胺与吡啶盐的不对称开环反应研究暂时由于没有筛选出好的条件，但我们课题组打算自己尝试合成不同类型催化剂，今后继续研究不对称开环反应。

参考文献

- [1] Fowden, L. Azetidine-2-Carboxylic Acid: a New Constituent of Plants[J]. *Nature*, **1955**, 176: 347-348.
- [2] Yan, F.; Auerbach, D.; Chai, Y.; et al. Biosynthesis and Heterologous Production of Vioprolides: Rational Biosynthetic Engineering and Unprecedented 4-Methylazetidinecarboxylic Acid Formation[J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, 57(28): 8754-8759.
- [3] Robles, O.; Jackson, J.; Marshall, L.; et al. Novel Piperidinyl-Azetidines as Potent and Selective CCR4 Antagonists Elicit Antitumor Response as a Single Agent and in Combination with Checkpoint Inhibitors[J]. *J. Med. Chem.*, **2020**, 63(15): 8584-8607.
- [4] Zhang, Q.; Tang, H. Y.; Chen, M.; et al. Natural product driven diversity via skeletal remodeling of caryophyllene β -lactam[J]. *Org. Biomol. Chem.*, **2017**, 15(20): 4456-4463.
- [5] Cheng, Q.; Kiyota, H.; Yamaguchi, M.; et al. Synthesis and biological evaluation of 4-Deacetoxy-1,7-dideoxy azetidine paclitaxel analogues[J]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, 13(6): 1075-1077.
- [6] Schultz, A.; Wang, A.; Alva, C.; et al. Asymmetric syntheses, opioid receptor affinities, and antinociceptive effects of 8-Amino-5, 9-methanobenzocyclooctenes, a new class of structural analogues of the morphine alkaloids[J]. *J. Med. Chem.*, **1996**, 39(10): 1956-1966.
- [7] Grainger, R. S.; Betou, M.; Male, L.; et al. Semipinacol Rearrangement of Cis-Fused β -Lactam Diols into Keto-Bridged Bicyclic Lactams[J]. *J. Org. Lett.*, **2012**, 14(9): 2234-2237.
- [8] Li, J.; Li, L.; Chen, Y.; et al. Novel polyoxins generated by heterologously expressing polyoxin biosynthetic gene cluster in the sanN inactivated mutant of *Streptomyces ansochromogenes*[J]. *Microb. Cell Fact.*, **2012**, 11(1): 135-143.
- [9] Vo, C. V.; Bode, J. W. Synthesis of Saturated *N*-Heterocycles[J]. *J. Org. Chem.*, **2014**, 79(7): 2809-2815.

- [10] Capriati, V.; Florio, S.; Luisi, R. Complexation Phenomena and Dynamics at Work in the Lithiation Reactions of Small-Ring Heterocycles: Regio and Stereoselectivity[J]. *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, 25: 5397-5417.
- [11] Mitchell, E. A.; Peschiulli A.; Lefevre N. Direct α -Functionalization of Saturated Cyclic Amines[J]. *Chem. Eur. J.*, **2012**, 18(33): 10092-10142.
- [12] Davies, E.; Storr, R. C. Azetidines, Azetines and Azetes[M]. U. S.: in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, **1984**, 237-284.
- [13] Romwell, N. H.; Phillips, B. The azetidines. Recent synthetic developments[J]. *Chem. Rev.*, **1979**, 79(4): 331-358.
- [14] Brandi, A.; Cicchi, S.; Cordero, F. M. Novel Syntheses of Azetidines and Azetidinones[J]. *Chem. Rev.*, **2008**, 108(9): 3988-4035.
- [15] Couty, F.; Evano, G. Azetidines: New Tools for the Synthesis of Nitrogen Heterocycles[J]. *Synlett*, **2009**, 19: 3053-3064.
- [16] Burkhard, J. A.; Carreira, E. M. 2,6-Diazaspiro[3.3]heptanes: Synthesis and Application in Pd-Catalyzed Aryl Amination Reactions[J]. *Org. Lett.*, **2008**, 10(16): 3525-3526.
- [17] Burkhard, J. A.; Wagner, B.; Fischer, H.; et al. Synthesis of Azaspirocycles and their Evaluation in Drug Discovery[J]. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2010**, 49(20): 3524-3527.
- [18] Burkhard, J. A.; Guerot, C.; Rogers-Evans M.; et al. Synthesis and Structural Analysis of a New Class of Azaspiro[3.3]heptanes as Building Blocks for Medicinal Chemistry[J]. *Org. Lett.*, **2010**, 12(9): 1944-1947.
- [19] Gianatassio, R.; Lopchuk, J. M.; Wang, J.; et al. Strain-release amination[J]. *Science*, **2016**, 351(6270): 241-246.
- [20] Lopchuk, J. M.; Fjelbye, K.; Kawamata, Y.; et al. Strain-Release Heteroatom Functionalization: Development, Scope, and Stereospecificity[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, 139(8): 3209-3226.
- [21] Gabriel, S.; Weiner, J. Ueber Vinylamin[J]. *Ber.*, **1888**, 21(1): 1049-1057.
- [22] Gibbs, C. F.; Marvel, C. S. Quaternary Ammonium Salts from Bromopropylalkylamines. IV. Formation of Four-Membered Rings[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, **1934**, 56: 725-727.

- [23] Lambert, W. L.; Oliver, J.; Packard, B. S. Nitrogen inversion in cyclic *N*-chloroamines and *N*-methyamines[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93: 933-937.
- [24] Dejaegher, Y.; Kuz'menok, N. M.; Zvonok, A. M.; et al. The Chemistry of Azetidin-3-ones, Oxetan-3-ones, and Thietan-3-ones[J]. *Chem. Rev.*, **2002**, 102(1): 29-60.
- [25] Mehra, V.; Lumb, I.; Anand, A.; et al. Recent advances in synthetic facets of immensely reactive azetidines[J]. *RSC Adv.*, **2017**, 7(72): 45763-45783.
- [26] Reidl, T. W.; Anderson, L. L. Divergent Functionalizations of Azetidines and Unsaturated Azetidines[J]. *Asian J. Org. Chem.*, **2019**, 8(7): 931-945.
- [27] Benito, A.; Pedro, A.; Cristina, A.; et al. Novel Diethylaluminum Chloride Promoted Reactions of the Azetidine Ring: Efficient and Stereocontrolled Entry to Functionalized Olefins, Pyrrolidines, and Pyrroles[J]. *J. Org. Chem.*, **1999**, 64(26): 9596-9604.
- [28] Willem, V. B.; Robin, V. L.; Norbert, D. K. Ring Transformation of 2-(Haloalkyl)azetidines into 3,4-Disubstituted Pyrrolidines and Piperidines[J]. *Org. Lett.*, **2006**, 8(6): 1105-1108.
- [29] Sandeep, K. D.; Shikha, G.; Namrata, R.; et al. Lewis acid catalyzed regioselective ring opening of azetidines with alcohols and thiols[J]. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48(31): 5375-5377.
- [30] Ferruccio, B.; Stefano, C.; Valeria, D. B.; et al. Regio- and Stereoselective Ring Opening of Enantiomerically Enriched 2-Aryl Oxetanes and 2-Aryl Azetidines with Aryl Borates[J]. *J. Org. Chem.*, **2008**, 73(22): 8998-9007.
- [31] Manas, K. G.; Dipti, S.; Aditya, B. Syntheses of Chiral β - and γ -Amino Ethers, Morpholines, and Their Homologues via Nucleophilic Ring-Opening of Chiral Activated Aziridines and Azetidines[J]. *J. Org. Chem.*, **2012**, 77(8): 3740-3753.
- [32] Goswami, G. N.; Chauhan, A.; Mal, S.; et al. Synthesis of 3,3-Diaryl/Heteroarylpropylamines via Nucleophilic Ring Opening of Activated Azetidines with Arenes and Heteroarenes: New Synthetic Route to ($\pm$)Tolterodine[J]. *ACS Omega*, **2018**, 3(12): 17562-17572.
- [33] Nguyen, T. N.; May, J. A. Branched Amine Synthesis via Aziridine or Azetidine Opening with Organotrifluoroborates by Cooperative Bronsted/Lewis Acid

- Catalysis: An Acid-Dependent Divergent Mechanism[J]. *Org. Lett.*, **2018**, 20(12): 3618-3621.
- [34] Talukdar, R. BF_3OEt_2 catalyzed base-free regiospecific ring opening of *N*-activated azetidines with (*E*)-1-arylidene-2-arylhydrazines[J]. *J. Iran. Chem. Soc.*, **2019**, 16: 127-136.
- [35] Kan, X. M.; Z. J.; Y. P. J.; et al. Cu(II)-catalyzed regioselective ring-opening of *N*-tosylazetidines with phenols[J]. *Tetrahedron*, **2023**, 132: 133263-133269.
- [36] Wang, Z.; Sheong, F. K.; Sun, J.; et al. Catalytic Enantioselective Intermolecular Desymmetrization of Azetidines[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, 137(18): 5895-5898.
- [37] Michael, G. C.; Tobias, R. Modern Carbon-Fluorine Bond Forming Reactions for Aryl Fluoride Synthesis[J]. *Chem. Rev.*, **2015**, 115(2): 612-633.
- [38] Zhu, L.; Xiong, J.; An, J.; et al. Highly efficient regio-selective ring-opening nucleophilic fluorination of aziridines and azetidines: access to β - or γ -fluorinated amino acid derivatives[J]. *Org. Biomol. Chem.*, **2019**, 17(15): 3797-3804.
- [39] Alexander, J. B.; Christopher, J. C.; Kristin, G.; et al. Acid-Mediated Ring Expansion of 2,2-Disubstituted Azetidine Carbamates to 6,6-Disubstituted 1,3-Oxazinan-2-ones[J]. *Org. Lett.*, **2019**, 21(6): 1818-1822.
- [40] Milan, B.; Sanjay, P.; Sujit, R. Ag(I)-Catalyzed Regioselective Ring-Opening of *N*-Tosylaziridine and *N*-Tosylazetidine with *S*-, *O*-, and *N*-Nucleophiles and Tethered Dinucleophiles[J]. *J. Org. Chem.*, **2011**, 76(5): 1475-1478.
- [41] Sirindil, F.; Miaskiewicz, S.; Kern, N.; et al. Synthesis of 2-carboxylated azaroring derivatives through α -monohalogenation/ring-contraction of *N*-sulfonyl lactams[J]. *Tetrahedron*, **2017**, 73(34): 5096-5106.
- [42] Cai, W.; Wu, J.; Zhang, H.; et al. Rh-Catalyzed Chemoselective [4+1] Cycloaddition Reaction toward Diverse 4-Methyleneprolines[J]. *J. Org. Chem.*, **2019**, 84(17): 10877-10891.
- [43] Li, H.; Lai, Z.; Adijiang, A.; et al. Selective C-N σ Bond Cleavage in Azetidinyll Amides under Transition Metal-Free Conditions[J]. *Molecules*, **2019**, 24(3): 459-468.

- [44] Lei, P.; Adijiang, A.; Zhao, H. A Practical and Chemoselective Ammonia-Free Birch Reduction[J]. *Org. Lett.*, **2018**, 20(12): 3439-3442.
- [45] Ding, Y.; Luo, S.; An, J.; et al. Reductive Cleavage of Unactivated Carbon-Cyano Bonds under Ammonia-Free Birch Conditions[J]. *J. Org. Chem.*, **2019**, 84(24): 15827-15833.
- [46] Szostak, M.; Spain, M.; Procter, D. J. Uncovering the Importance of Proton Donors in TmI₂-Promoted Electron Transfer: Facile C-N Bond Cleavage in Unactivated Amides[J]. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2013**, 52(28): 7237-7241.
- [47] Rycke, N.; David, O.; Couty, F. Assessing the rates of ring-opening of aziridinium and azetidinium ions: a dramatic ring size effect[J]. *Org. Lett.*, **2011**, 13(7): 1836-1839.
- [48] Gaertner, V. R. Ring-opening alkylations of 1,5-dialkyl-3-substituted azetidinium cations. Substituent entropy-controlled strained ring-chain equilibria[J]. *J. Org. Chem.*, **1968**, 33(2): 523-530.
- [49] Leonard, N. J.; Durand, D. A. Small charged rings. XI. Synthesis and reactions of 1,1,2,2-tetrasubstituted azetidinium salts[J]. *J. Org. Chem.*, **1968**, 33(4): 1322-1333.
- [50] Heller, M.; Bernstein, S. Synthesis and chemistry of 1',1',4'(S)-trimethyl-3-trityloxyandrost-5-eno [16.beta.,17.beta.-b]azetidinium tosylate[J]. *J. Org. Chem.*, **1971**, 36(10): 1386-1389.
- [51] Norman, H. C.; Barry, P. The azetidines. Recent synthetic developments[J]. *Chem. Rev.*, **1979**, 79 (4): 331-358.
- [52] Cospito, G.; Illuminati, G.; Lilloci, C.; et al. Ring-opening reactions. Mechanistic path vs. ring-strain control in elimination and substitution reactions of 1,1-dimethyl cyclic ammonium ions and their alpha, alpha'-dimethyl-substituted derivatives[J]. *J. Org. Chem.*, **1981**, 46(14): 2944-2947.
- [53] Szmuszkowicz, J.; Kane, M. P. Azetidinium intermediate in the reaction of 2-[(dimethylamino)methyl]cyclopent-1-yl mesylate with 3,4-dichloroaniline[J]. *J. Org. Chem.*, **1981**, 46(18): 3728-3730.
- [54] Hata, Y.; Watanabe, M. Reaction of aziridinecarboxylic acids with thiols in aqueous solution. the formation of β -amino acid[J]. *Tetrahedron*, **1987**, 43(17): 3881-

- 3888.
- [55] Guidicelli, M. B.; Picq, D.; Anker, D. Formation competitive d'ions azetidinium, pyrrolidinium et aziridinium lors de la fluoration de quelques dimethylaminopentofuranosides di-*O*-mesyles[J]. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 48(29): 6033-6042.
- [56] Higgins, R. H.; Faircloth, W. J.; Baughman, R. G.; et al. Ring Opening of Azetidins by Phenols: Regiochemistry and Stereochemistry[J]. *J. Org. Chem.*, **1994**, 59(8): 2172-2178.
- [57] Helin'ski, J.; Skrzypczynski, Z.; Michalski, J. Ring-opening of 3-benzyloxyazetidinium salts with organophosphorus nucleophiles Application to the synthesis of poly functional aminophosphonic acids analogues[J]. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36(50): 9201-9204.
- [58] Coffey, D. S.; McDonald, L.; Overman, E. Preparation of (3*S*)-*N,N*-1,7-Bis-tert-butoxycarbonyl-3-hydroxyspermidine in High Enantiomeric Purity[J]. *J. Org. Chem.*, **1999**, 64(23): 8741-8742.
- [59] Oike, H.; Washizuka, M.; Tezuka, Y. Cationic ring-opening polymerization of *N*-phenylazetidine[J]. *Macromol. Chem. Phys.*, **2000**, 201(14): 1673-1678.
- [60] Jeziorna, A.; Helin'ski, J.; Krawiecka, B. Synthesis of polyfunctional phosphorodithioates and structural analogues mediated by azetidinium ions and epoxides[J]. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44(16): 3239-3243.
- [61] Couty, F.; David, O.; Durrat, F.; et al. Nucleophilic ring-opening of azetidinium ions: insights into regioselectivity[J]. *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 15: 3479-3490.
- [62] Kern, N.; Felten, J.; Weibel, M.; et al. Robust Synthesis of *N*-Sulfonylazetidine Building Blocks via Ring Contraction of α -Bromo *N*-Sulfonylpyrrolidinones[J]. *Org. Lett.*, **2014**, 16(23): 6104-6107.
- [63] Gaertner, V. R. Ring-opening alkylations and equilibria involving 1,1-diethyl-3-substituted-azetidinium cations[J]. *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 8(4): 343-347.
- [64] O'Brien, P.; Phillips, D. W.; Towers, T. D. An azetidinium ion approach to 3-aryloxy-3-aryl-1-propanamines[J]. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43(41): 7333-7335.
- [65] Sudo, A.; Iitaka, Y.; Endo, T. Selective reduction of main-chain 2-azetidinone moieties into azetidines for polymer modification[J]. *J. Polym. Sci., Part A:*

- Polym. Chem.*, **2002**, 40(11): 1912-1917.
- [66] Bakalarz, A.; Helin'ski, J.; Krawiecka, B.; et al. Convenient synthesis of propane aminophosphonic acids, aminodiphosphonic acids and their structural analogues, mediated by azetidinium salts[J]. *Tetrahedron*, **1999**, 55(41): 12211-12226.
- [67] Krawiecka, B.; Jeziorna, A. Stereocontrolled synthesis of 3-amino-2-hydroxyalkyl diphenylphosphine oxides mediated by chiral azetidinium salts and epoxyamines[J]. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46(25): 4381-4384.
- [68] Jeziorna, A.; Helin'ski, J.; Krawiecka, B. Synthesis of Polyfunctional Organosulfur Compounds Mediated by Azetidinium-Salts[J]. *Synthesis*, **2003**, 2: 288-294.
- [69] Kenis, S.; D'hooghe, M.; Verniest, G.; et al. Synthesis of 1-alkyl-2-(trifluoromethyl) azetidines and their regiospecific ring opening toward diverse α -(trifluoromethyl)amines via intermediate azetidinium salts[J]. *J. Org. Chem.*, **2012**, 77(14): 5982-5992.
- [70] Qian, D. Y.; Chen, M.; Sun, J. W.; et al. Counterion-Induced Asymmetric Control in Ring-Opening of Azetidiniums: Facile Access to Chiral Amines[J]. *Angew. Chem.*, **2018**, 57(14): 3763-3766.
- [71] Concellón, J. M.; Bernard, P. L.; Pérez-Andrés, J. A. Nucleophilic ring closure and opening of aminoiodohydrins[J]. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41(8): 1231-1234.
- [72] Jeziorna, A.; Helin'ski, J.; Krawiecka, B. Synthesis of multifunctionalized phosphonic acid esters via opening of oxiranes and azetidinium salts with phosphoryl-substituted carbanions[J]. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1*, **2011**, 9: 1086-1090.
- [73] 王大威; 赵宝祥; 王凯铭; 等. 新型抗真菌药布替萘芬类似物的合成[J]. *山东大学学报(理学版)*, **2004**, (5): 99-101.
- [74] 刘莉; 张建东; 党晨; 等. 封包削甲联合萘替芬酮康唑乳膏及 CO₂ 激光治疗轻型甲真菌病的研究[J]. *皮肤性病诊疗学杂志*, **2019**, 26(5): 280-283.
- [75] 付洁; 吴斌. 萘替芬酮康唑乳膏治疗皮肤真菌病安全性与有效性的 meta 分析[J]. *中国真菌学杂志*, **2019**, 14(5): 270-276.
- [76] Lolodziejska, R.; Studzinskar, R.; Kwit, M.; et al. Microbiological bio-reduction

- p>of prochiral carbonyl compounds by antimycotic agent Boni Protect[J].
- Catal. Commun.*
- ,
- 2017**
- ,
- 101*
- : 81-84.
- [77] Zuo, Y.; Xu, H.; Chen, Z.; et al. 17-AAG synergizes with Belinostat to exhibit a negative effect on the proliferation and invasion of MDA-MB-231 breast cancer cells[J]. *Oncol. Rep.*, **2020**, *43*(6): 1928-1944.
- [78] Nicolaou, K. C.; Paul, G. B.; David, S. Metathesis reactions in total synthesis[J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*(29): 4490-4527.
- [79] Yang, X. H.; Dong, V. M. Rhodium-Catalyzed Hydro-functionalization: Enantioselective Coupling of Indolines and 1,3-Dienes[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139*(5): 1774-1777.
- [80] Tran, G.; Shao, W.; Mazet, C. Ni-Catalyzed Enantioselective Intermolecular Hydroamination of Branched 1,3-Dienes Using Primary Aliphatic Amines[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, *141*(37): 14814-14822.
- [81] Adamson, N. J.; Malcolmson, S. J. Catalytic Enantio-And Regioselective Addition of Nucleophiles in the Intermolecular Hydrofunctionalization of 1,3-Dienes[J]. *ACS Catal.*, **2020**, *10*(2): 1060-1076.
- [82] Kadota, I.; Shibuya, A.; Lutete, L. M.; ,et al. Palladium/Benzoic Acid Catalyzed Hydroamination of Alkynes[J]. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*(13): 4570-4571.
- [83] Chen, Q. A.; Chen, Z.; Dong, V. M. Rhodium-Catalyzed Enantioselective Hydroamination of Alkynes with Indolines[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*(26): 8392-8395.
- [84] Lutete, L. M.; Kadota, I.; Yamamoto, Y. Palladium-Catalyzed Intramolecular Asymmetric Hydroamination of Alkynes[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*(6): 1622-1623.
- [85] Patil, N. T.; Lutete, L. M.; Wu, H.; et al. Palladium-Catalyzed Intramolecular Asymmetric Hydroamination, Hydroalkoxylation, and Hydrocarbonation of Alkynes[J]. *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*(11): 4270-4279.
- [86] Athira, C.; Changotra, A.; Sunoj, R. B. Rhodium Catalyzed Asymmetric Hydroamination of Internal Alkynes with Indoline: Mechanism, Origin of Enantioselectivity, and Role of Additives[J]. *J. Org. Chem.*, **2018**, *83*(5): 2627-2639.

- [87] Yang, S.; Li, Q. Z., Xu, C.; et al. Rhodium-Catalyzed Asymmetric Hydroamination and Hydroindolation of Keto-Vinyl-idenecyclopropanes[J]. *Chem. Sci.*, **2018**, 9: 5074-5081.
- [88] Barry, M. T. Cyclizations via Palladium-Catalyzed Allylic Alkylations[J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1989**, 28(9): 1173-1192.
- [89] Loose, F.; Schmidtman, M.; Saak, W.; et al. Imines in the Titanium Coordination Sphere: Highly Reactive Titanaaziridines and Larger Titanacycles Formed by Subsequent C-C Coupling Reactions[J]. *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2015**, 31: 5171-5187.
- [90] Koperniku, A.; Foth, J.; Sammis, M.; et al. Zirconium Hydroaminoalkylation. An Alternative Disconnection for the Catalytic Synthesis of α -Arylated Primary Amines[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, 141(48): 18944-18948.
- [91] Müller, T. E.; Hultsch, K. C.; Yus, M.; et al. Hydroamination: Direct Addition of Amines to Alkenes and Alkynes[J]. *Chem. Rev.*, **2008**, 108(9): 3795-3892.
- [92] Bielefeld, J.; Doye, S. Dimethylamine as a Substrate in Hydroaminoalkylation Reactions[J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, 56(47): 15155-15158.
- [93] Wei, Z. Y.; Knaus, E. Improved Synthesis of Chiral *N*-Protected Allylic Amines[J]. *Synthesis*, **1994**, 15(12): 1463-1466.
- [94] Sen, S. E.; Roach, S. L. A convenient Two-Step Procedure for the Synthesis of Substituted Allylic Amines from Allylic Alcohols[J]. *Synthesis*, **1995**, 7: 756-758.
- [95] Hartwig, J. F. Transition Metal Catalyzed Synthesis of Arylamines and Aryl Ethers from Aryl Halides and Triflates: Scope and Mechanism[J]. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1998**, 37(15): 2046-2067.
- [96] Taichi, K.; Fumitaka, S.; Keiji, M. Practical Approach for Asymmetric Hydroxyamination of Aldehydes with in Situ Generated Nitrosocarbonyl Compounds: Application to One-Pot Synthesis of Chiral Allylamines[J]. *Org. Lett.*, **2014**, 16(5): 1530-1532.
- [97] Manas, K.; Ghorai, A. K.; Kalpataru, D. Lewis Acid-Mediated Unprecedented Ring-Opening Rearrangement of 2-Aryl-*N*-tosylazetidines to Enantiopure (*E*)-Allylamines[J]. *Org. Lett.*, **2007**, 9(26): 5441-5444.

- [98] Xiao, W. G.; Xuan, B.; Xiao, L. J.; et al. Practical synthesis of allylic amines via nickel-catalysed multicomponent coupling of alkenes, aldehydes, and amides[J]. *Chem. Sci.*, **2023**, *14*(32): 8644-8650.
- [99] Cohen, F.; Overman, L. E. Enantioselective Total Synthesis of Batzelladine F: Structural Revision and Stereochemical Definition[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*(43): 10782-10783.
- [100] Nishikawa, Y.; Kitajima, M.; Takayama, H. First Asymmetric Total Syntheses of Cernuane-Type Lycopodium Alkaloids, Cernuine, and Cermizine D[J]. *Org. Lett.*, **2008**, *10*(10): 1987-1990.
- [101] Tse, C.; Shoemaker, A. R.; Adickes, J.; et al. ABT-263: a potent and orally bioavailable Bcl-2 family inhibitor[J]. *Cancer Res.*, **2008**, *68*(9): 3421-3428.
- [102] Bosque, I.; González, J.; Guijarro, A.; et al. Concise Total Synthesis and Stereochemical Analysis of Tetraoponerines T3 and T4[J]. *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*(22): 10340-10346.
- [103] Liang, Z.; Sulzmaier, F.; Yoshida, W. Y.; et al. Neopetrocyclamines A and B, Polycyclic Diamine Alkaloids from the Sponge Neopetrosia cf. exigua[J]. *J. Nat. Prod.*, **2015**, *78*(3): 543-547.
- [104] Ji, X.; Huang, H. Synthetic methods for 1,3-diamines[J]. *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, *14*(45): 10557-10566.
- [105] Yang, B. Q.; Liu, X. Y.; Yu, A. W.; et al. Rhodium(II)-Catalyzed Allylic 1,3-Diamination[J]. *ACS Catalysis*, **2022**, *12*(21): 13411-13417.
- [106] Ruan, Z.; Wang, M.; Yang, C.; et al. Total Synthesis of (+)-Hinckdentine A: Harnessing Noncovalent Interactions for Organocatalytic Bromination[J]. *JACS Au*, **2022**, *2*(4): 793-800.
- [107] Nektaria, M.; Ioannis, P.; Panagiota, N.; et al. Fentanyl continues to replace heroin in the drug arena: the cases of ocfentanil and carfentanil[J]. *Forensic Toxicol.*, **2018**, *36*: 12-32.
- [108] Beaulieu, P. L.; Lavallée, P.; Abraham, N.; et al. Practical, Stereoselective Synthesis of Palinavir, a Potent HIV Protease Inhibitor[J]. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*(11): 3440-3448.
- [109] Clercq, D. E. Antivirals: Past, present and future[J]. *Biochem. Pharmacol.*,

- 2013**, 85(6): 727-744.
- [110] Wehn, P. M.; Dubois, J. Enantioselective Synthesis of the Bromopyrrole Alkaloids Manzacidin A and C by Stereospecific C-H Bond Oxidation[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124(44): 12950-12951.
- [111] Kang, S. H.; Kang, S. Y.; Lee, H. S.; et al. Total Synthesis of Natural tert-Alkylamino Hydroxy Carboxylic Acids[J]. *Chem. Rev.*, **2005**, 105(12): 4537-4558.
- [112] Chen, S.; Wang, Y.; Zhou, W.; et al. Identifying Novel Selective Non-Nucleoside DNA Methyltransferase Inhibitors through Docking- Based Virtual Screening[J]. *J. Med. Chem.*, **2014**, 57(21): 9028-9041.
- [113] Kelly, P. M.; Bright, S. A.; Fayne, D.; et al. Synthesis, antiproliferative and pro-apoptotic activity of 2-phenylindoles[J]. *Bioorg. Med. Chem.*, **2016**, 24(18): 4075-4099.
- [114] Fu, X. G.; Yan, Y. T.; Sun, H. X.; et al. Natural product inspired chiral ligand design: Aloperine induced asymmetric hydroarylation of ketimines under Pd catalysed conditions[J]. *J. Org. Chem.*, **2022**, 87(15): 9565-9575.
- [115] Hems, W. P.; Groarke, M.; Zanotti, A.; et al. [(Bisphosphine) Ru(II) Diamine] Complexes in Asymmetric Hydro-genation: Expanding the Scope of the Diamine Ligand[J]. *Acc. Chem. Res.*, **2007**, 40(12): 1340-1347.
- [116] Kizirian, J. C. Chiral Tertiary Diamines in Asymmetric Synthesis[J]. *Chem. Rev.*, **2008**, 108(1): 140-205.
- [117] Espino, C. G.; Fiori, K. W.; Kim, M.; et al. Expanding the scope of C-H amination through catalyst design[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126(47): 15378-15379.
- [118] Kurokawa, T.; Kim, M.; Du, B. Synthesis of 1,3-Diamines Through Rhodium-Catalyzed C-H Insertion[J]. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, 48(15): 2777-2779.
- [119] Chandler, C.; Galzerano, P.; Michrowska, A.; et al. The Proline-Catalyzed Double Mannich Reaction of Acetaldehyde with *N*-Boc Imines[J]. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, 48(11): 1978-1980.
- [120] Li, C.; Lang, K.; Lu, H.; et al. Catalytic Radical Process for Enantioselective

- Amination of C(sp³)-H Bonds[J]. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2018**, 57(51): 16837-16841.
- [121] Lu, H.; Jiang, H.; Wojtas, L.; et al. Selective Intramolecular C-H Amination through the Metalloradical Activation of Azides: Synthesis of 1,3-Diamines under Neutral and Nonoxidative Conditions[J]. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2010**, 49(52): 10192-10196.
- [122] Thomas, D.; Mario, D.; Kilian, M. Z. et al. 1,3-Diamine Formation from an Interrupted Hofmann-Löffler Reaction: Iodine Catalyst Turnover through Ritter-Type Amination[J]. *ACS Catal.*, **2019**, 9(9): 7741-7745.
- [123] Yang, B. Q.; Liu, X. Y.; Wang, Y. H.; et al. Rhodium(II)-Catalyzed Allylic 1,3-Diamination[J]. *ACS Catal.*, **2022**, 12(21): 13411-13417.

附 录

相关化合物的核磁谱图: Copies of ^1H NMR, ^{13}C NMR, ^{19}F NMR.

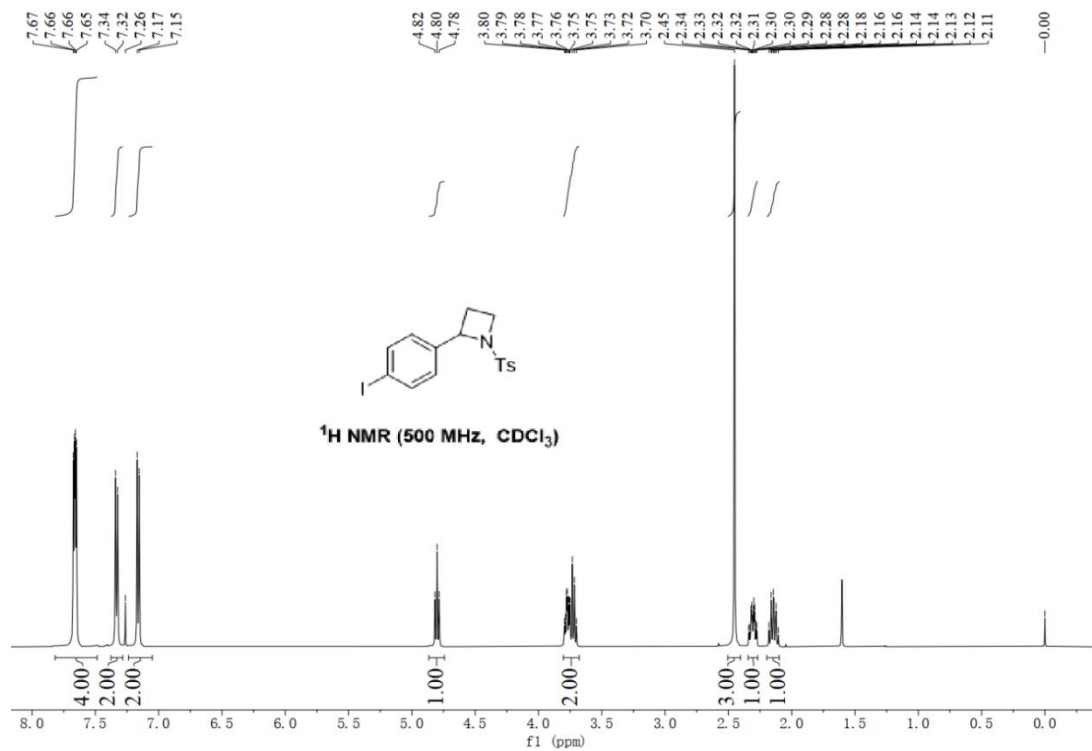


Figure 1 ^1H NMR spectrum of II-22i

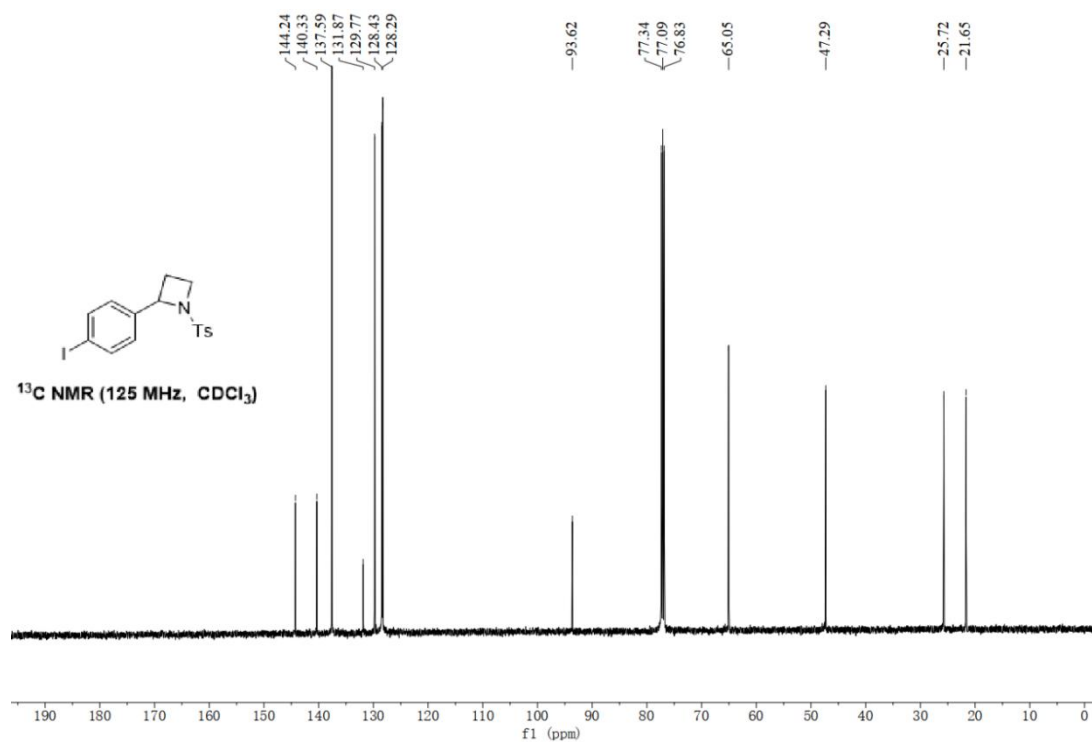


Figure 2 ^{13}C NMR spectrum of II-22i

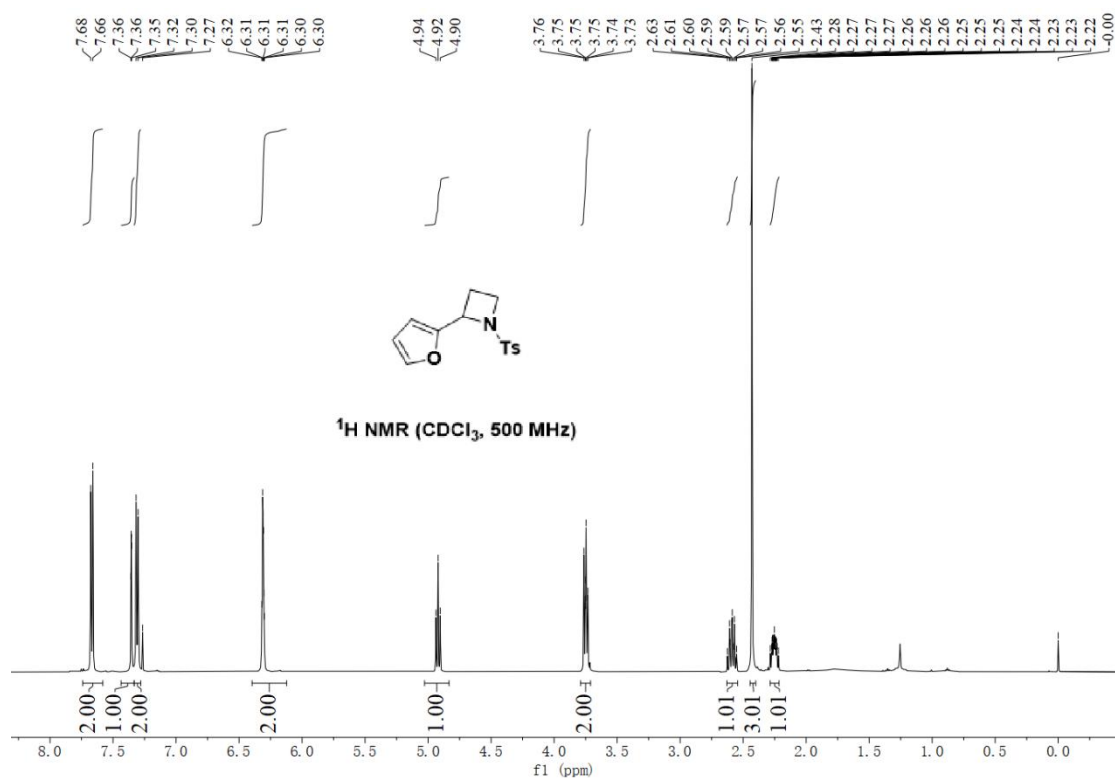


Figure 3 ¹H NMR spectrum of II-22m

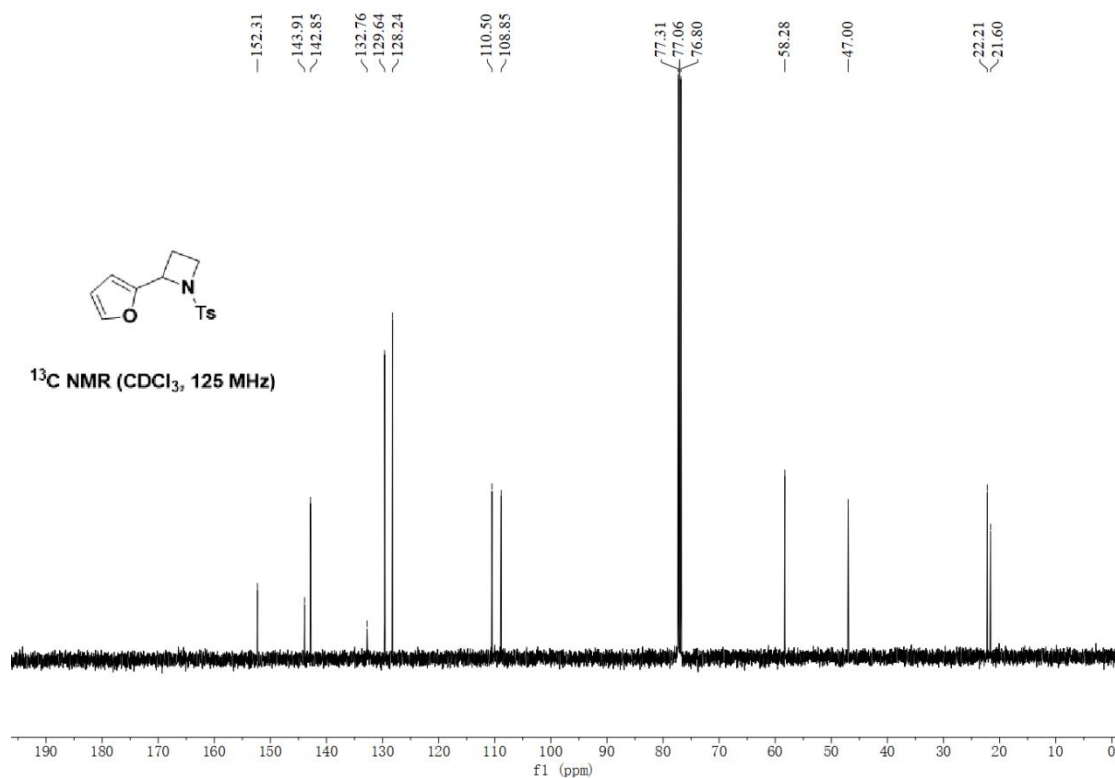


Figure 4 ¹³C NMR spectrum of II-22m

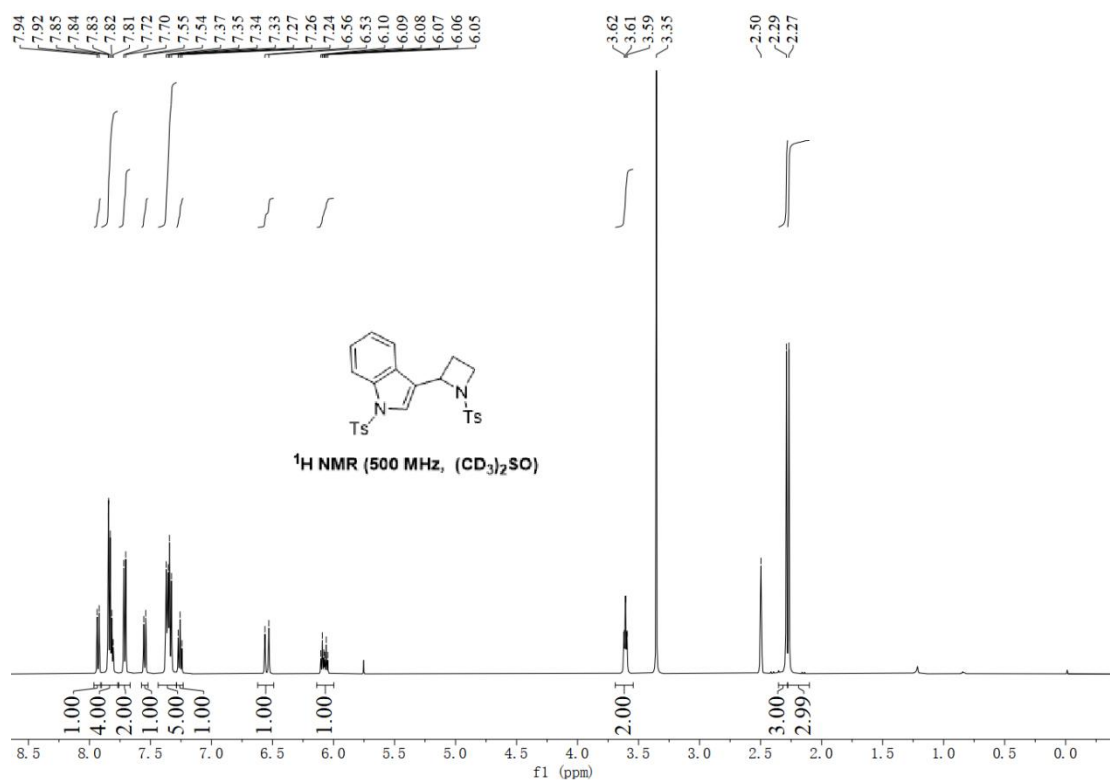


Figure 5 ¹H NMR spectrum of II-22n

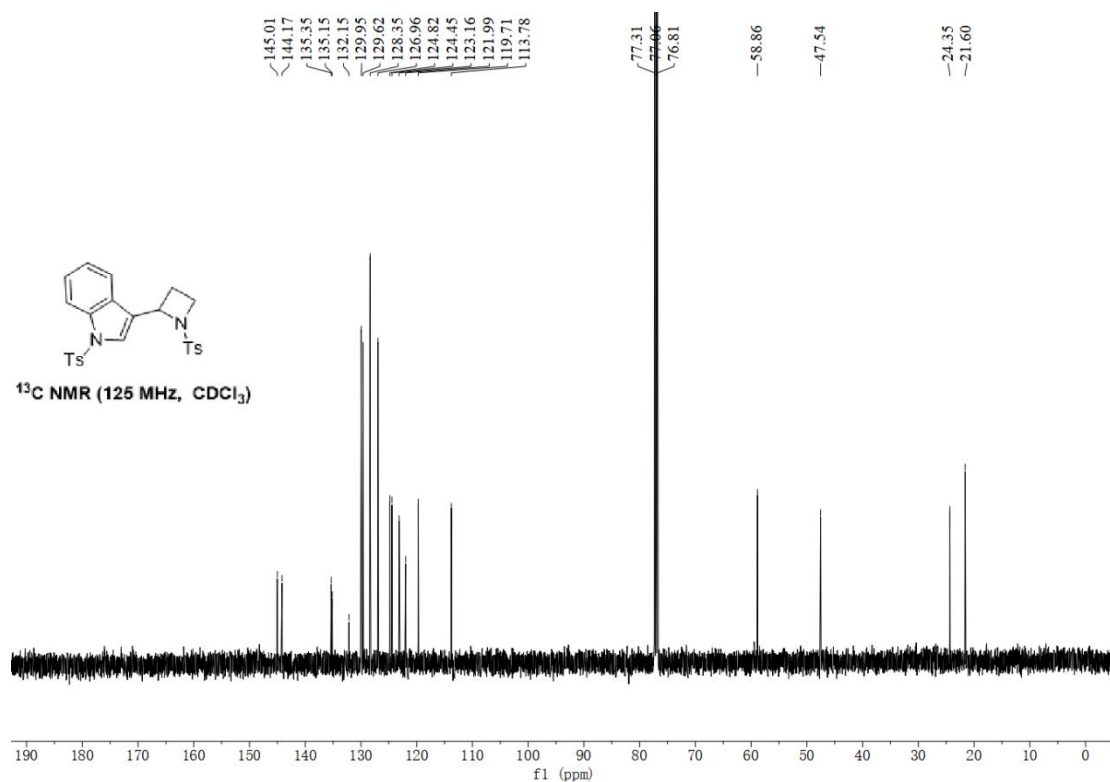


Figure 6 ¹³C NMR spectrum of II-22n

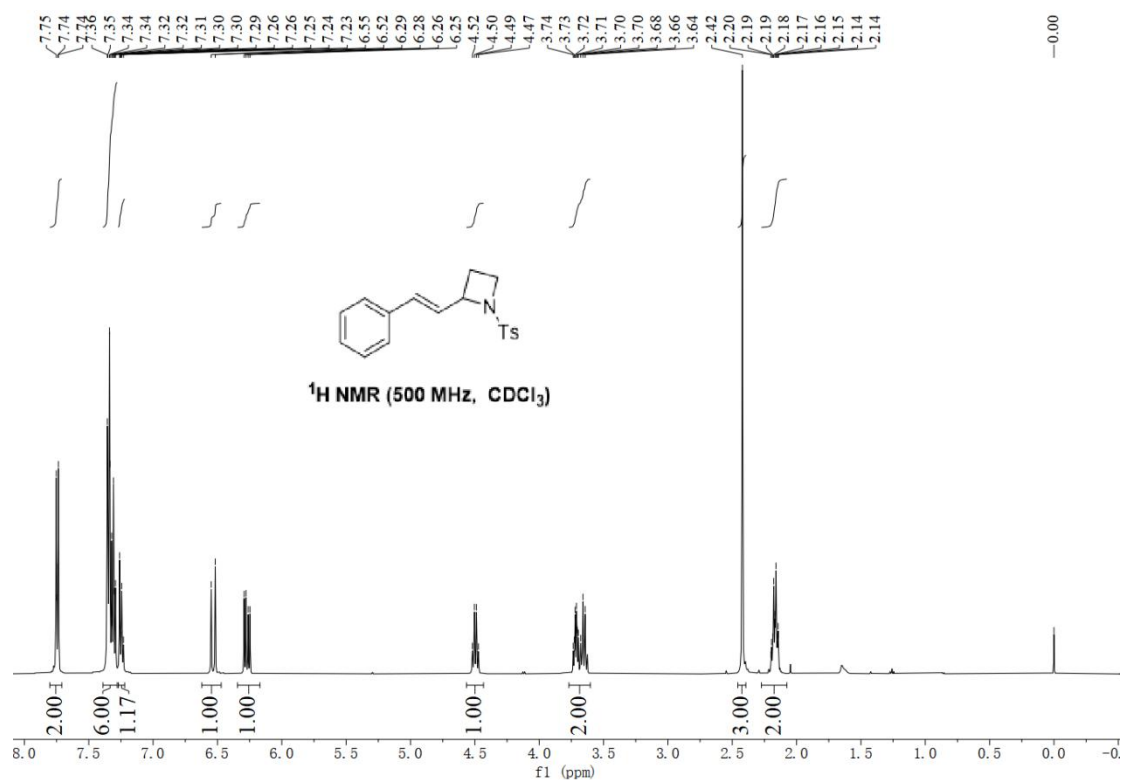


Figure 7 ¹H NMR spectrum of II-22o

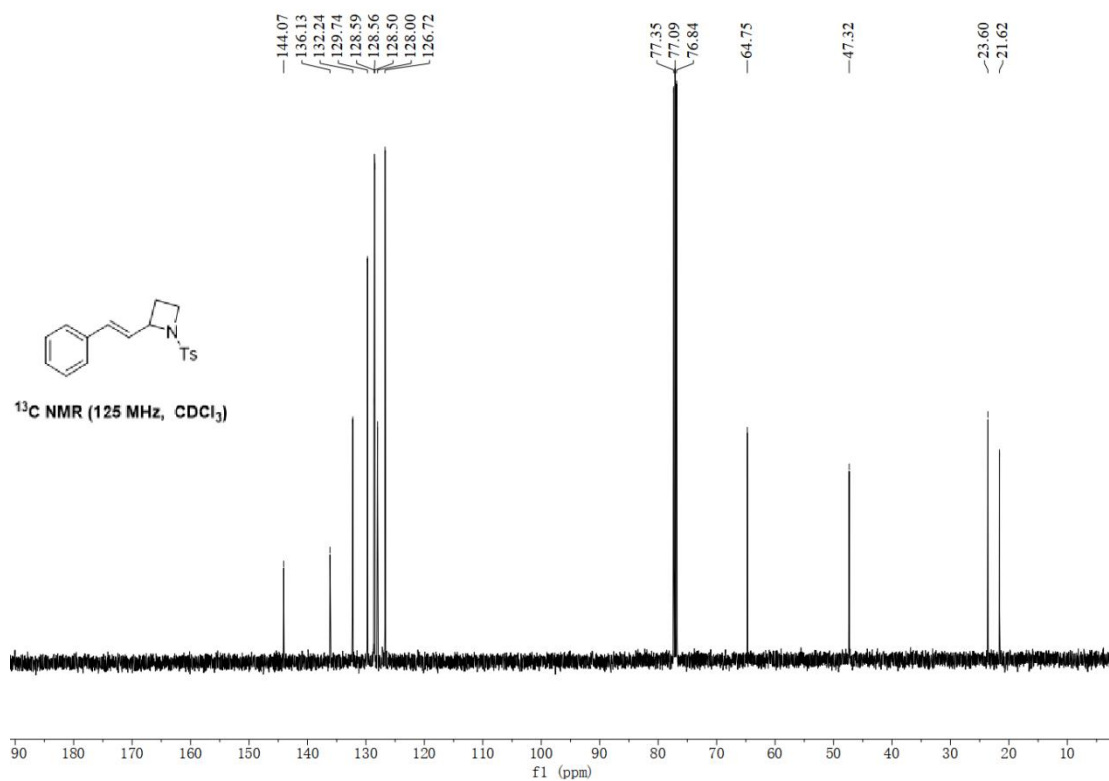


Figure 8 ¹³C NMR spectrum of II-22o

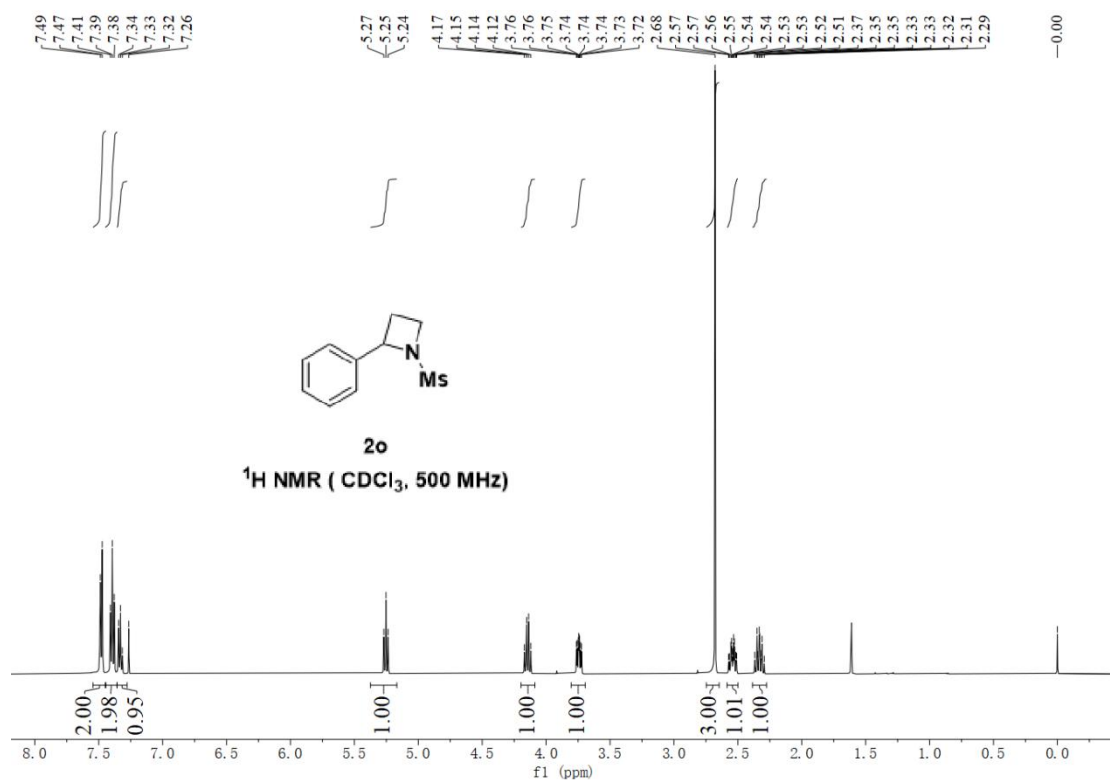


Figure 9 ¹H NMR spectrum of II-22p

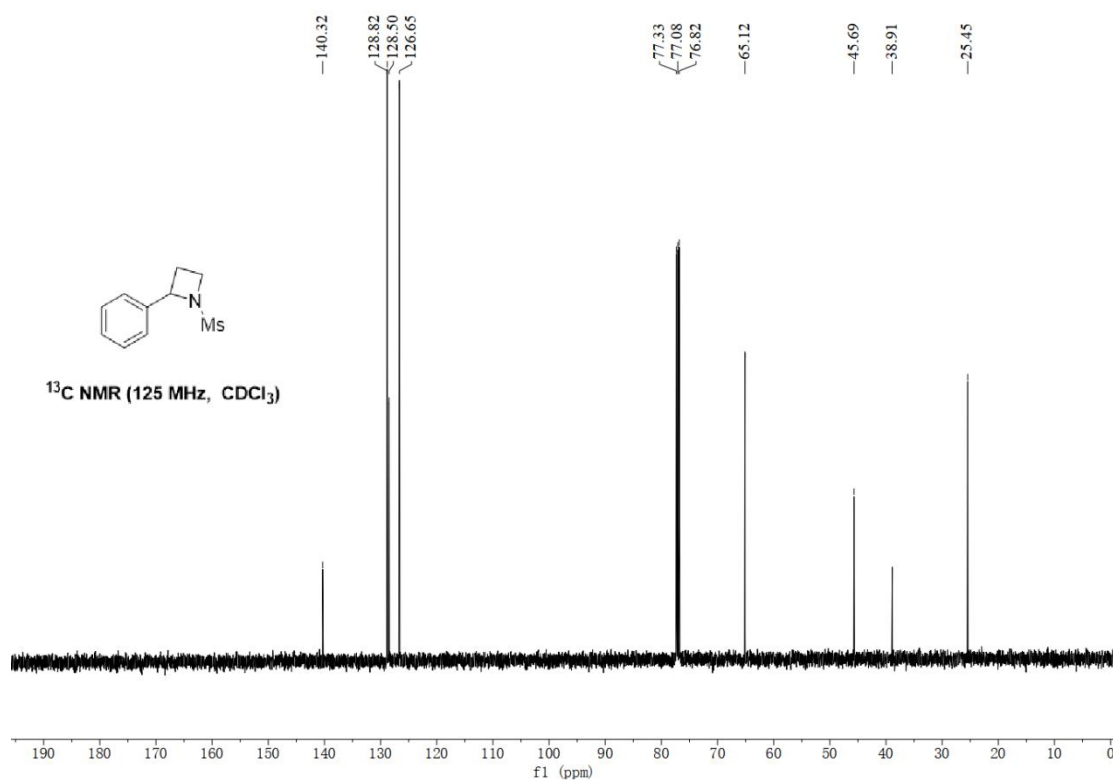


Figure 10 ¹³C NMR spectrum of II-22p

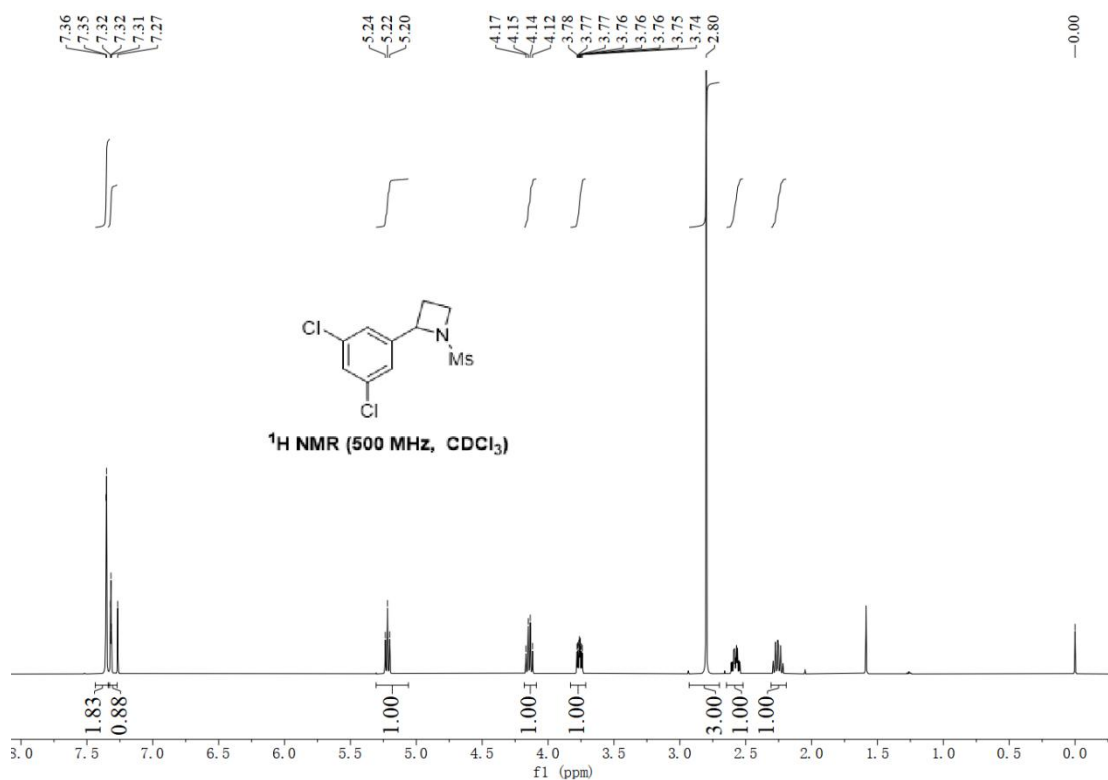


Figure 11 ¹H NMR spectrum of II-22q

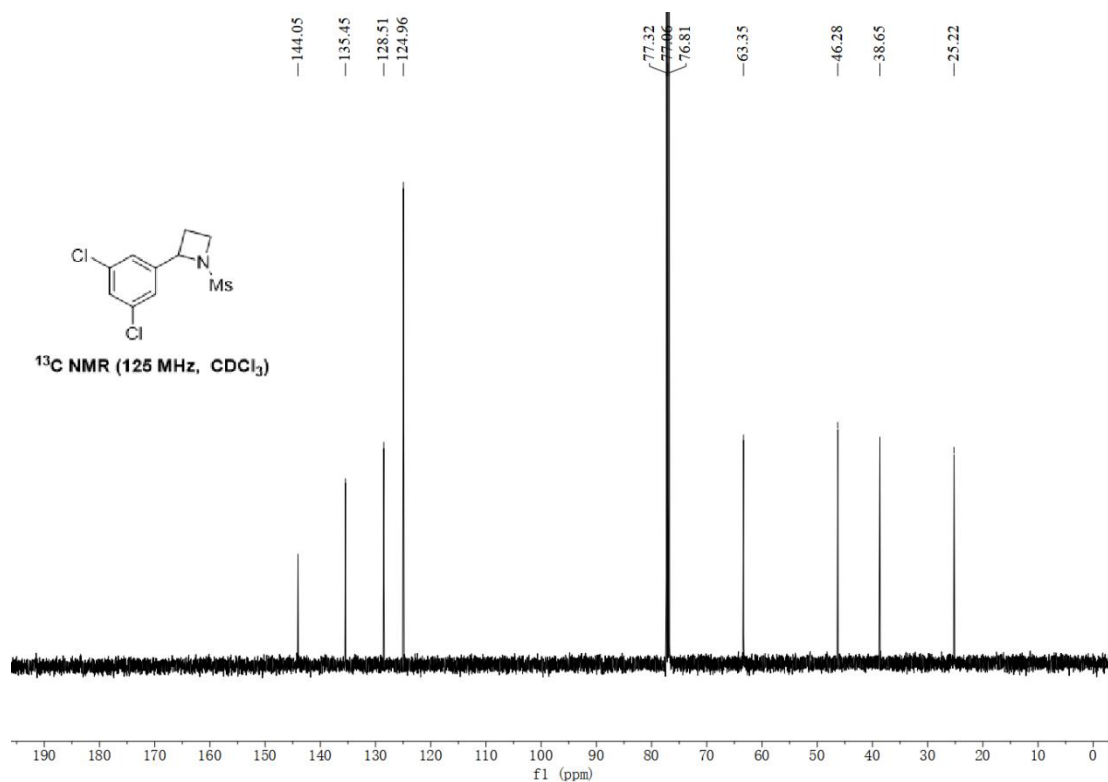


Figure 12 ¹³C NMR spectrum of II-22q

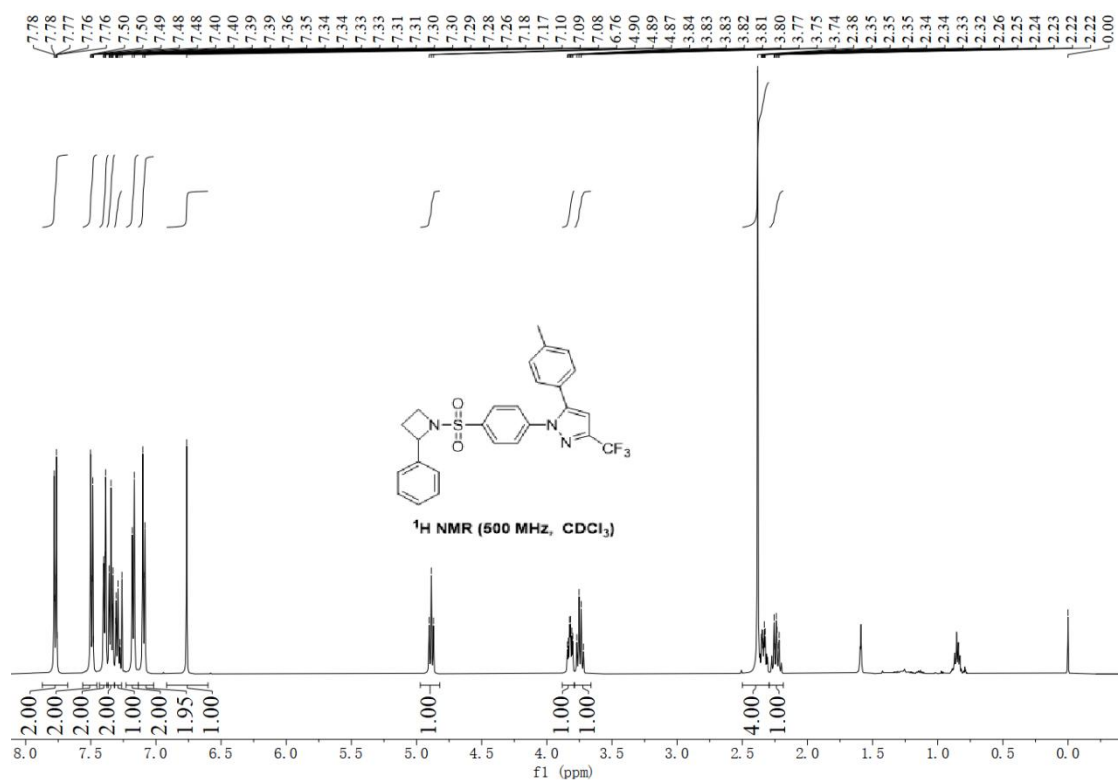


Figure 13 ¹H NMR spectrum of II-22r

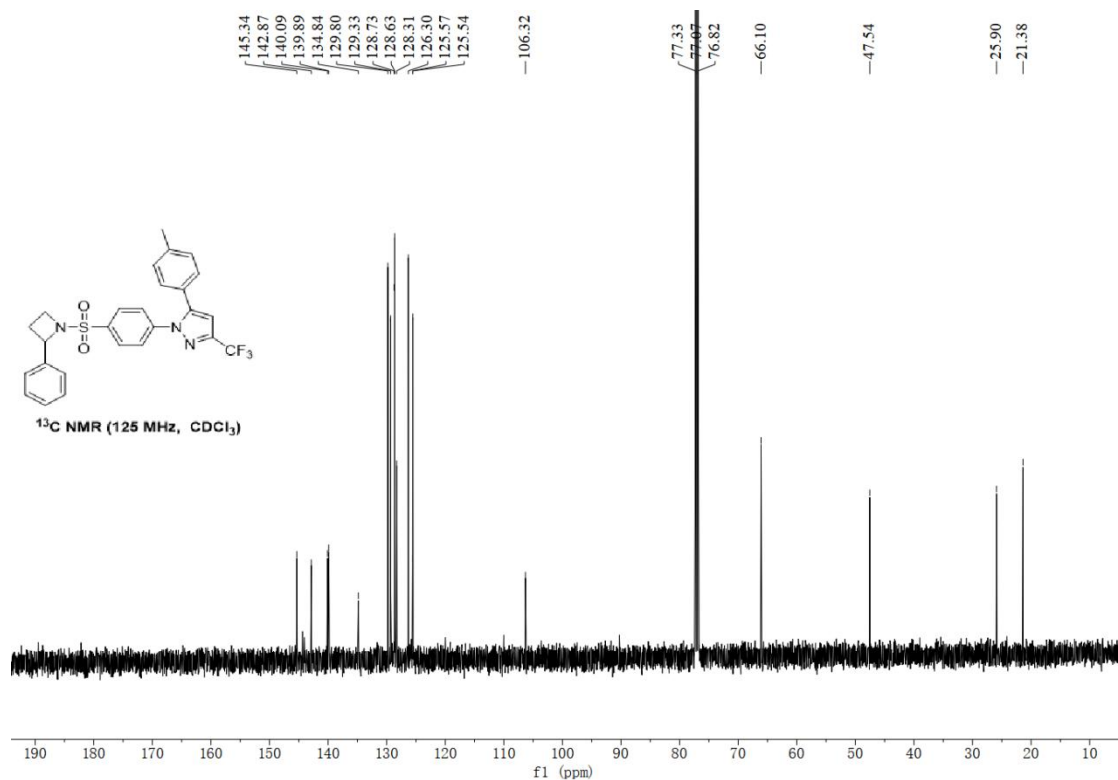


Figure 14 ¹³C NMR spectrum of II-22r

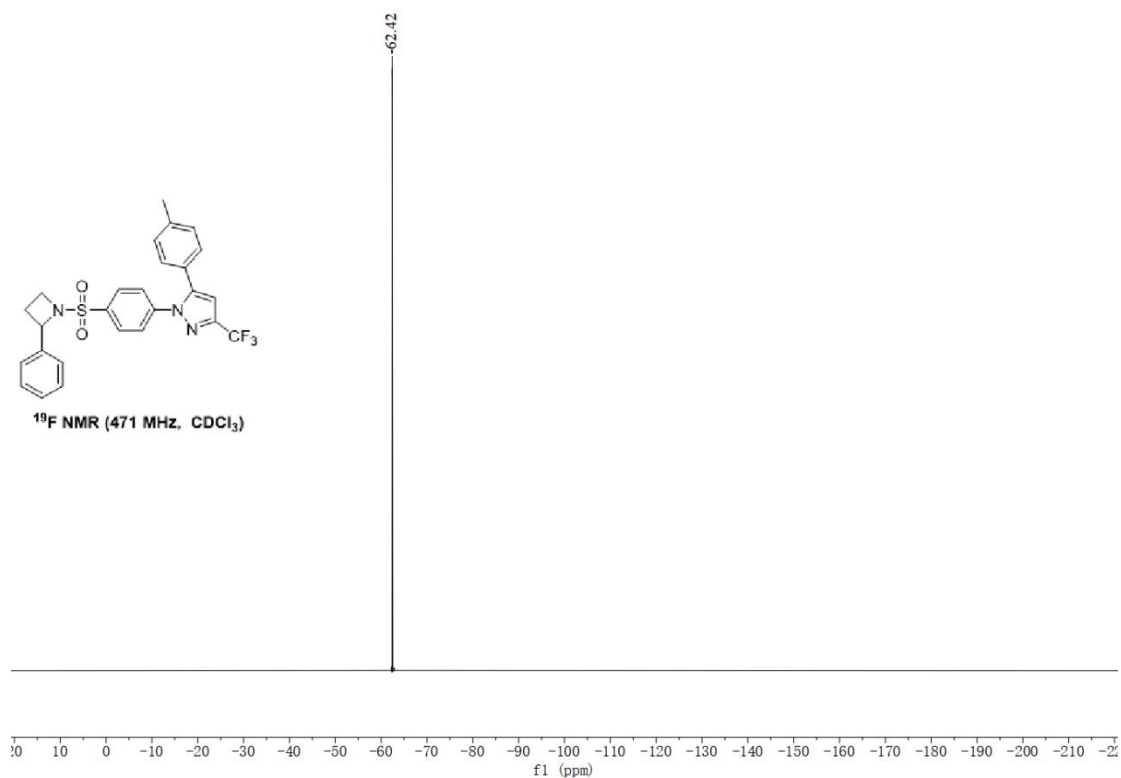


Figure 15 ¹⁹F NMR spectrum of II-22r

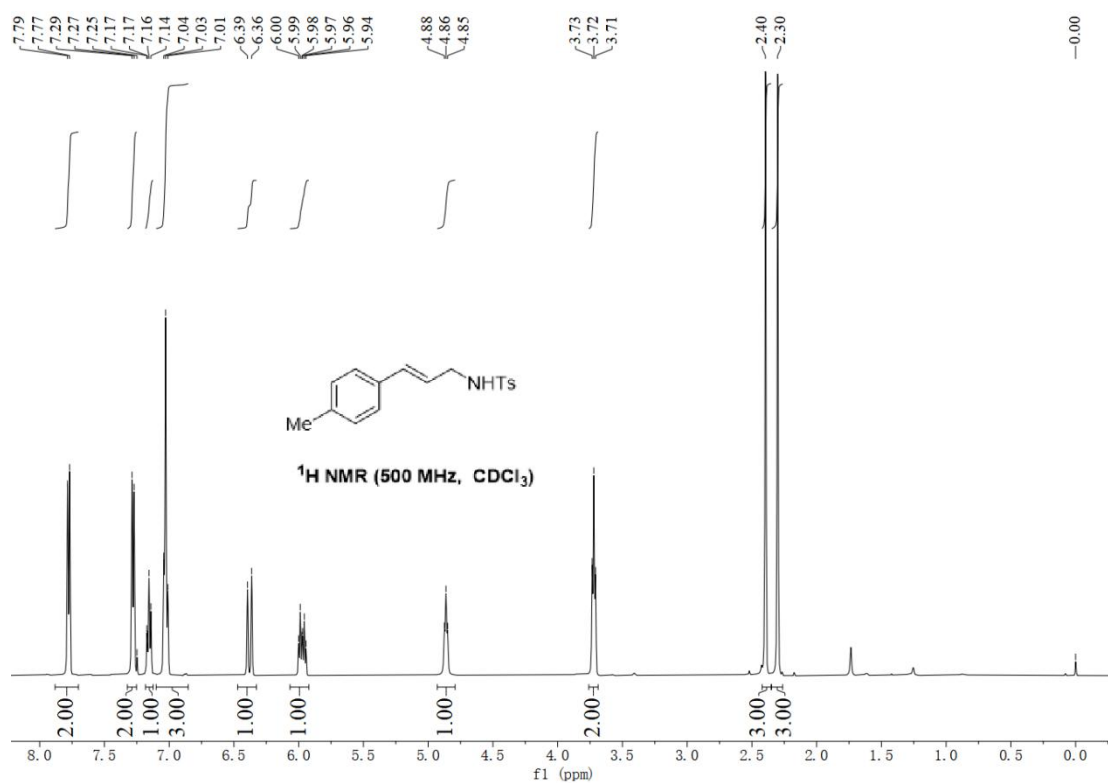


Figure 16 ¹H NMR spectrum of II-21b

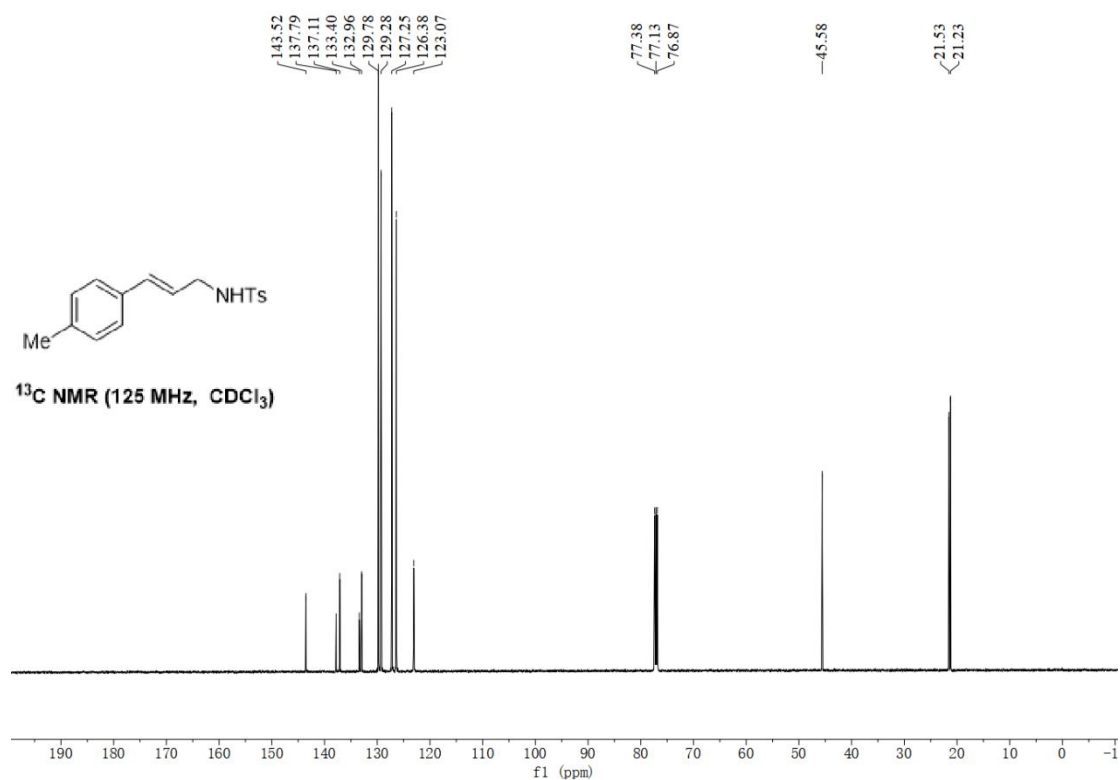


Figure 17 ^{13}C NMR spectrum of II-21b

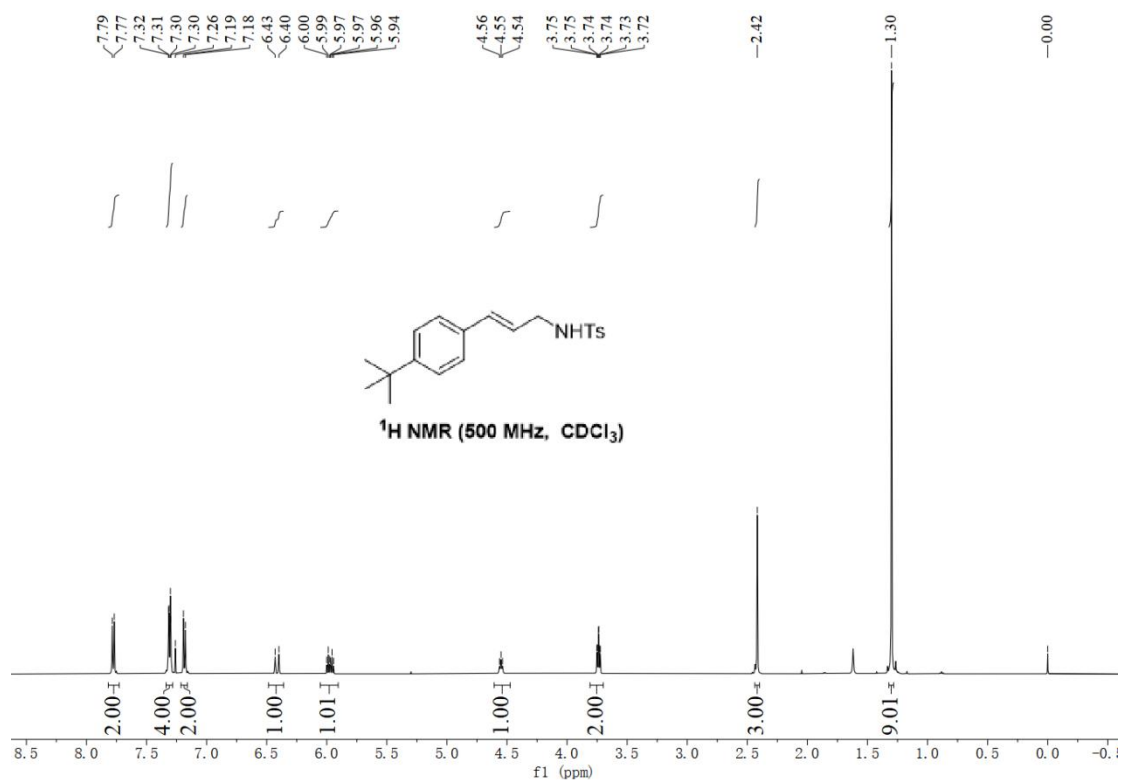


Figure 18 ^1H NMR spectrum of II-21c

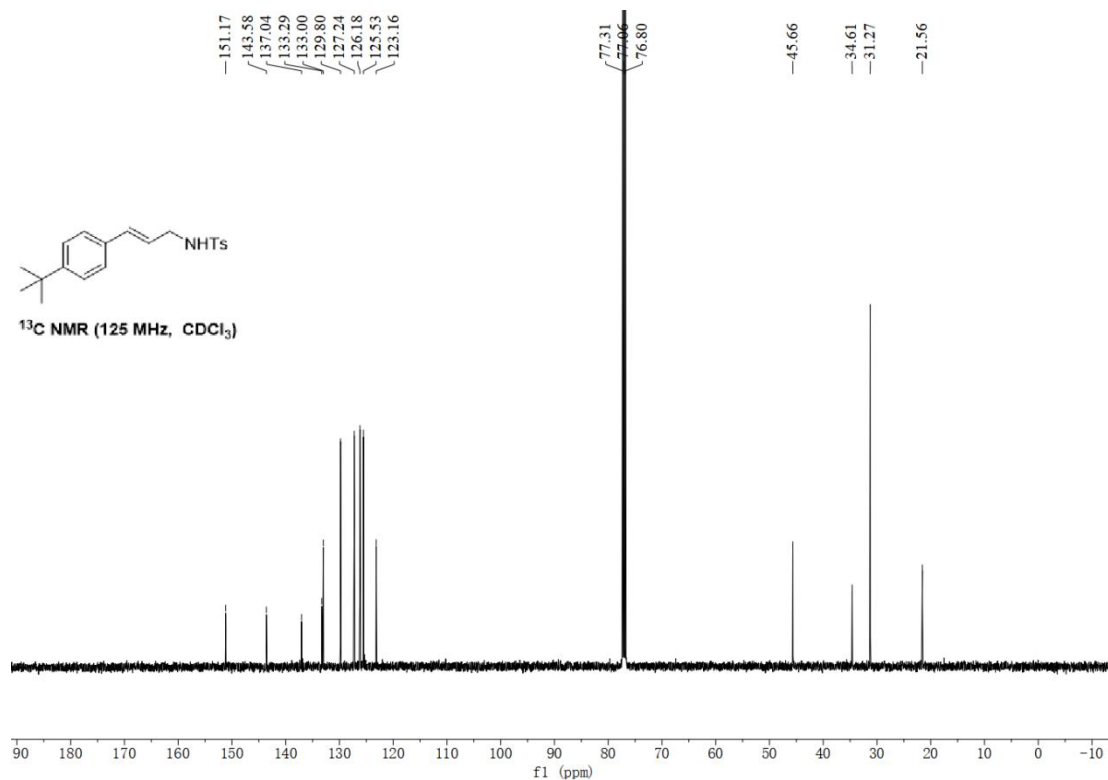


Figure 19 ¹³C NMR spectrum of II-21c

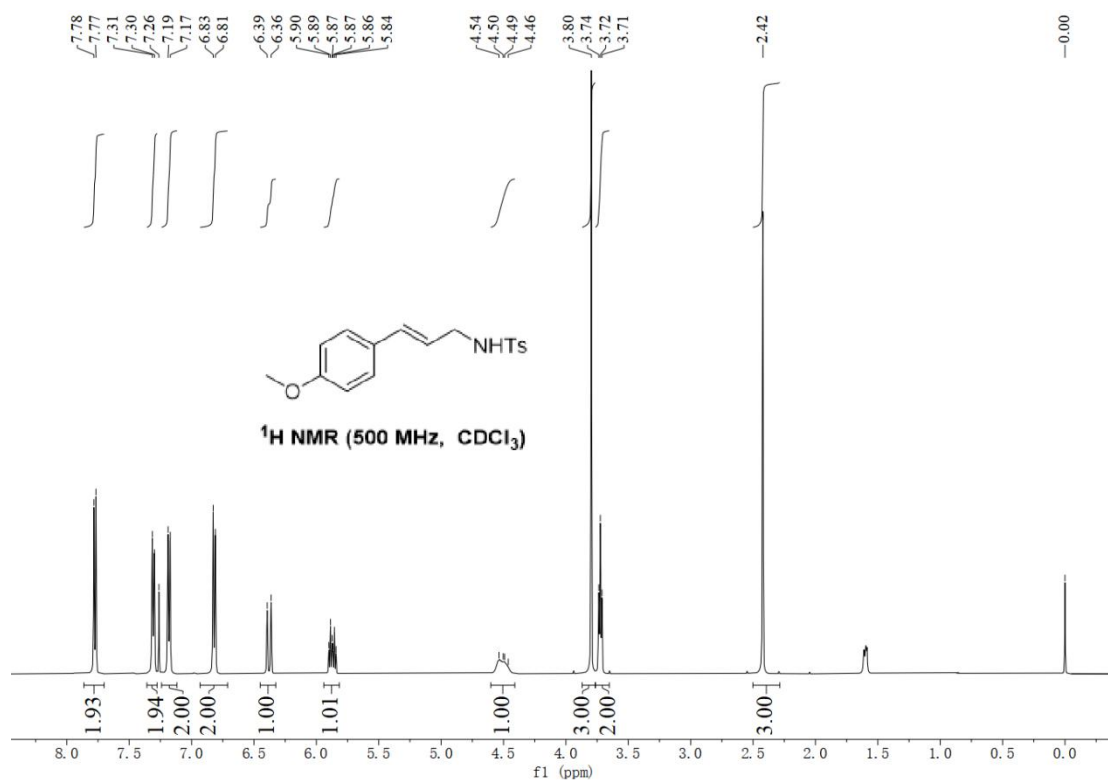


Figure 20 ¹H NMR spectrum of II-21d

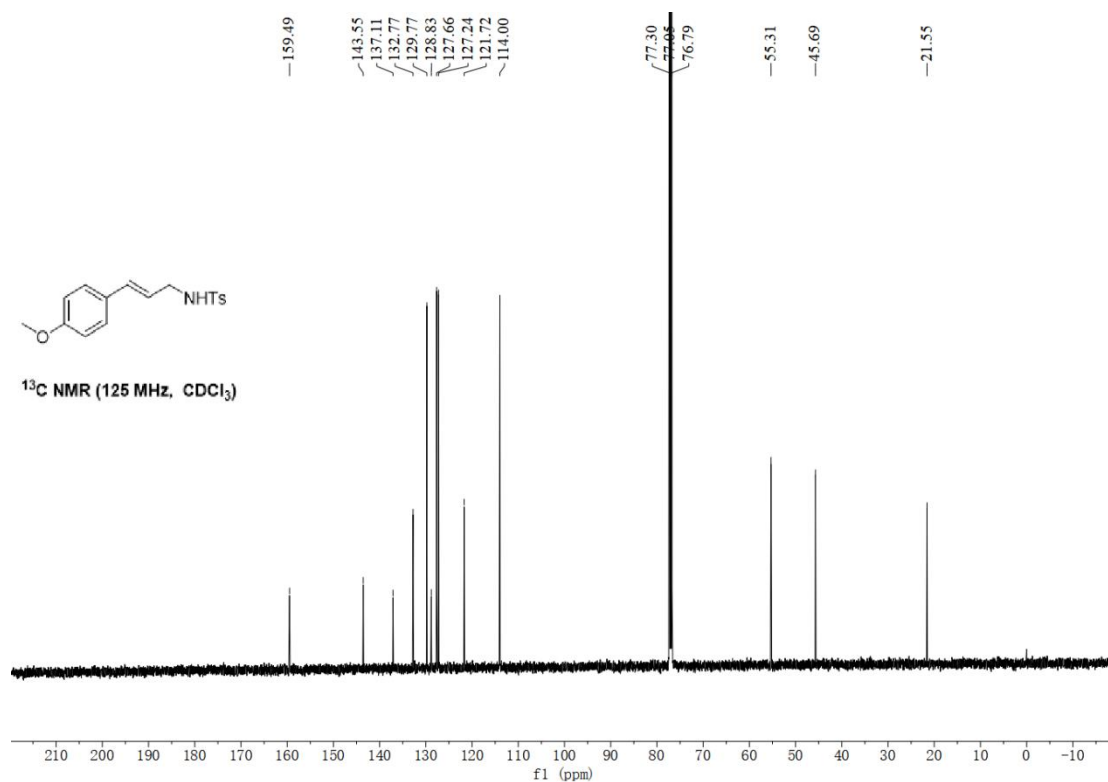


Figure 21 ^{13}C NMR spectrum of II-21d

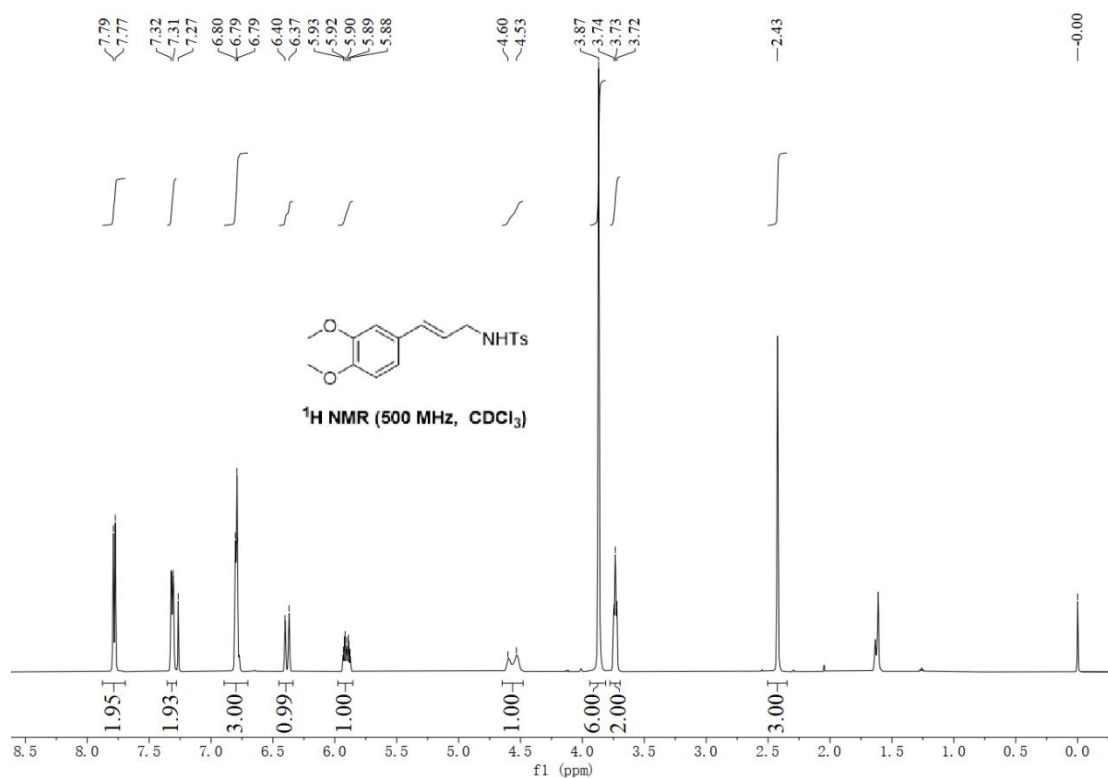


Figure 22 ^1H NMR spectrum of II-21e

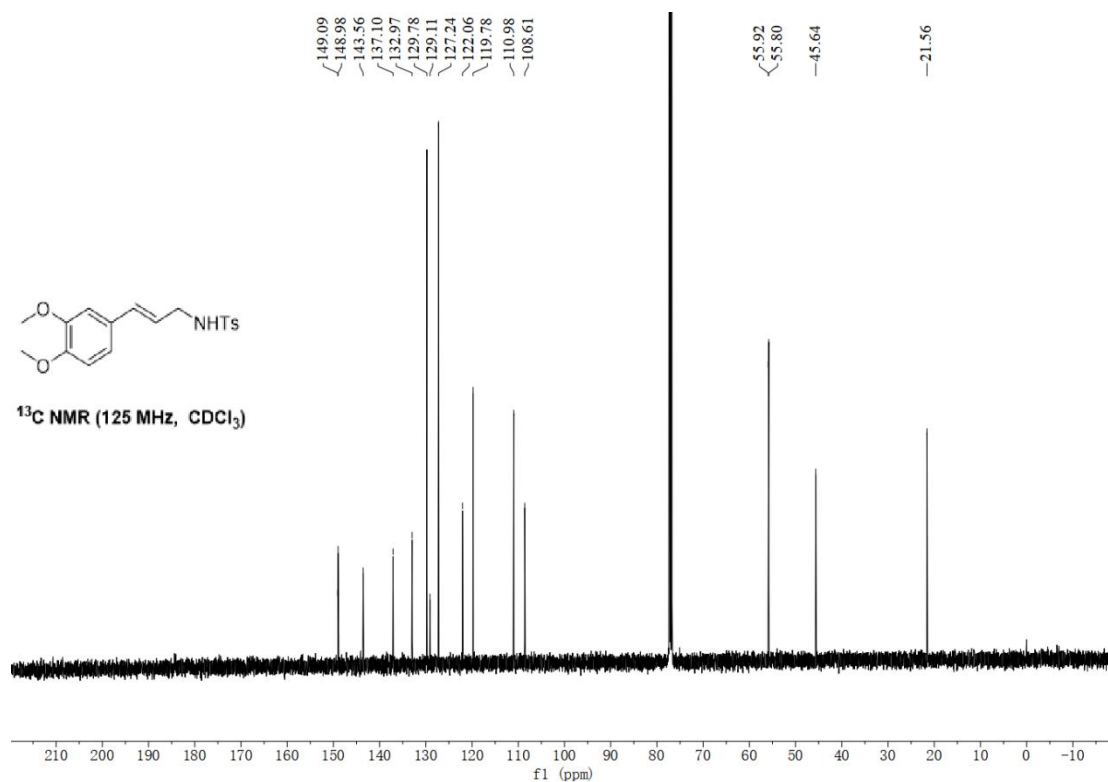


Figure 23 ^{13}C NMR spectrum of II-21e

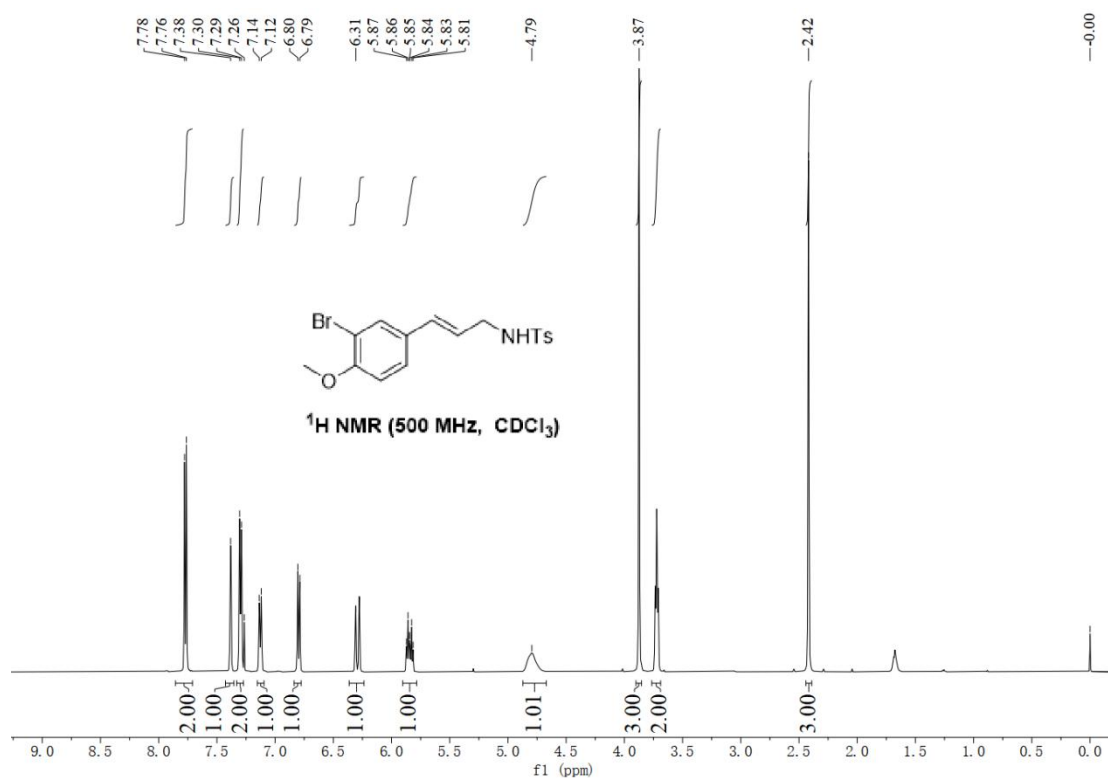


Figure 24 ^1H NMR spectrum of II-21f

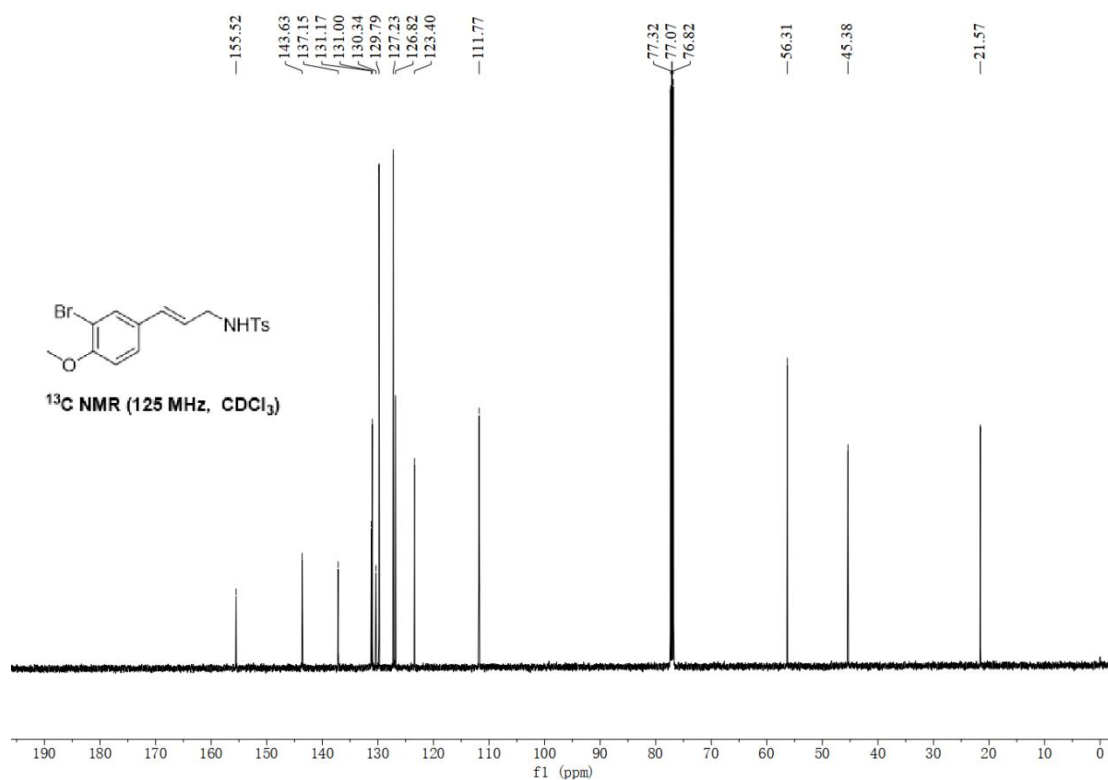


Figure 25 ¹³C NMR spectrum of II-21f

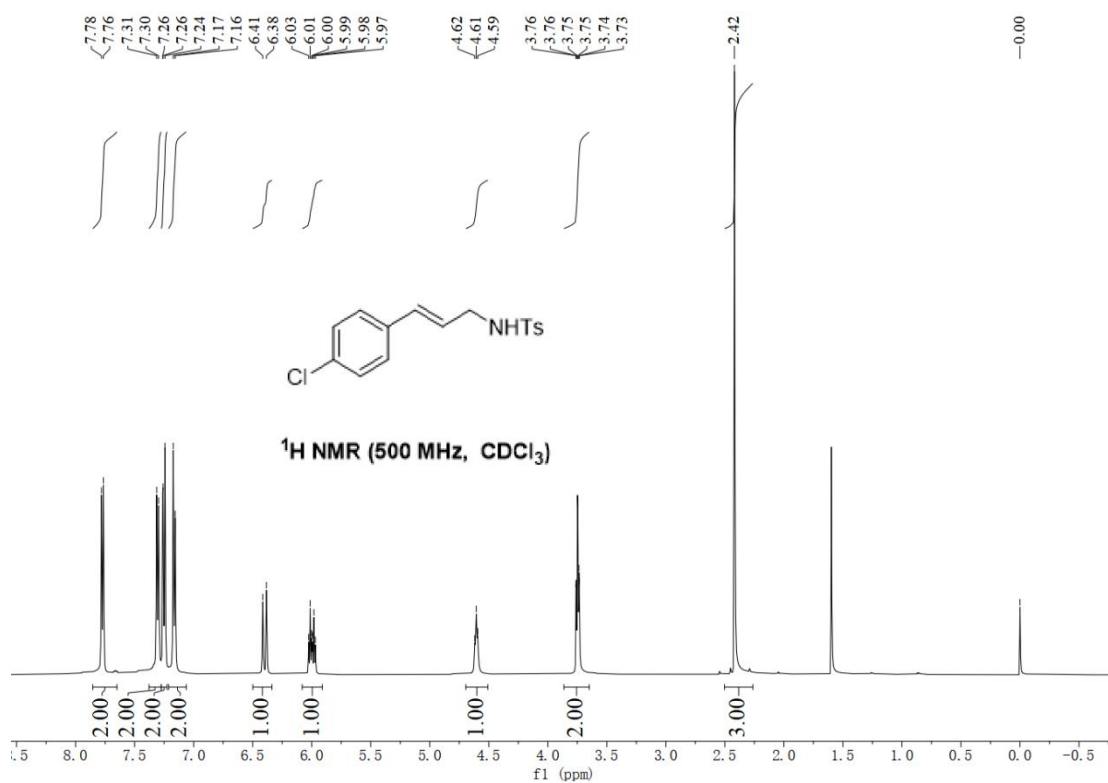


Figure 26 ¹H NMR spectrum of II-21g

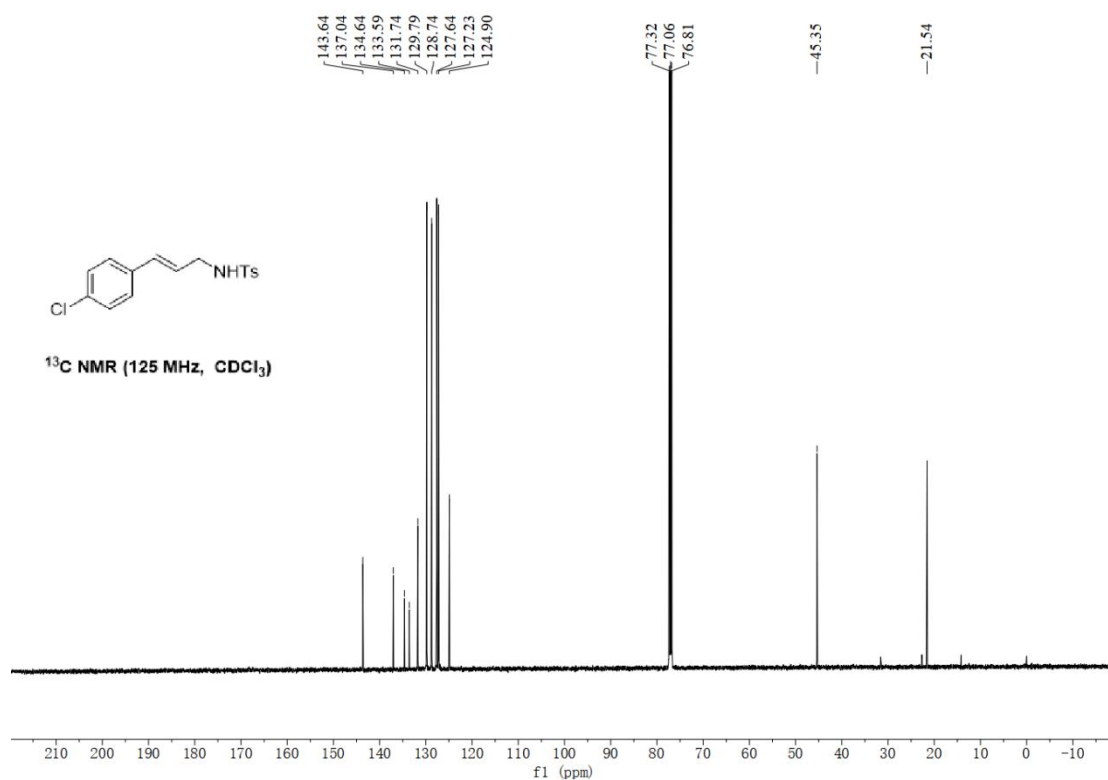


Figure 27 ^{13}C NMR spectrum of II-21g

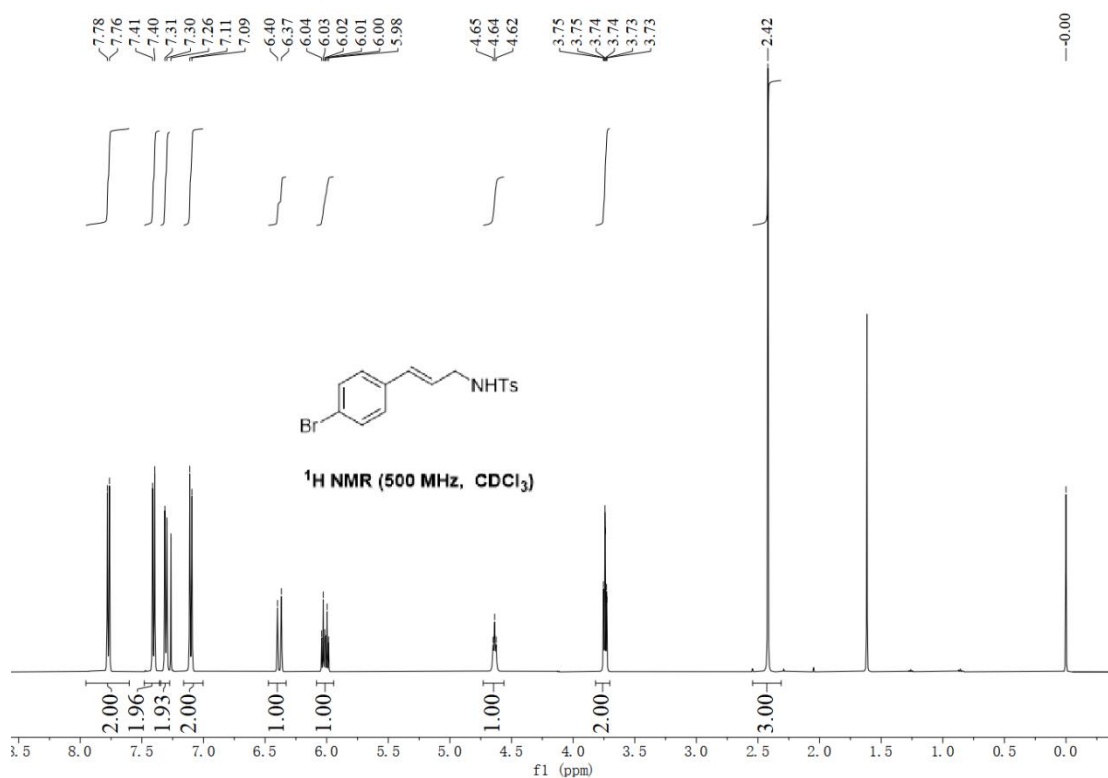


Figure 28 ^1H NMR spectrum of II-21h

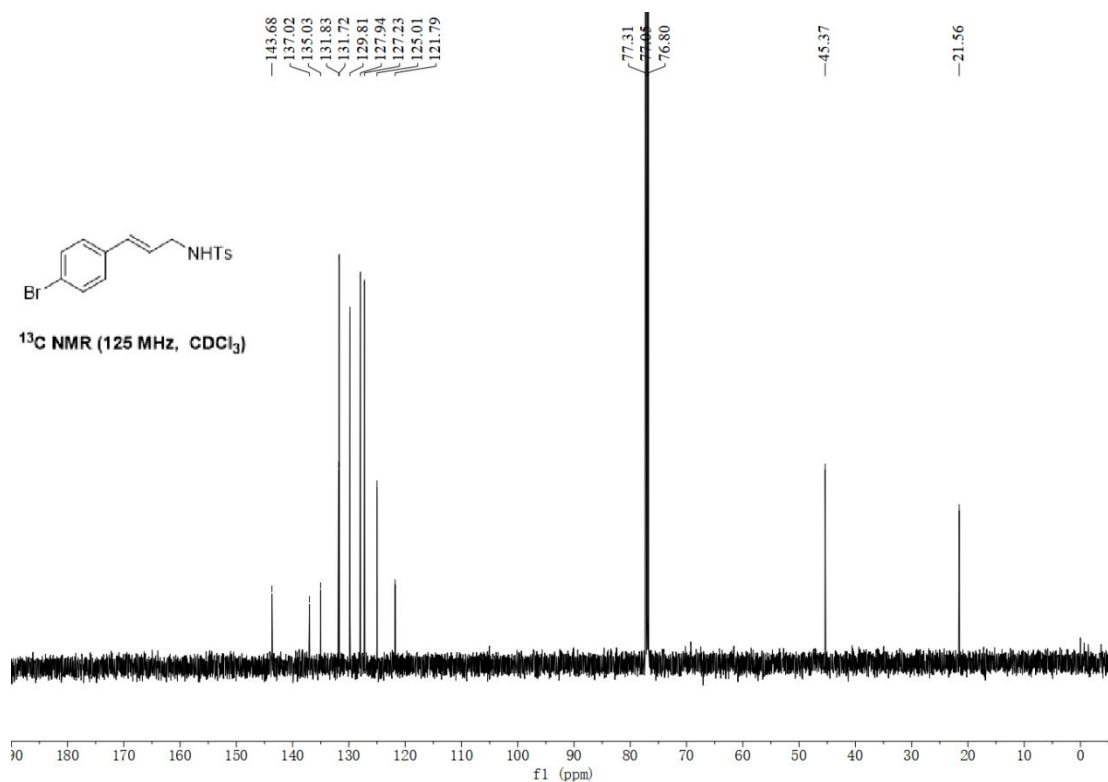


Figure 29 ¹³C NMR spectrum of II-21h

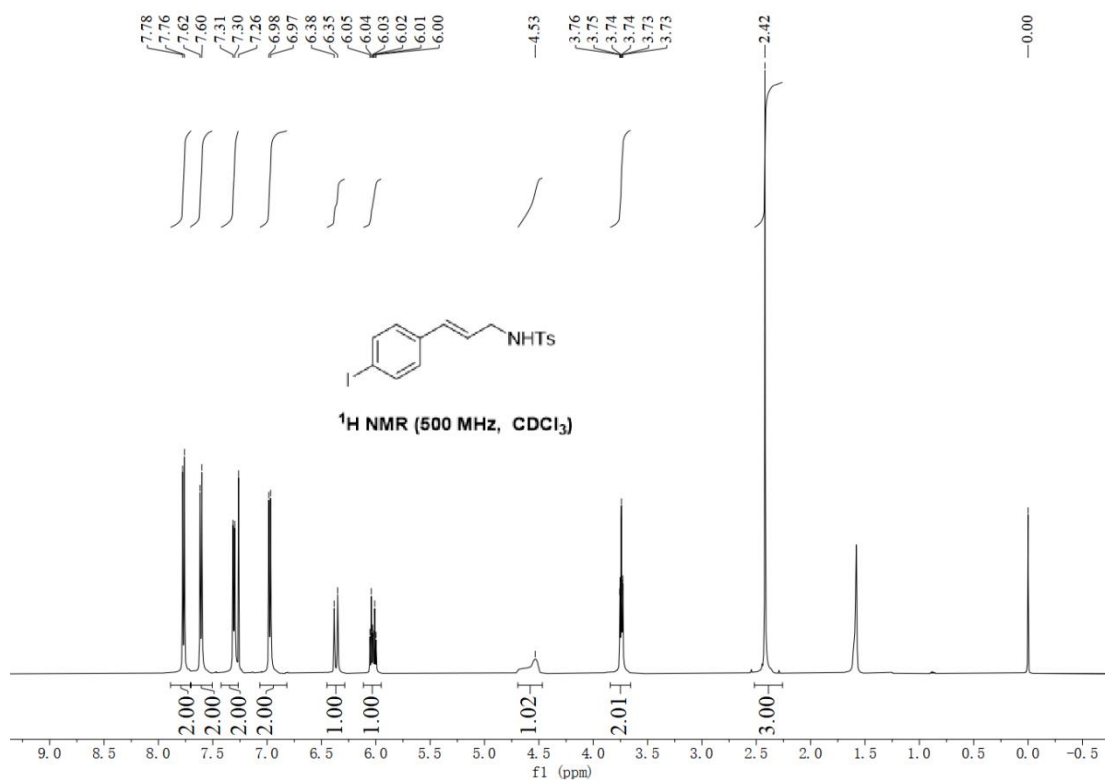


Figure 30 ¹H NMR spectrum of II-21i

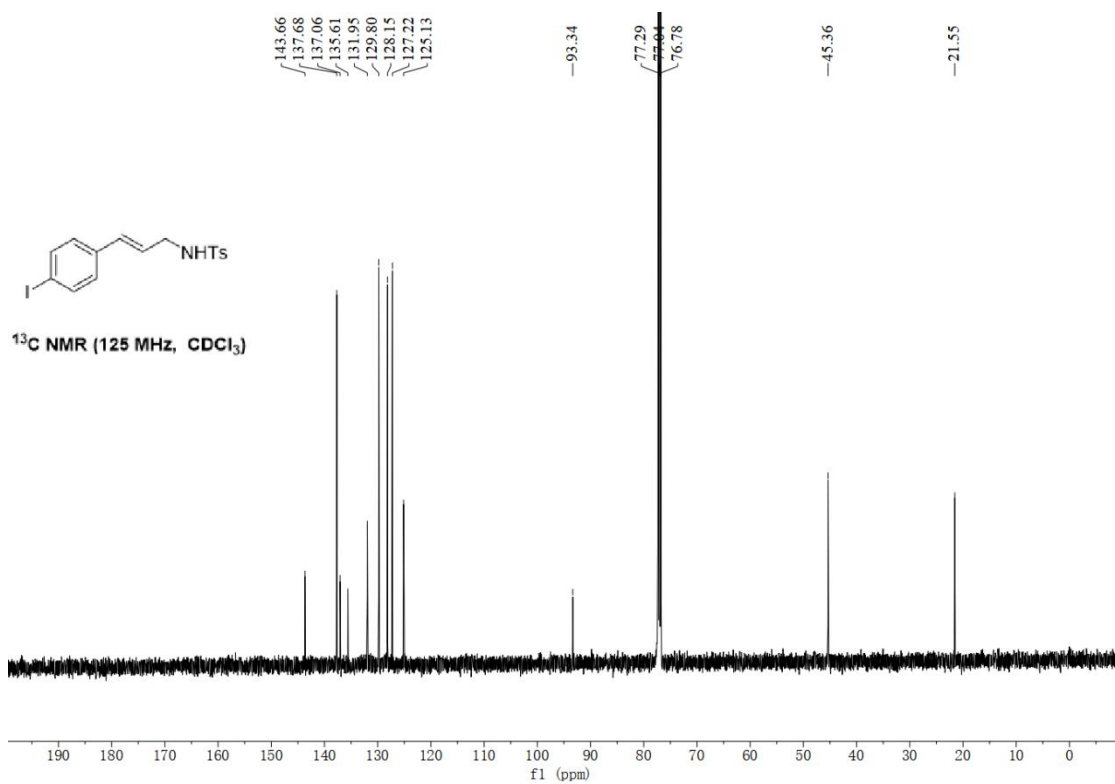


Figure 31 ^{13}C NMR spectrum of II-21i

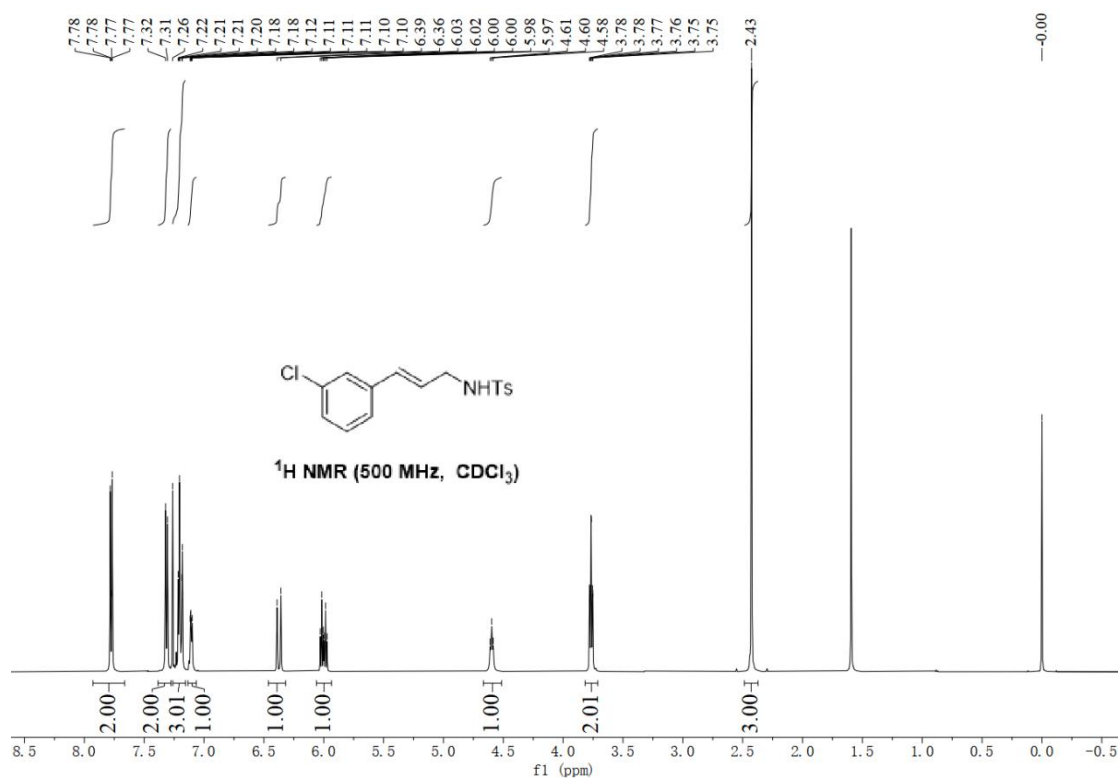


Figure 32 ^1H NMR spectrum of II-21j

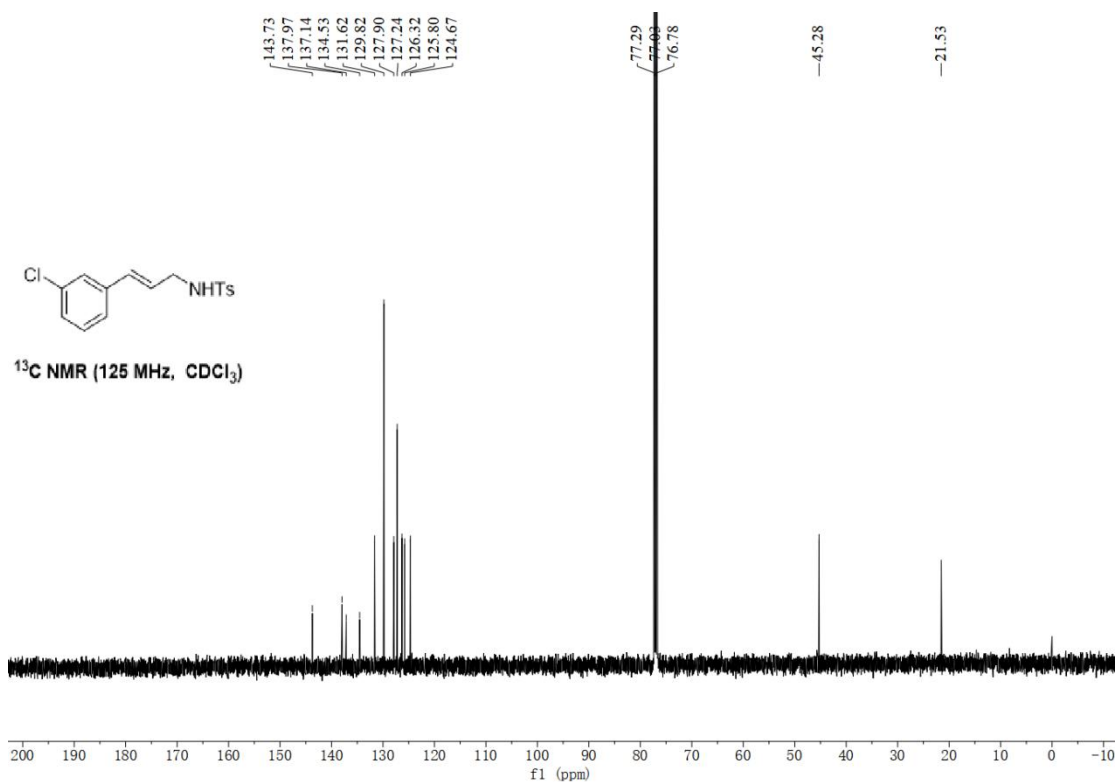


Figure 33 ^{13}C NMR spectrum of II-21j

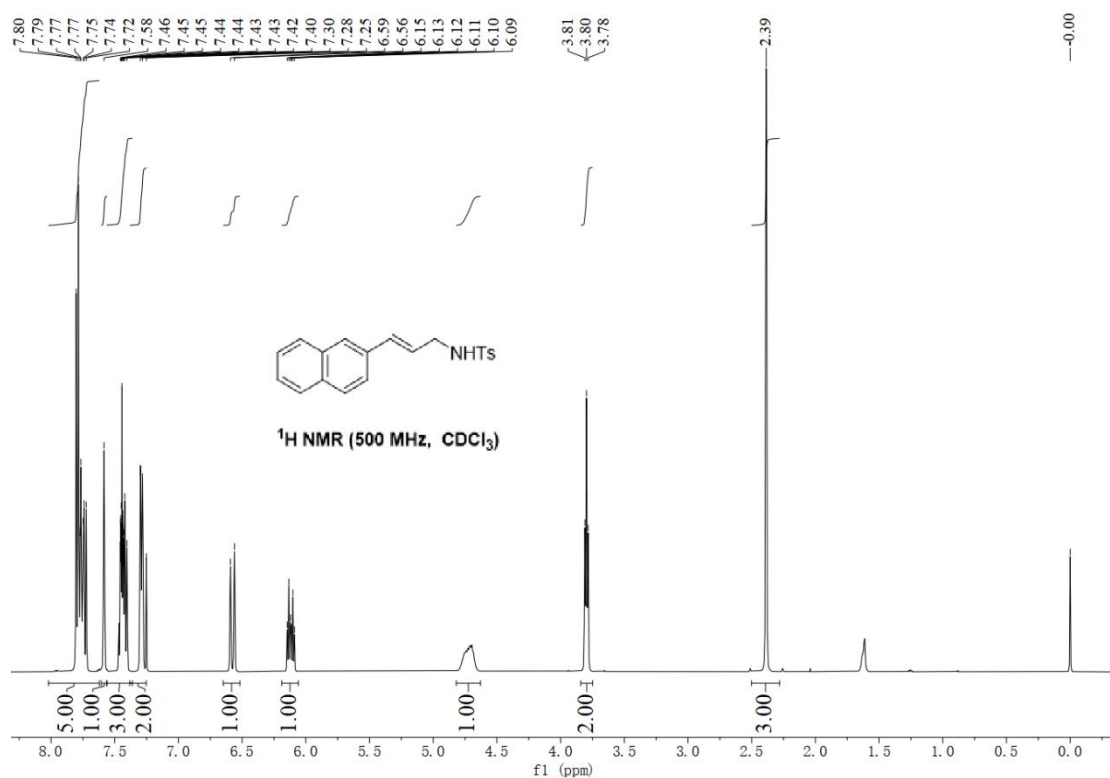


Figure 34 ^1H NMR spectrum of II-21l

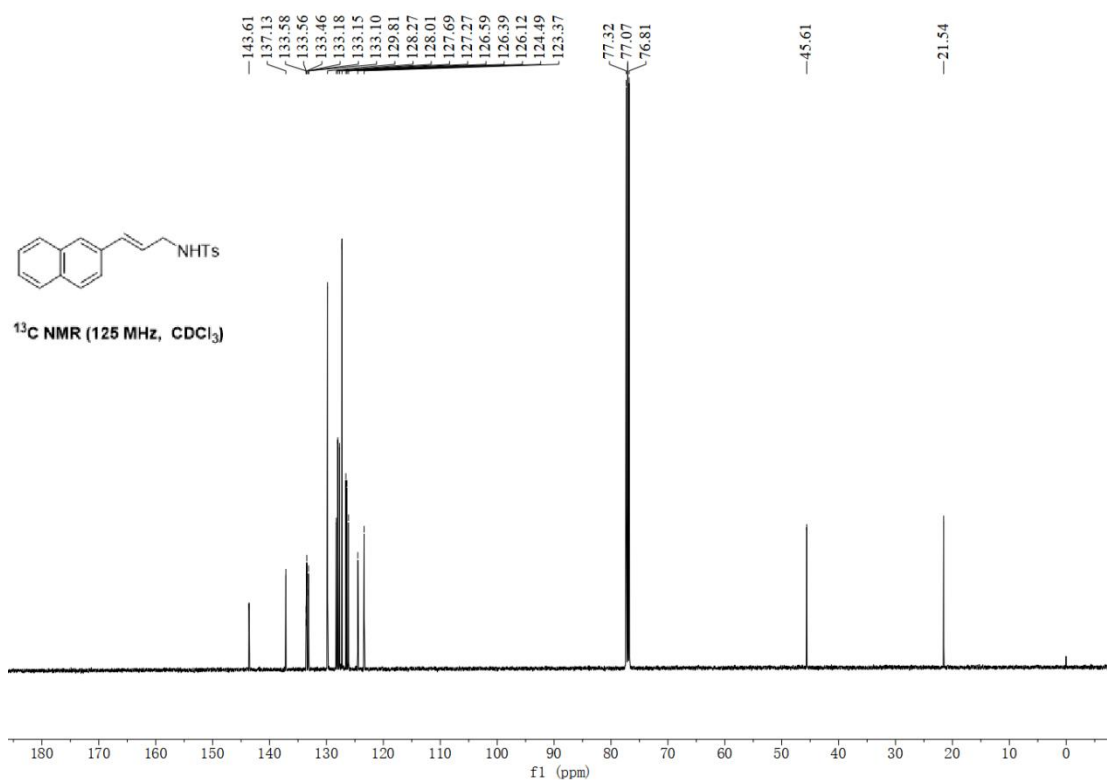


Figure 35 ^{13}C NMR spectrum of II-21l

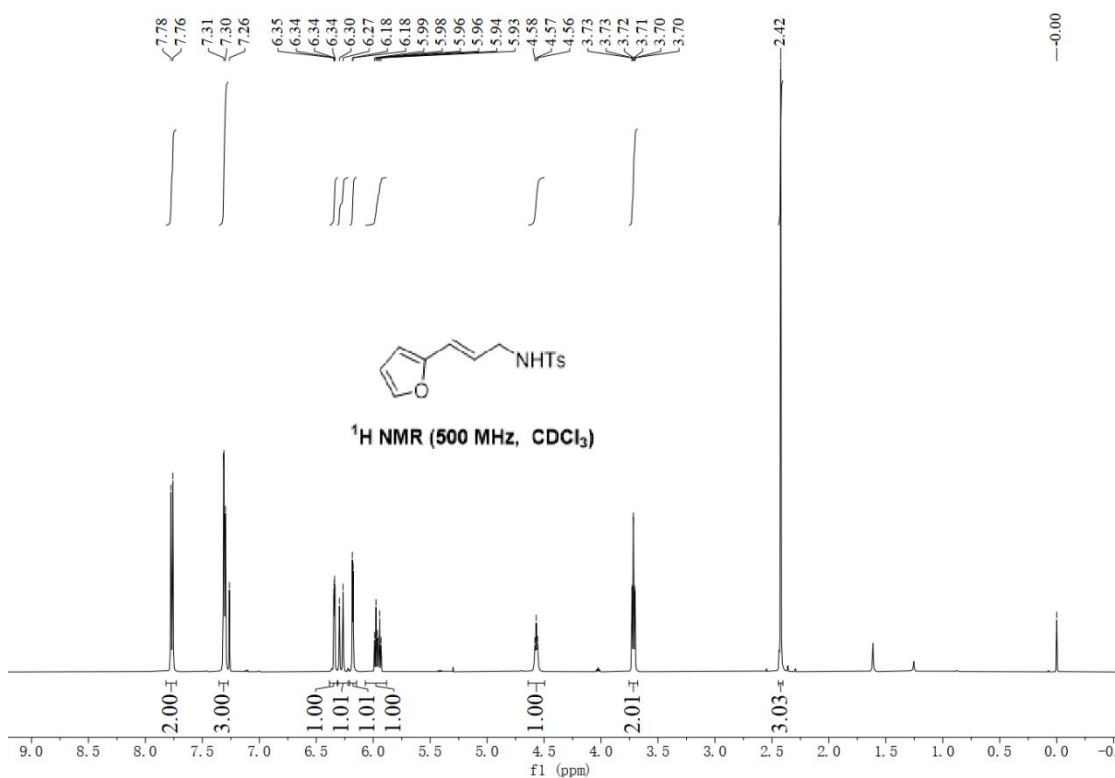


Figure 36 ^1H NMR spectrum of II-21m

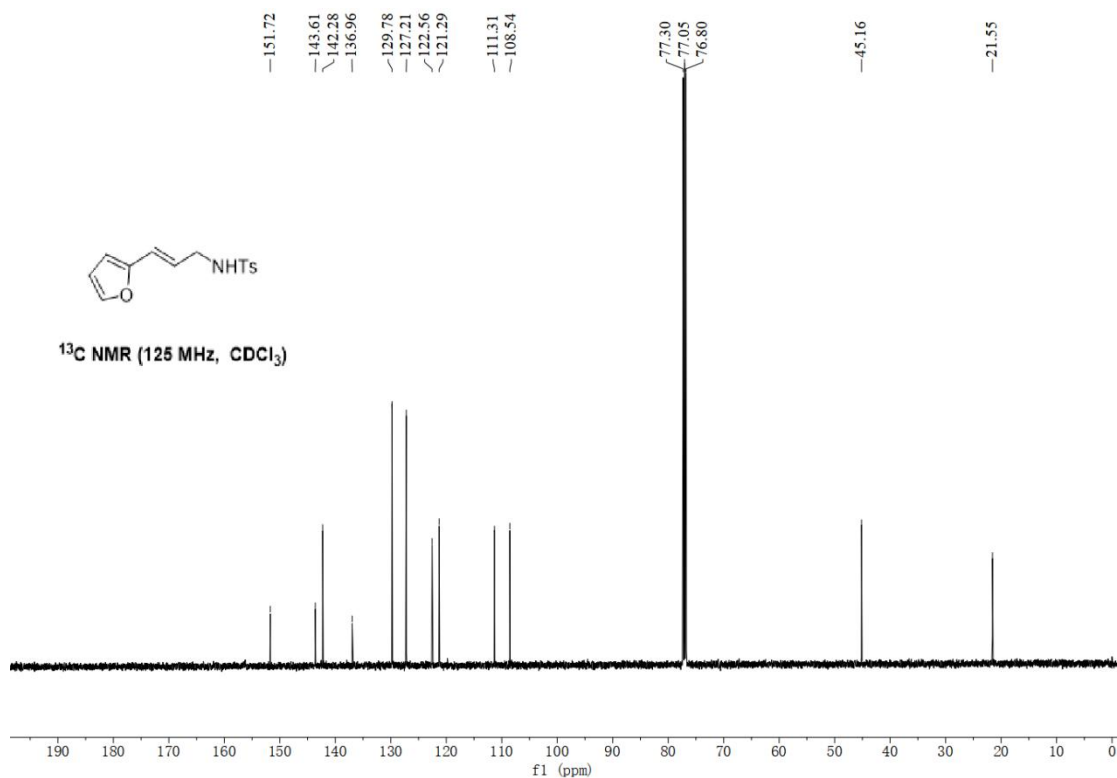


Figure 37 ^{13}C NMR spectrum of II-21m

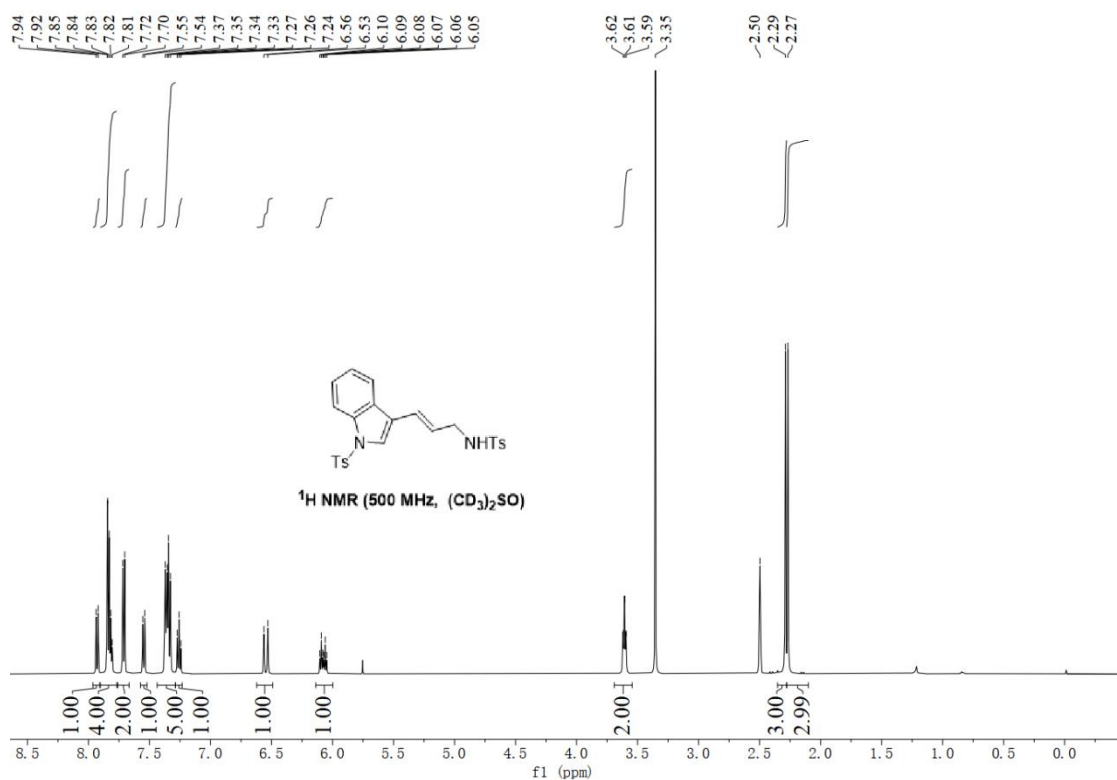


Figure 38 ^1H NMR spectrum of II-21n

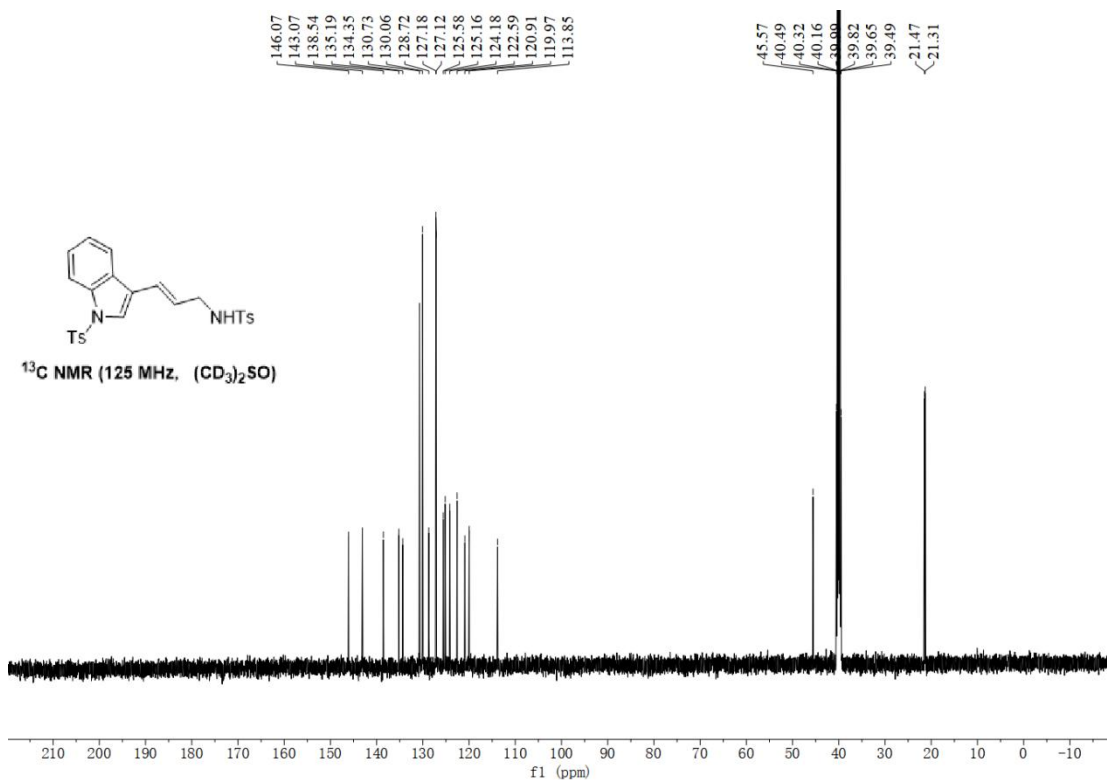


Figure 39 ¹³C NMR spectrum of II-21n

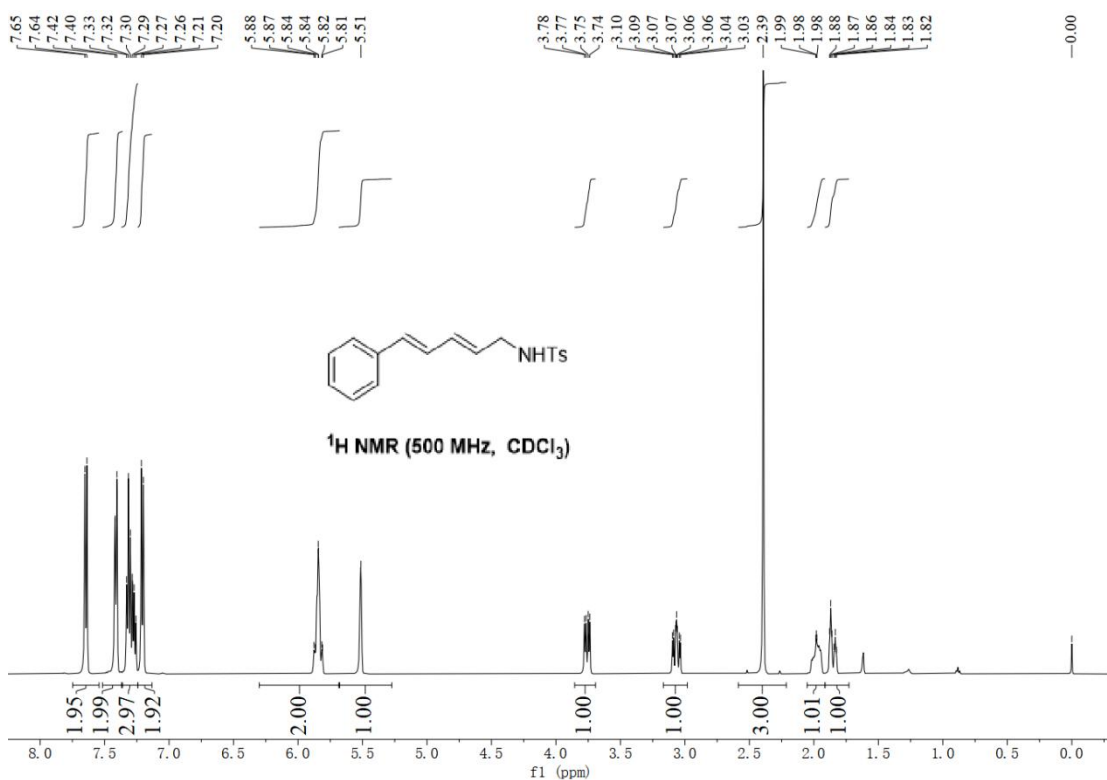


Figure 40 ¹H NMR spectrum of II-21o

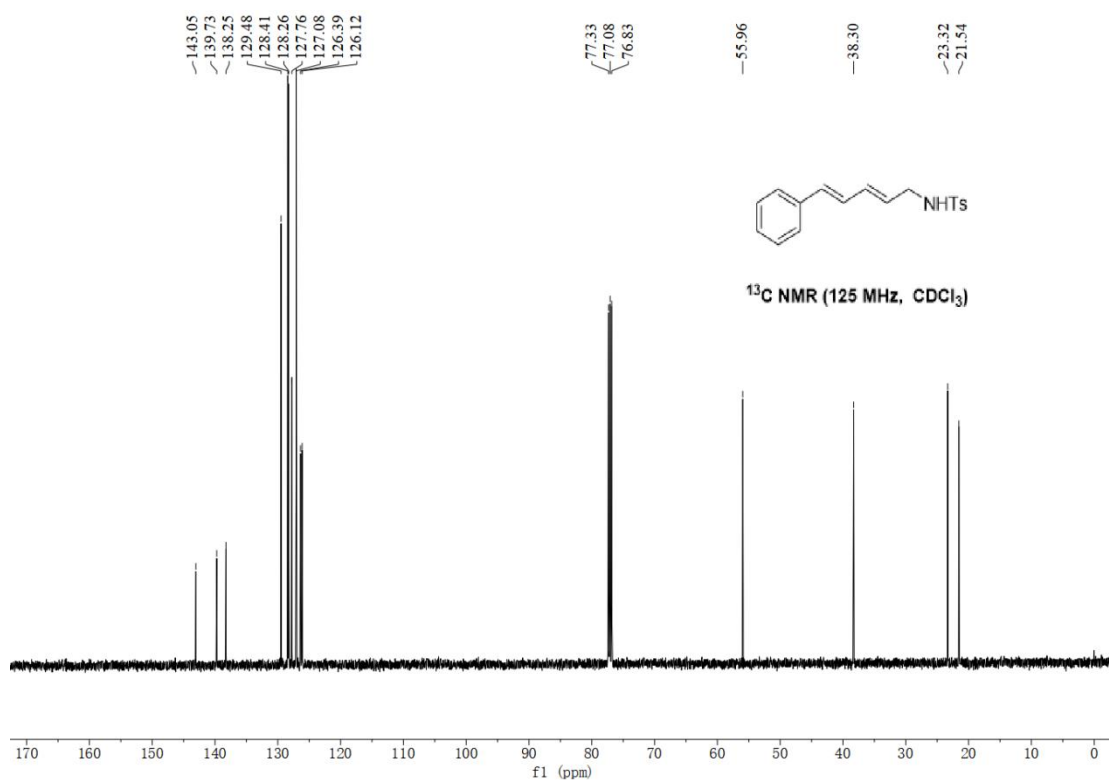


Figure 41 ¹³C NMR spectrum of II-21o

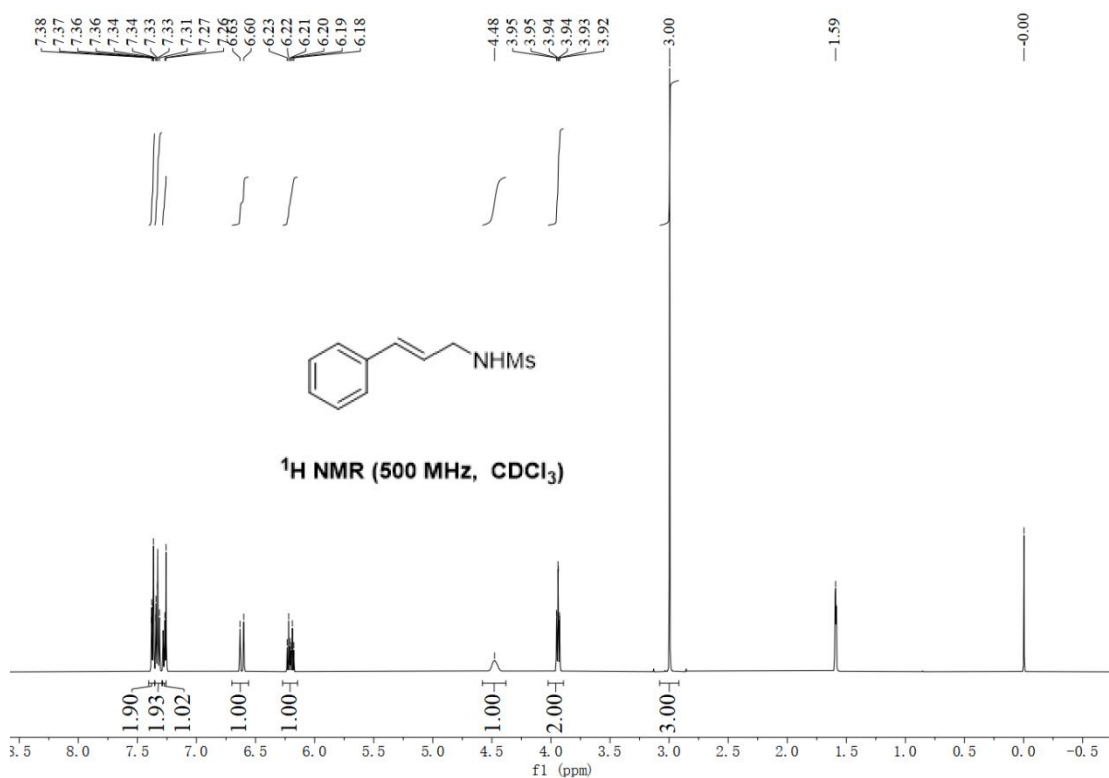


Figure 42 ¹H NMR spectrum of II-21p

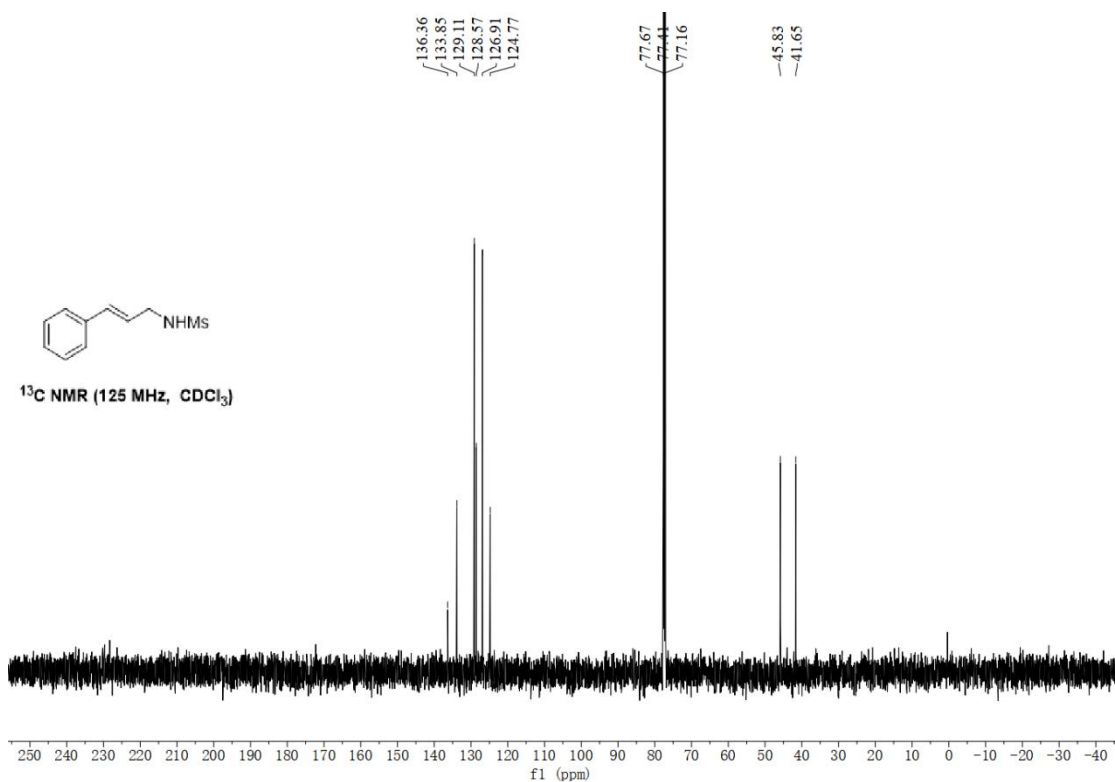


Figure 43 ^{13}C NMR spectrum of II-21p

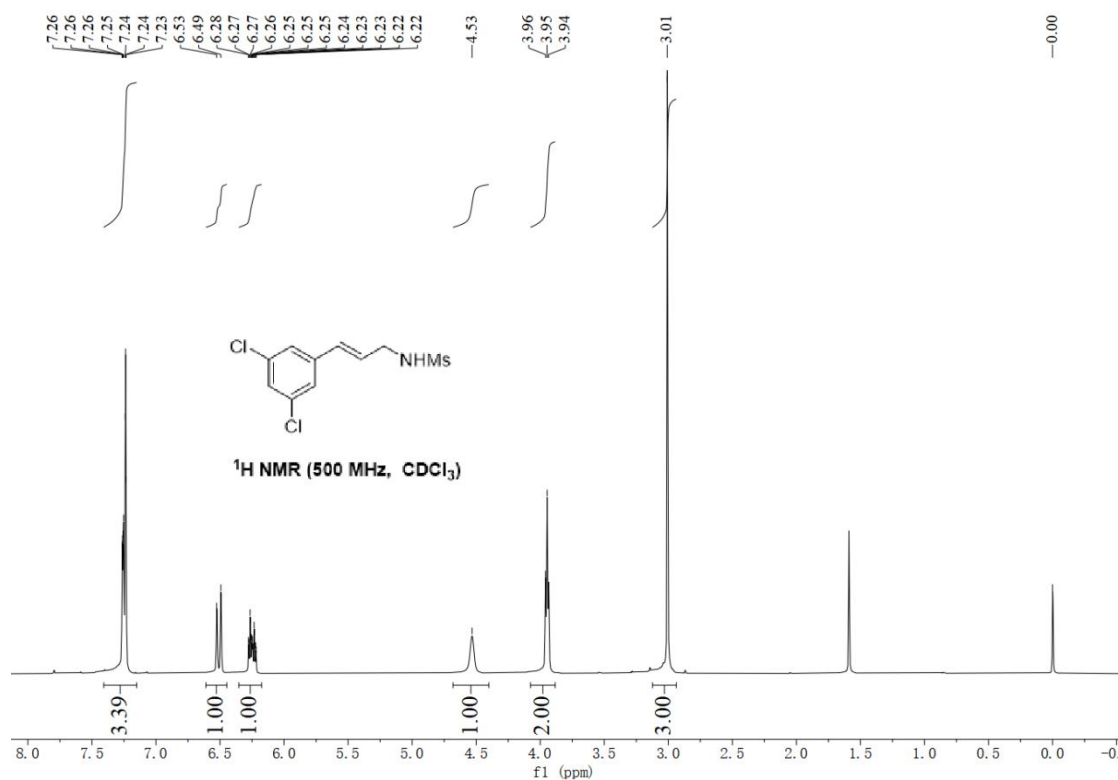


Figure 44 ^1H NMR spectrum of II-21q

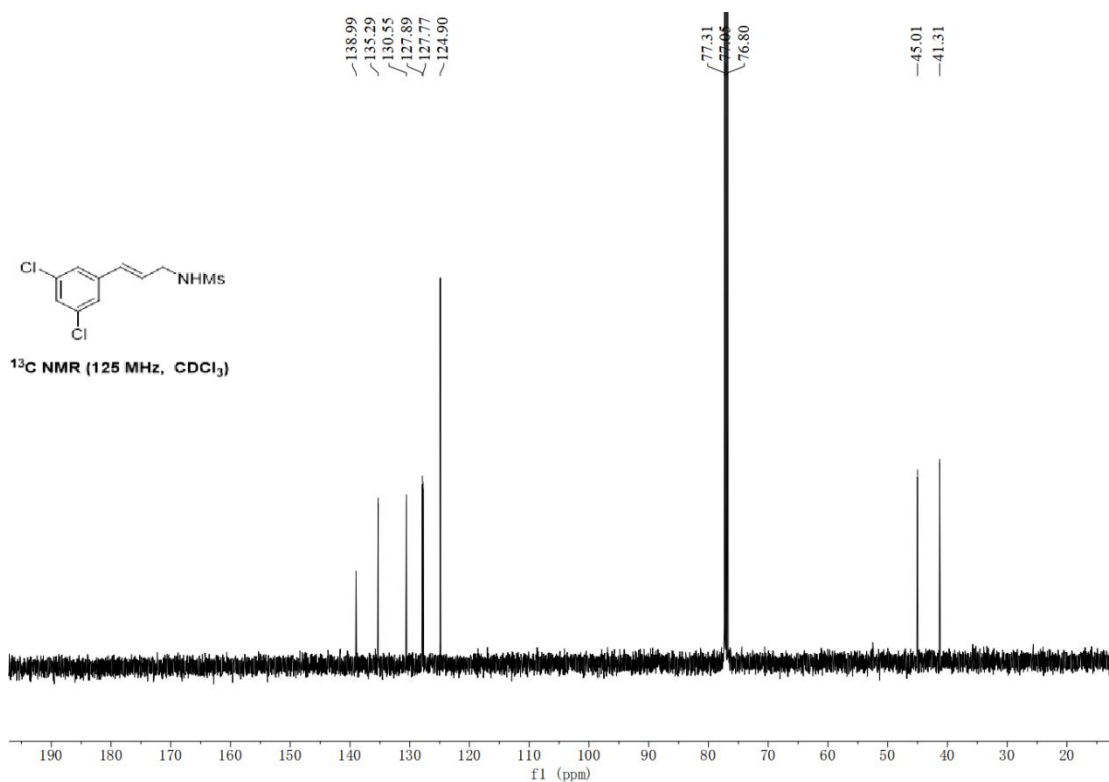


Figure 45 ^{13}C NMR spectrum of II-21q

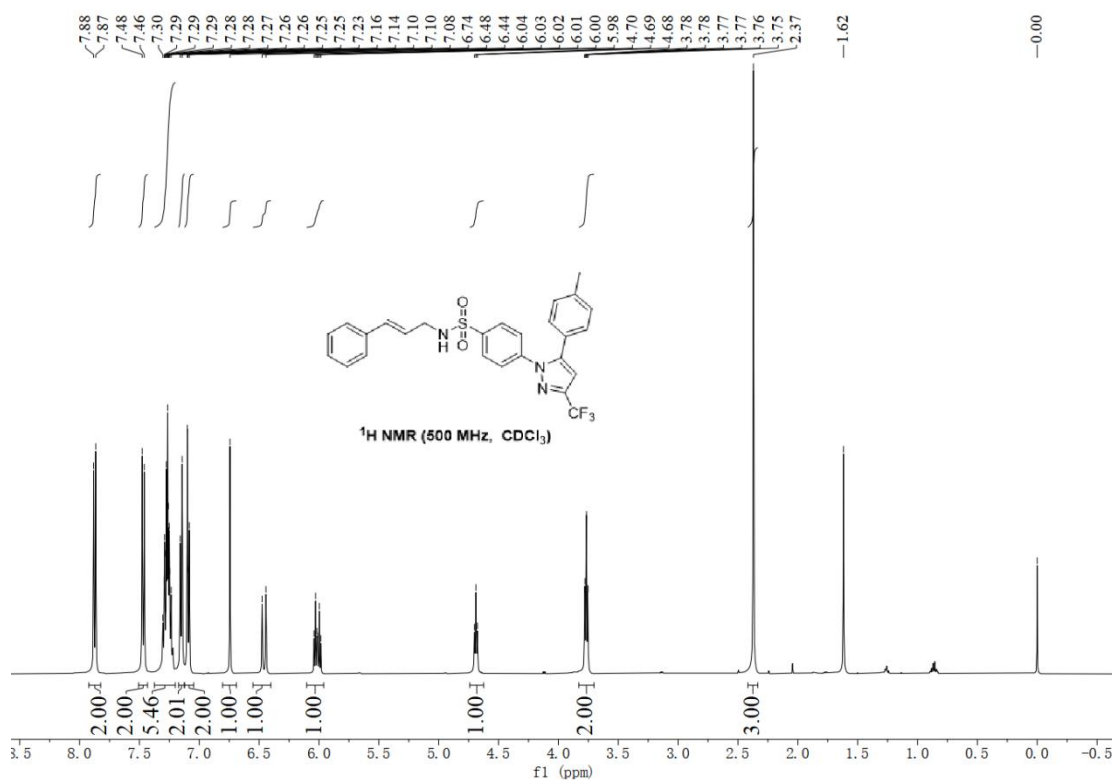


Figure 46 ^1H NMR spectrum of II-21r

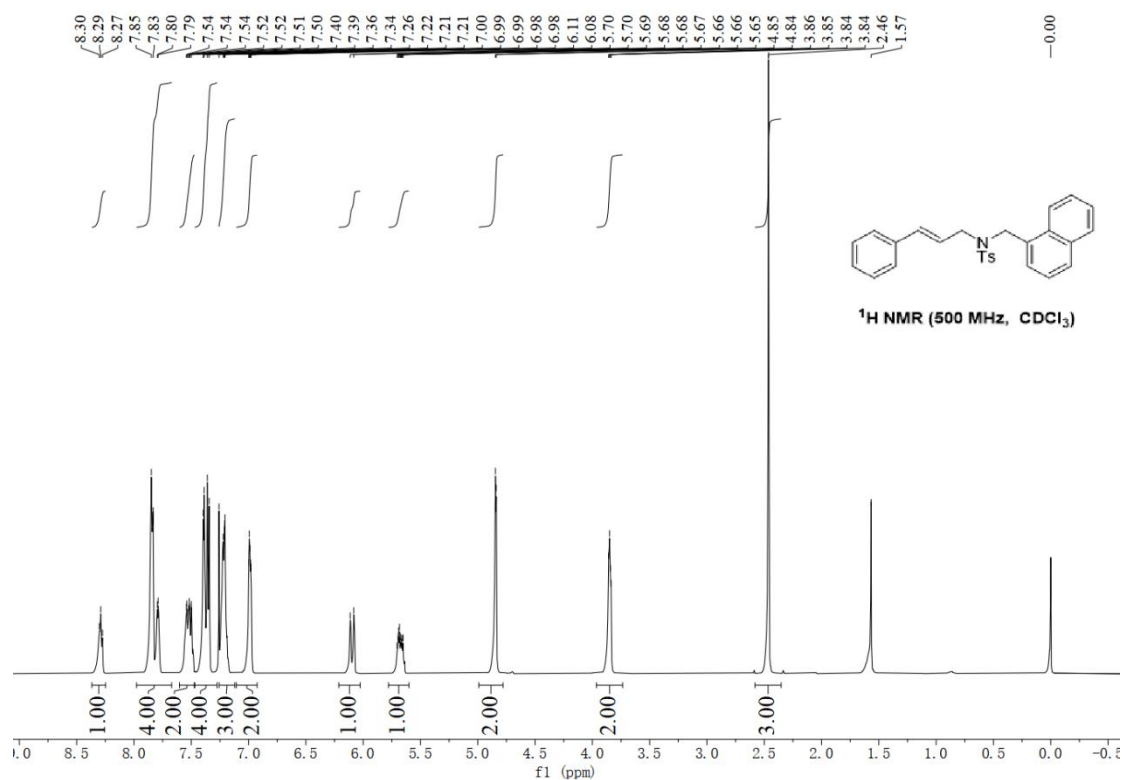


Figure 49 ¹H NMR spectrum of II-25

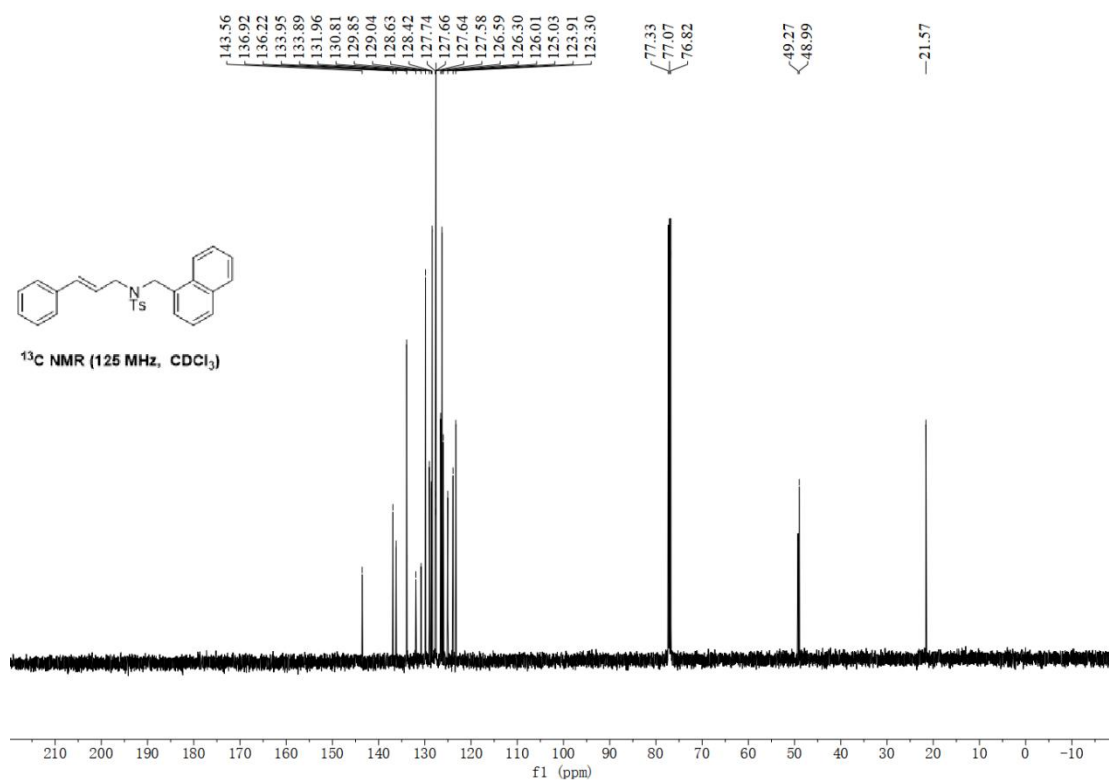


Figure 50 ¹³C NMR spectrum of II-25

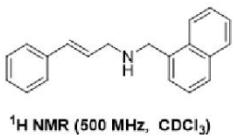


Figure 51 ^1H NMR spectrum of II-26

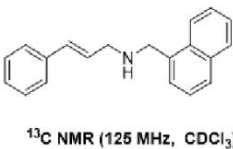


Figure 52 ^{13}C NMR spectrum of II-26

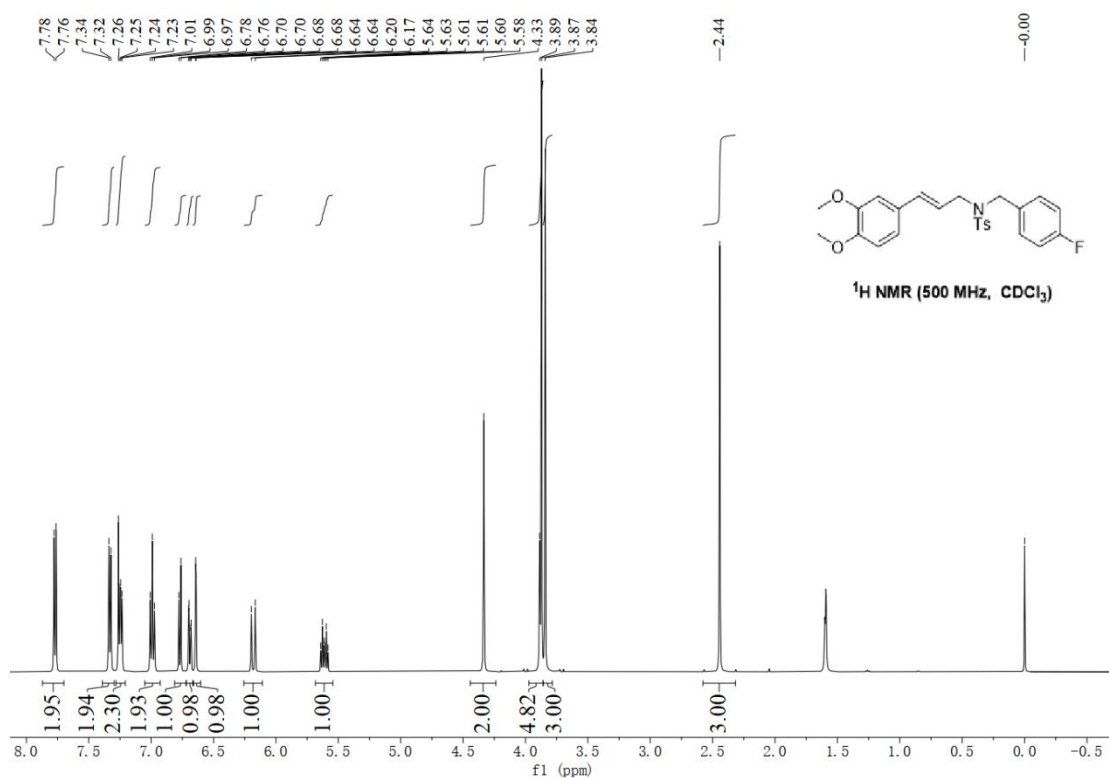


Figure 53 ¹H NMR spectrum of II-27

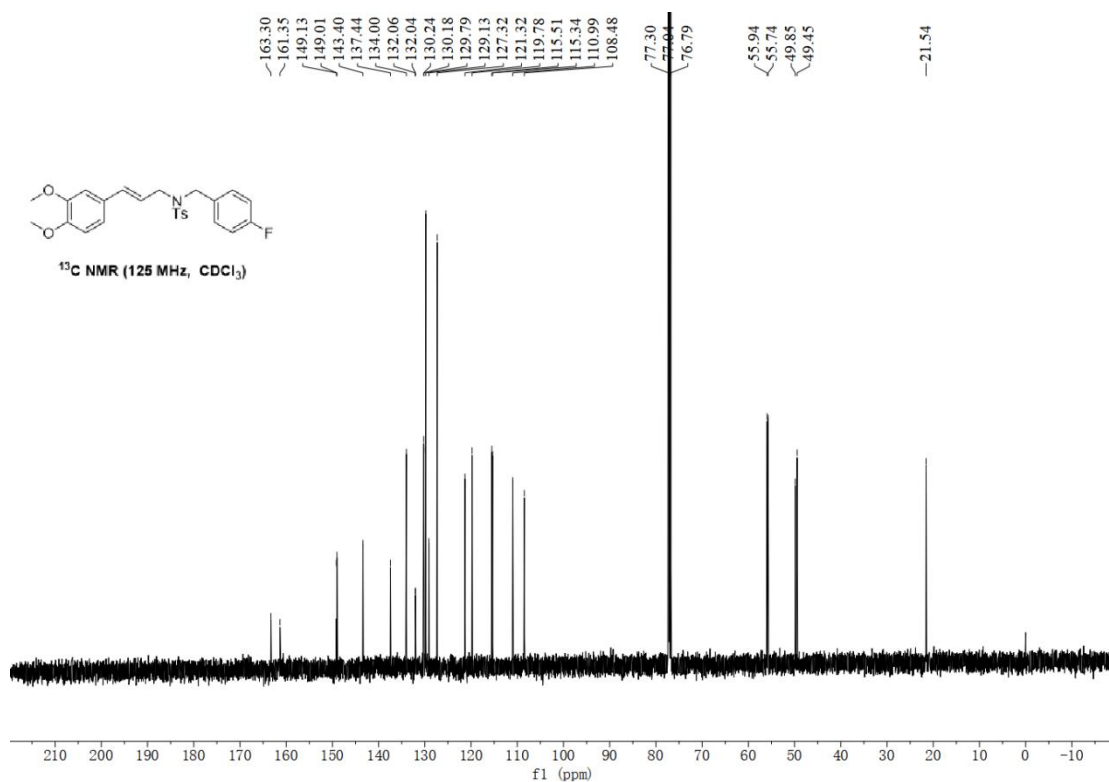


Figure 54 ¹³C NMR spectrum of II-27

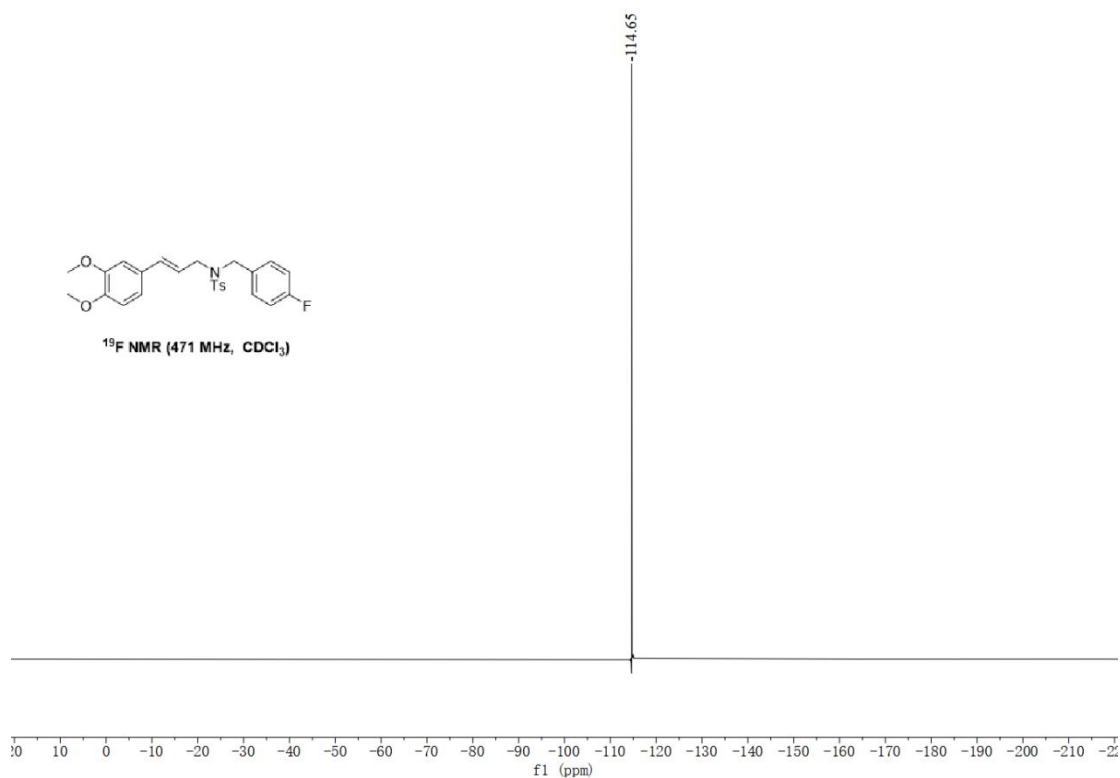


Figure 55 ^{19}F NMR spectrum of II-27

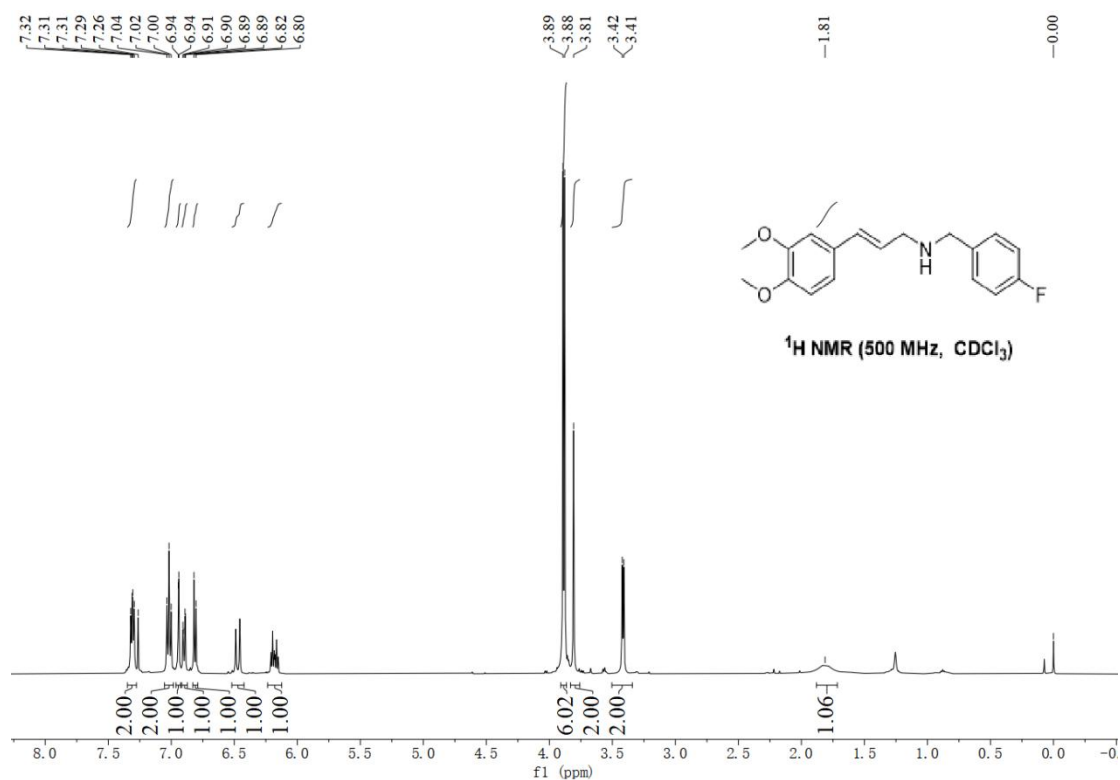


Figure 56 ^1H NMR spectrum of II-28

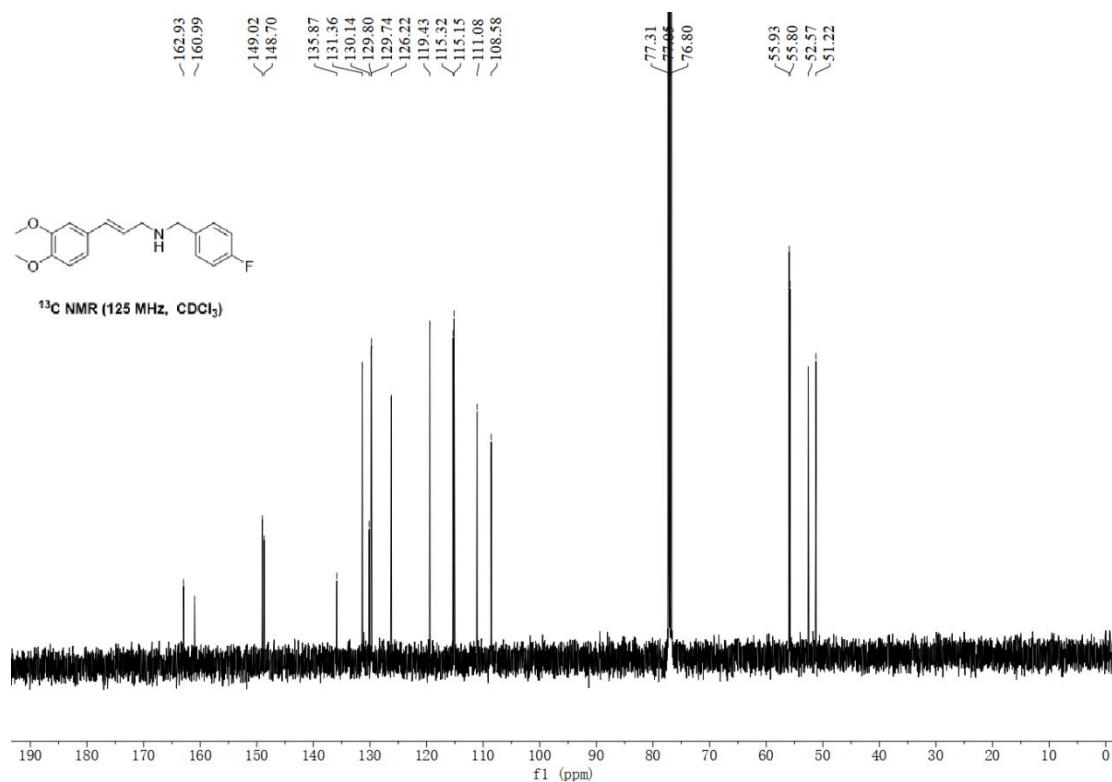


Figure 57 ¹³C NMR spectrum of II-28

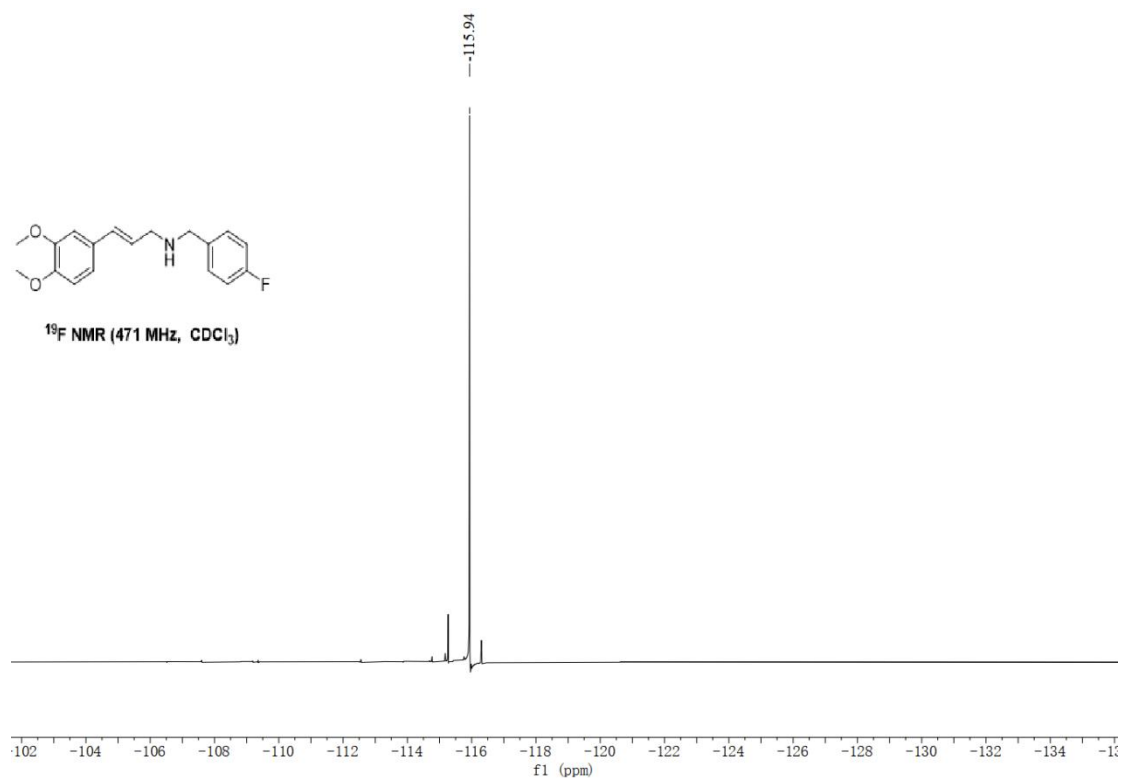


Figure 58 ¹⁹F NMR spectrum of II-28

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz)

Chemical structure of the compound is shown above the spectrum.

Peak list (ppm): 152.10, 142.60, 138.49, 128.51, 128.16, 127.88, 127.79, 127.06, 114.91, 114.37, 77.32, 77.07, 76.81, 76.49, 75.90, 71.87, 57.51, 55.85, 47.10, 41.77.

190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0

f1 (ppm)

108

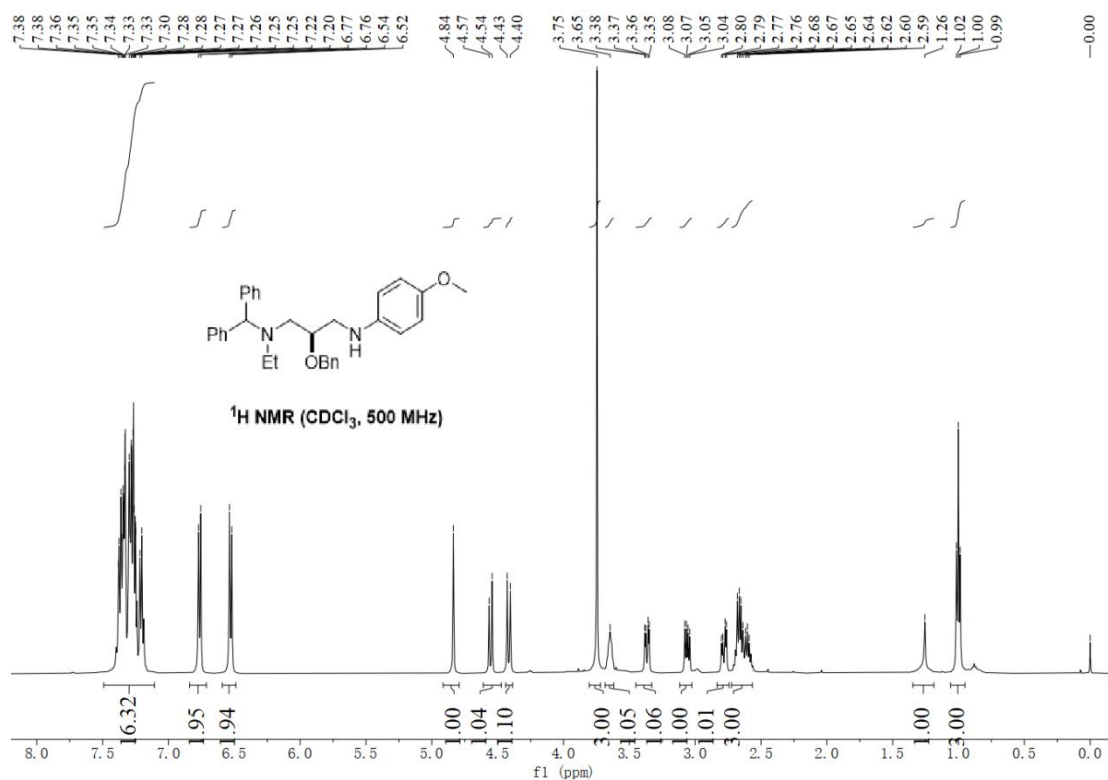


Figure 61 ¹H NMR spectrum of III-20ab

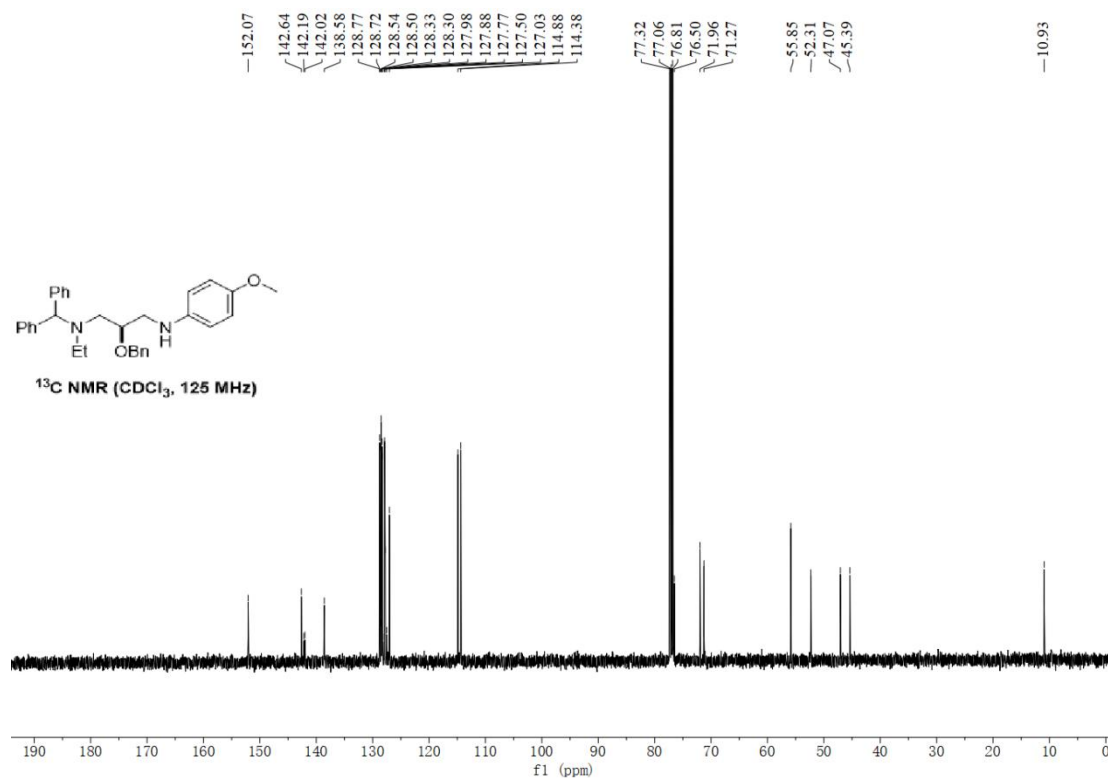


Figure 62 ¹³C NMR spectrum of III-20ab

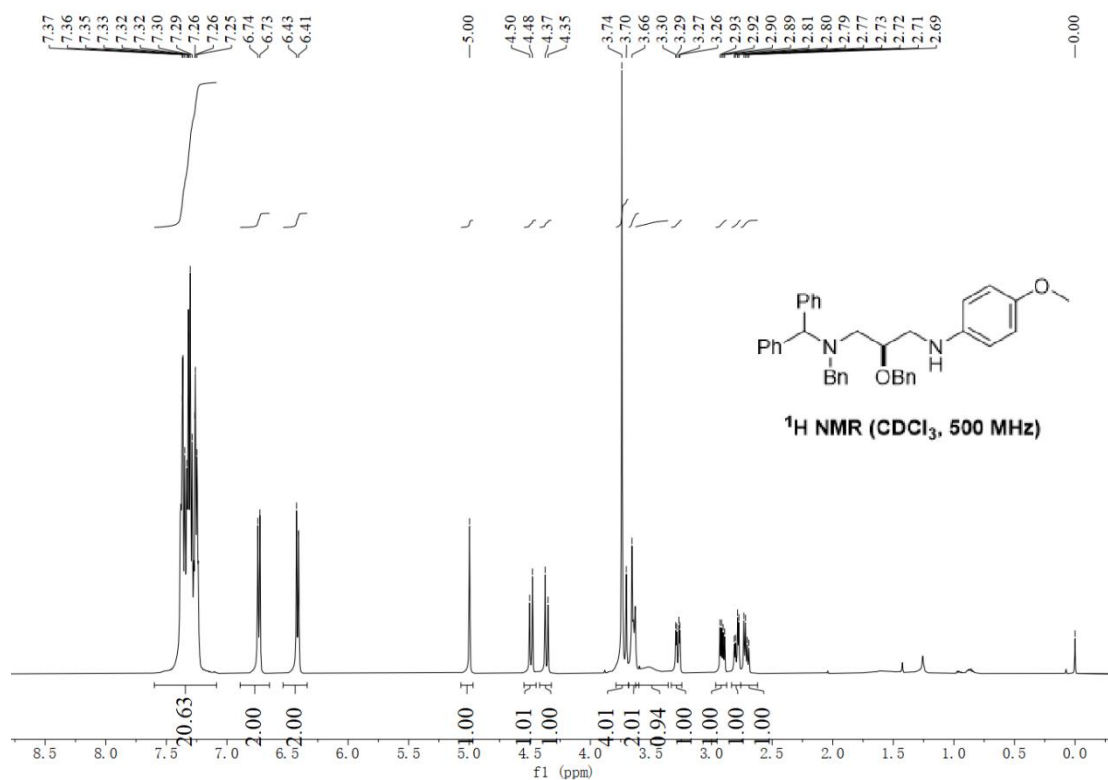


Figure 63 ¹H NMR spectrum of III-20ac

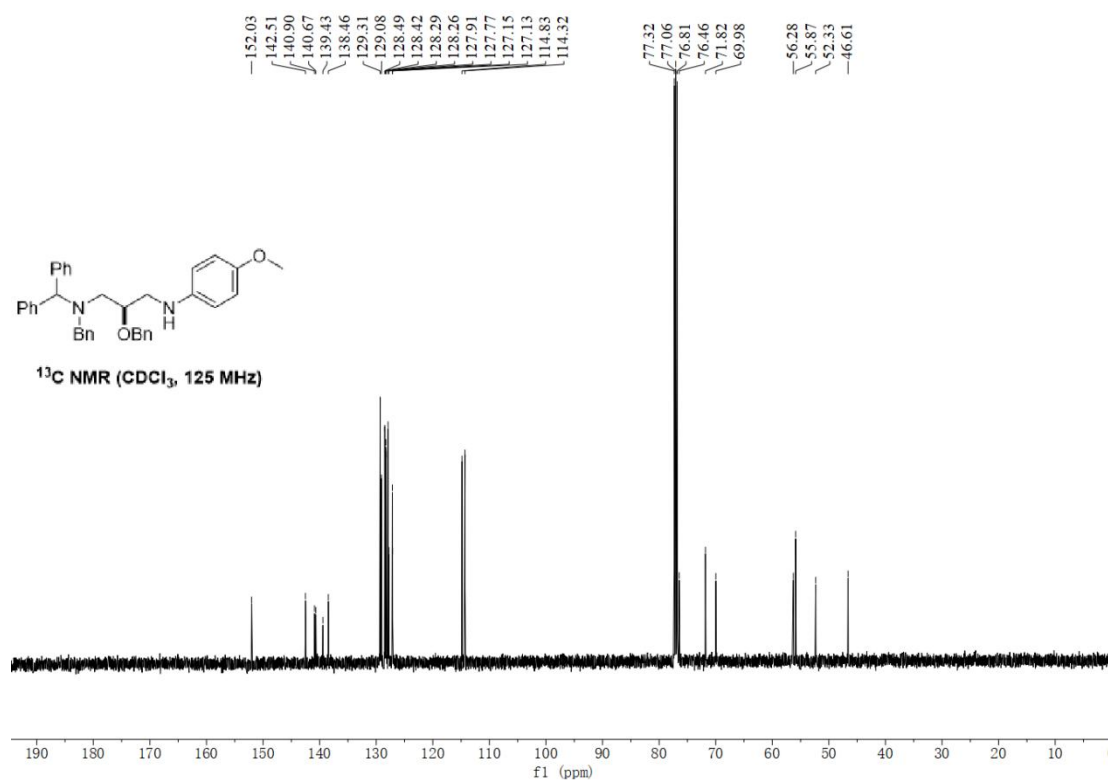


Figure 64 ¹³C NMR spectrum of III-20ac

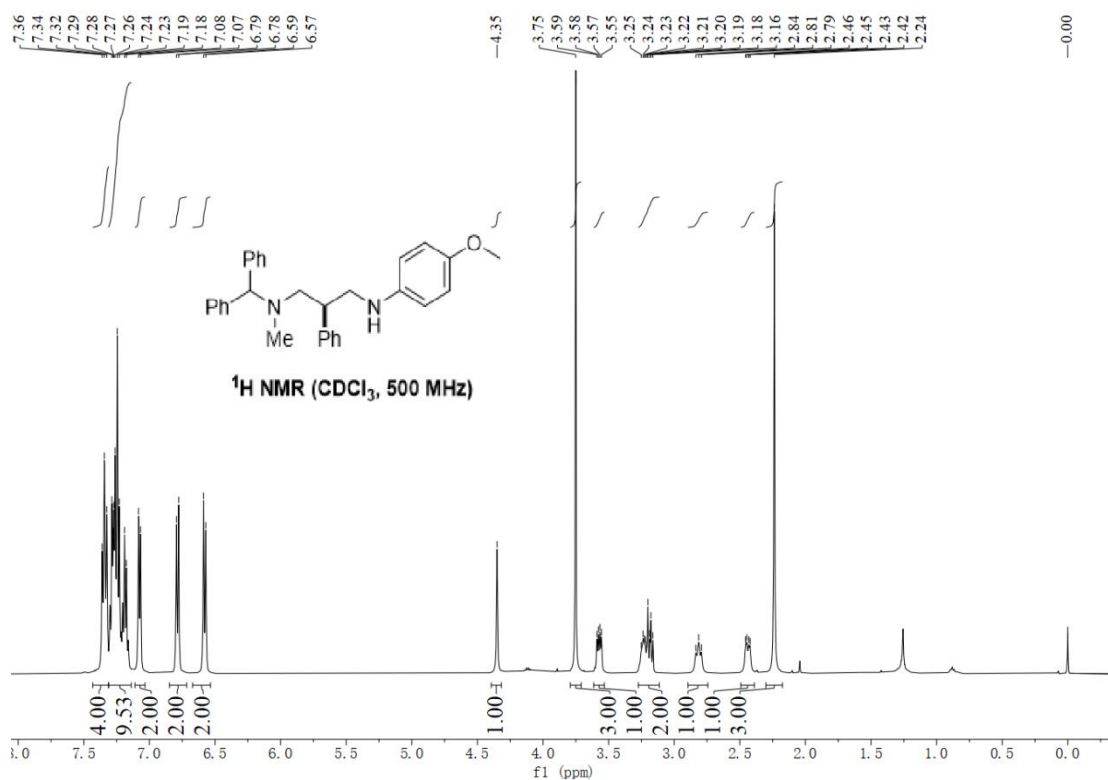


Figure 65 ¹H NMR spectrum of III-20ad

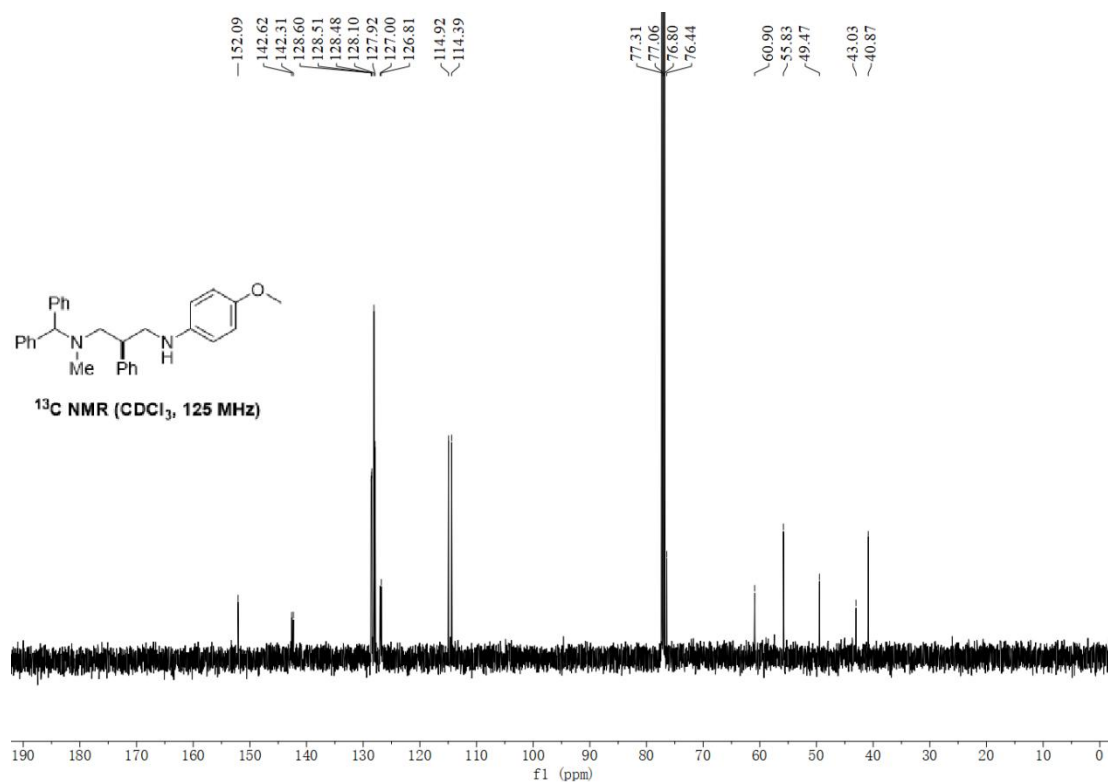


Figure 66 ¹³C NMR spectrum of III-20ad

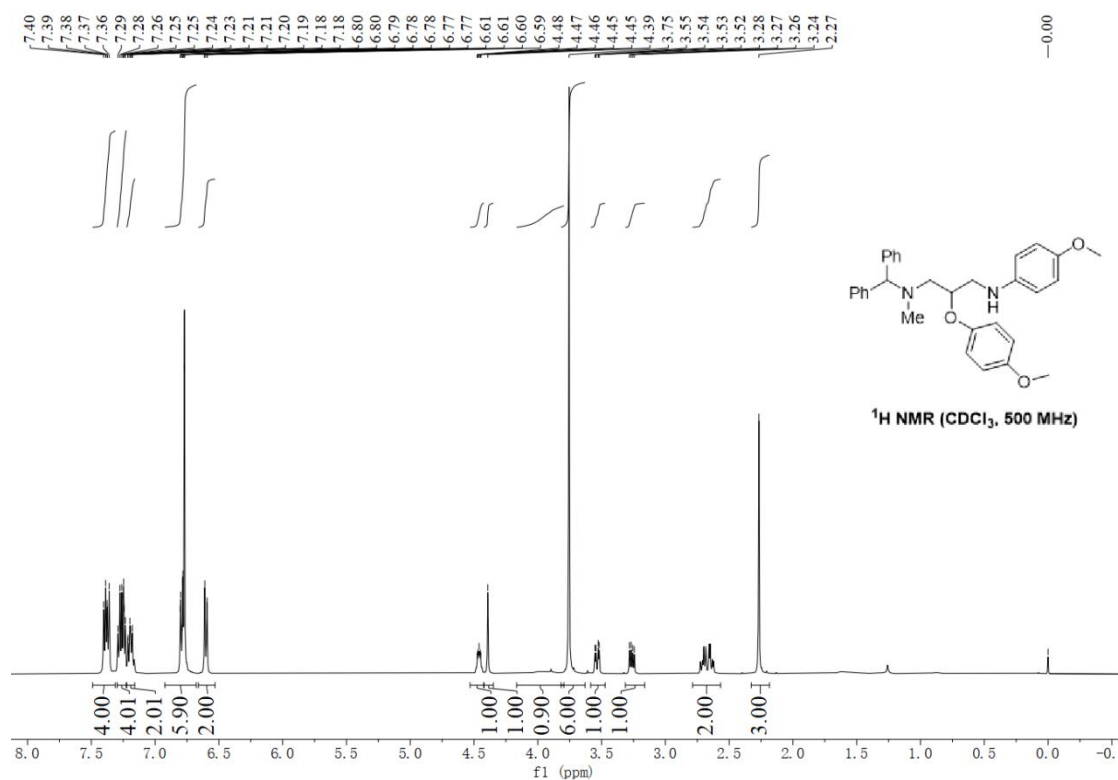


Figure 67 ¹H NMR spectrum of III-20ae

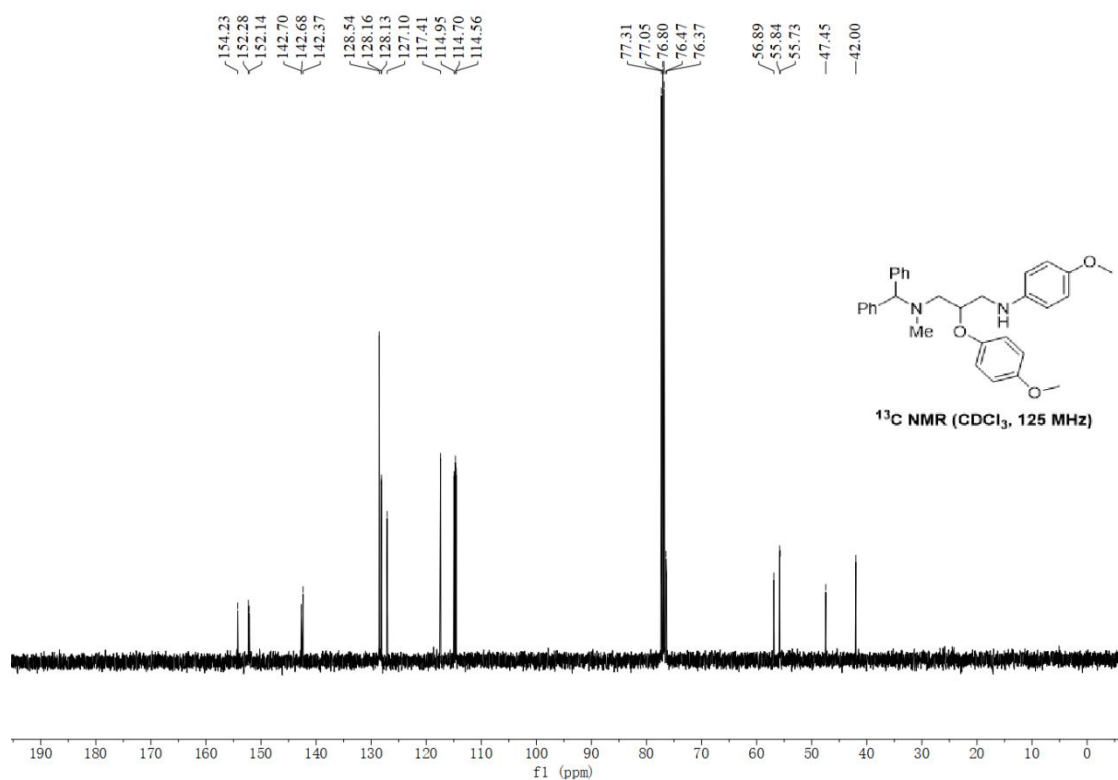


Figure 68 ¹³C NMR spectrum of III-20ae

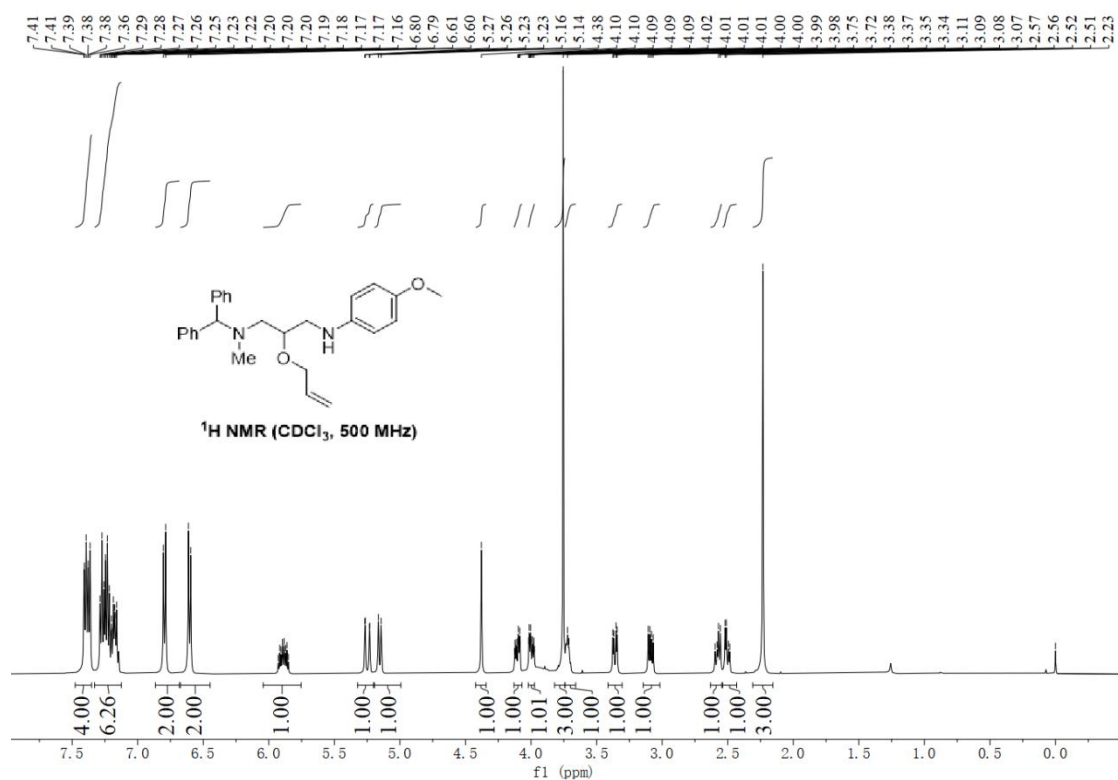


Figure 69 ¹H NMR spectrum of III-20af

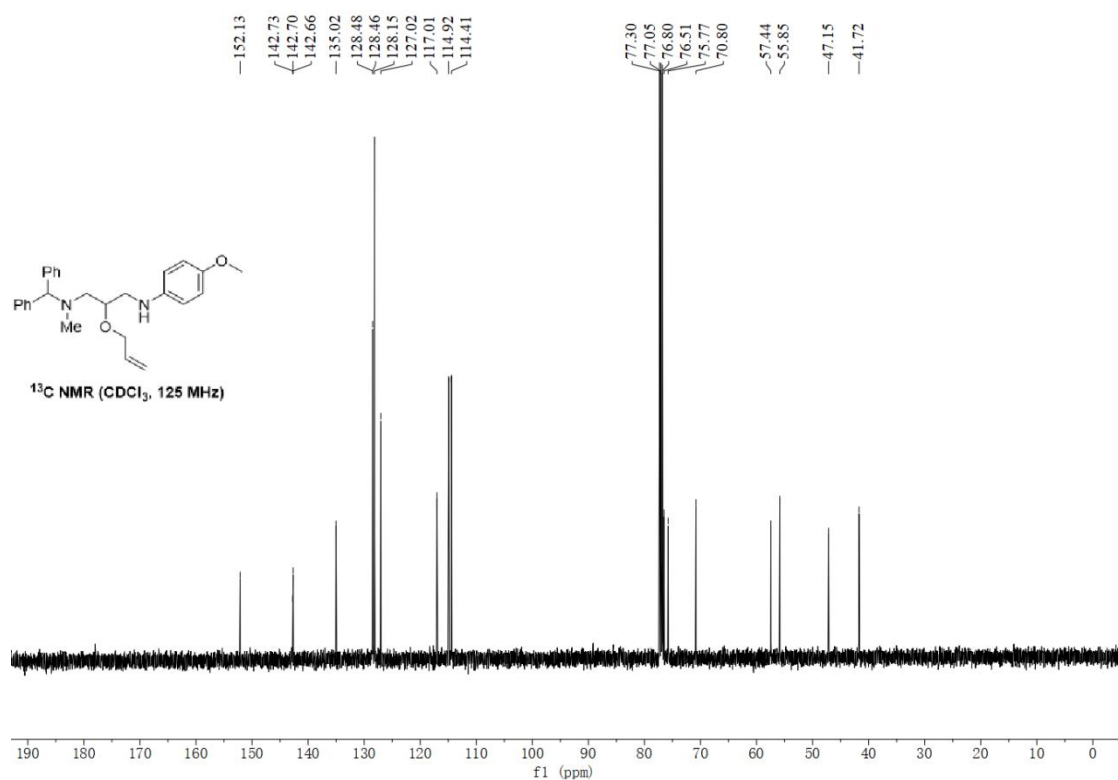


Figure 70 ¹³C NMR spectrum of III-20af

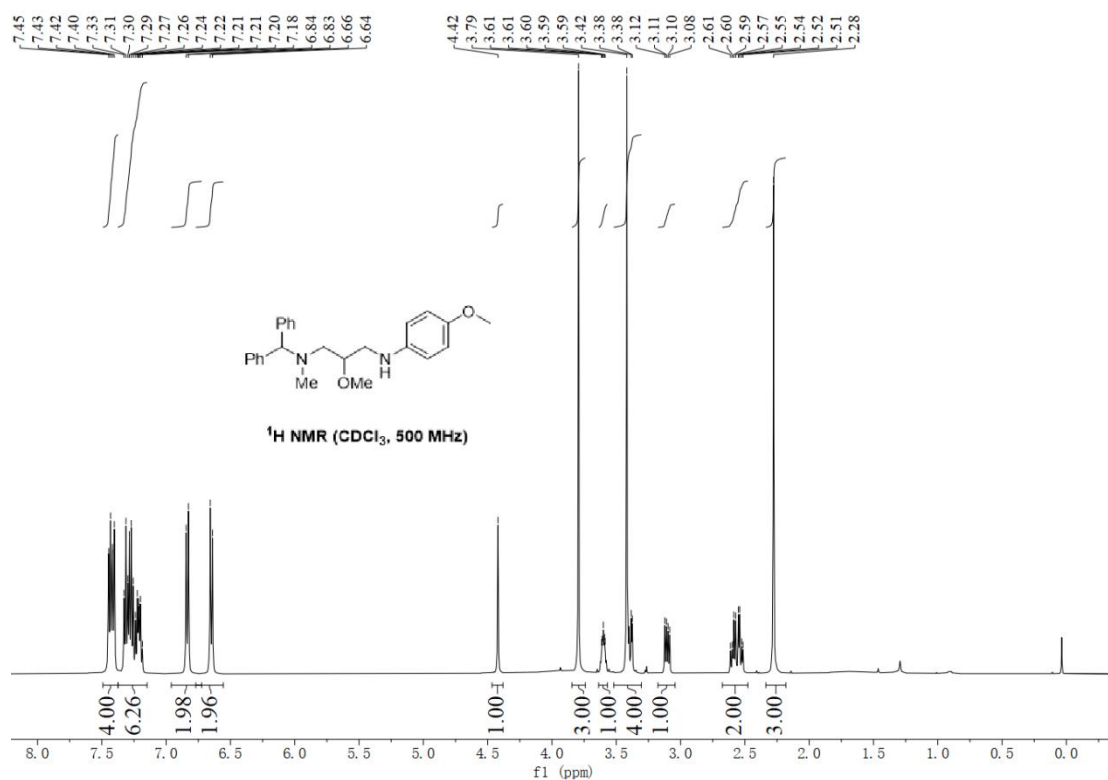


Figure 71 ¹H NMR spectrum of III-20ag

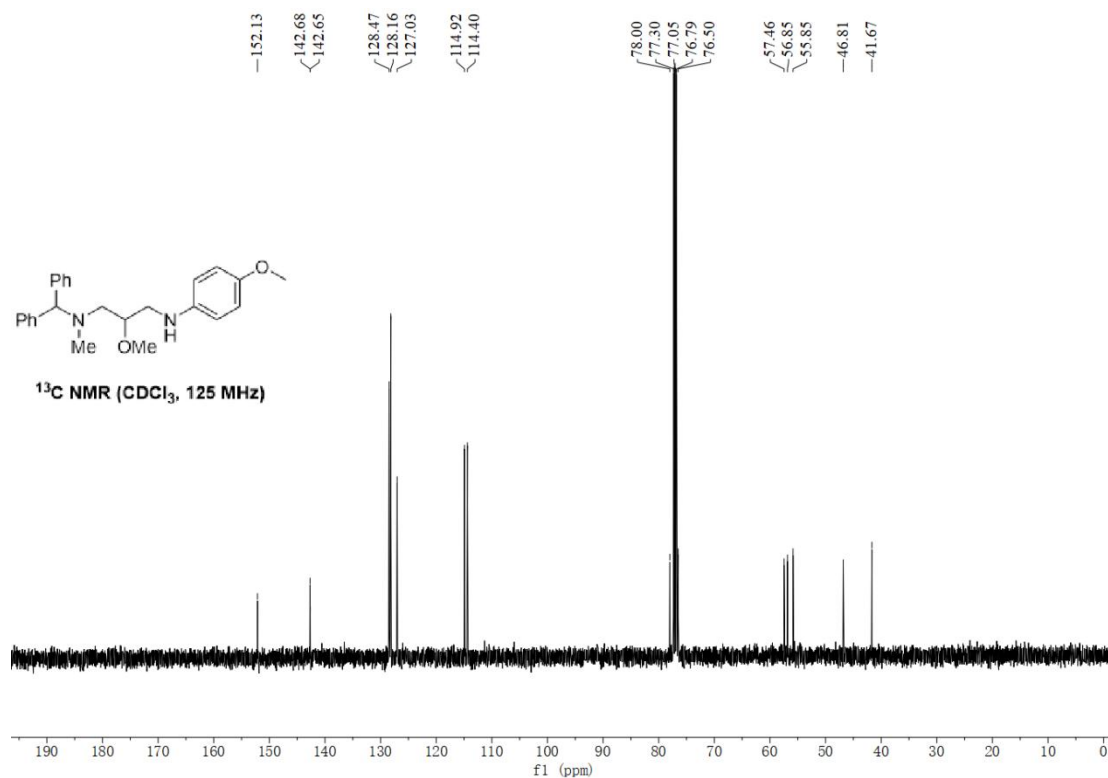


Figure 72 ¹³C NMR spectrum of III-20ag

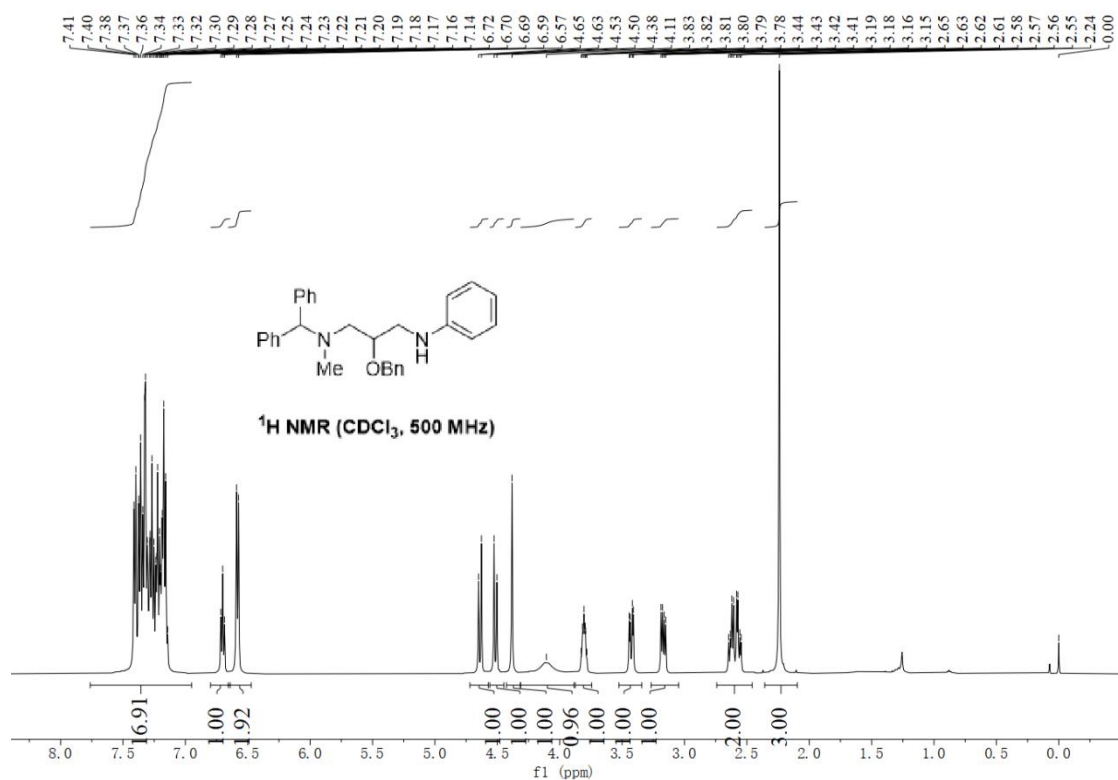


Figure 73 ¹H NMR spectrum of III-20ba

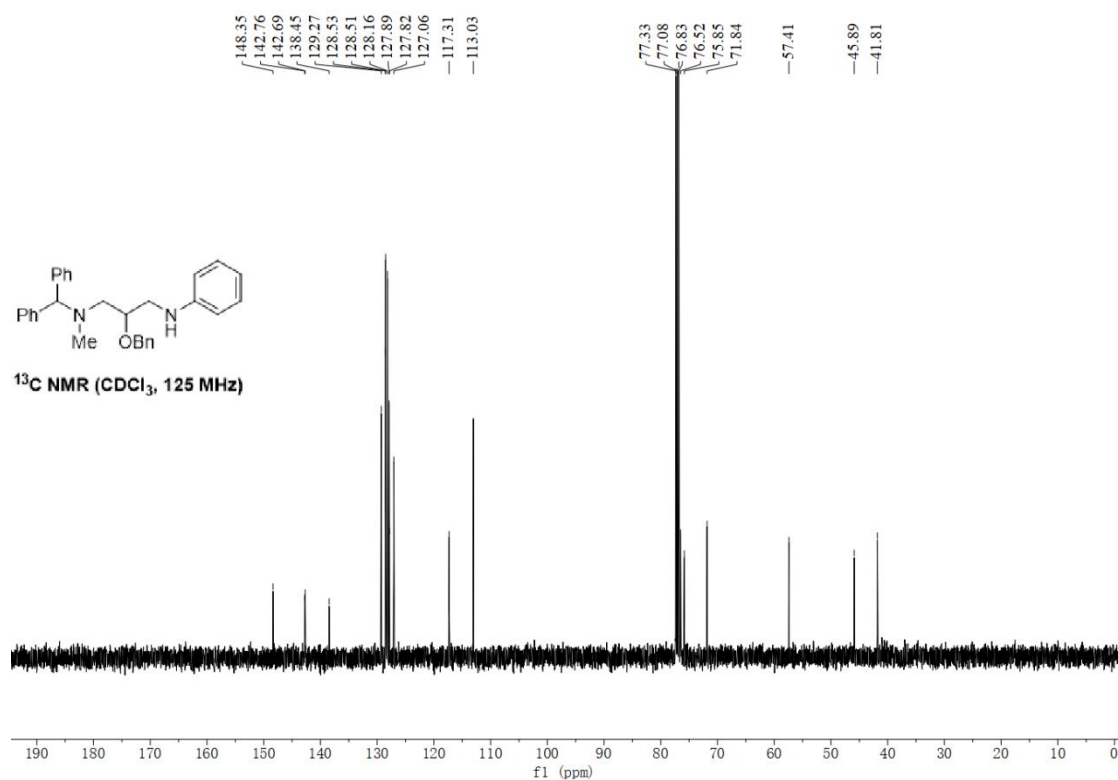
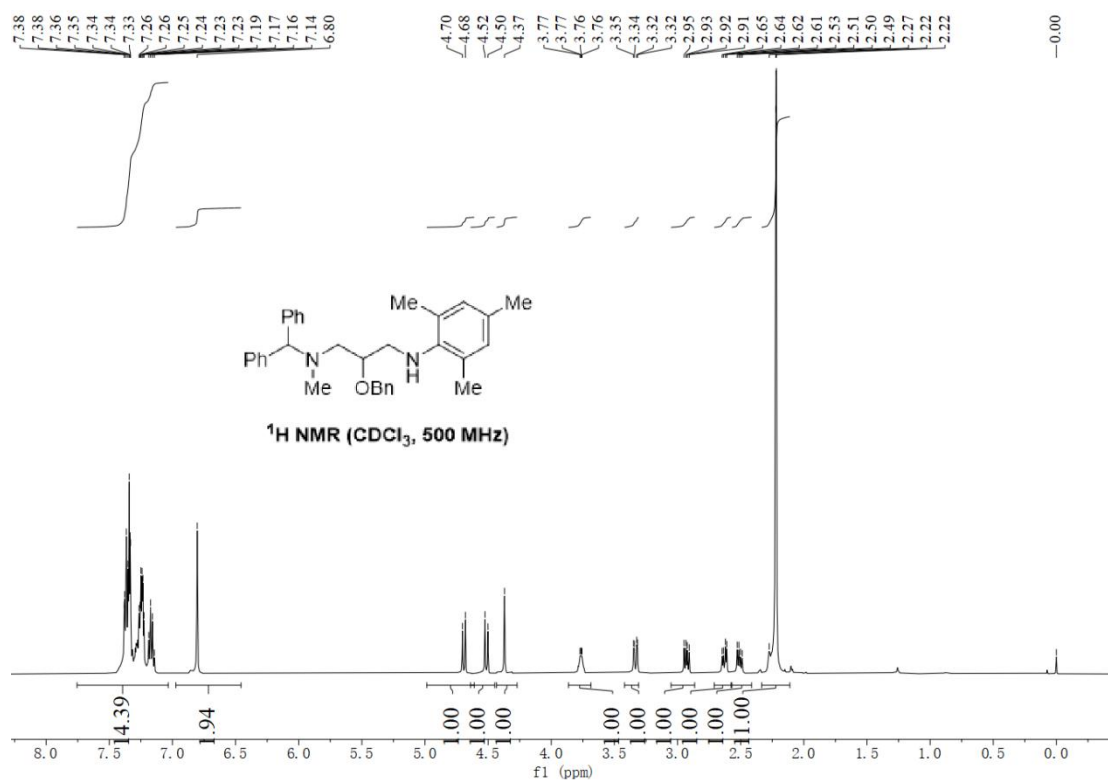
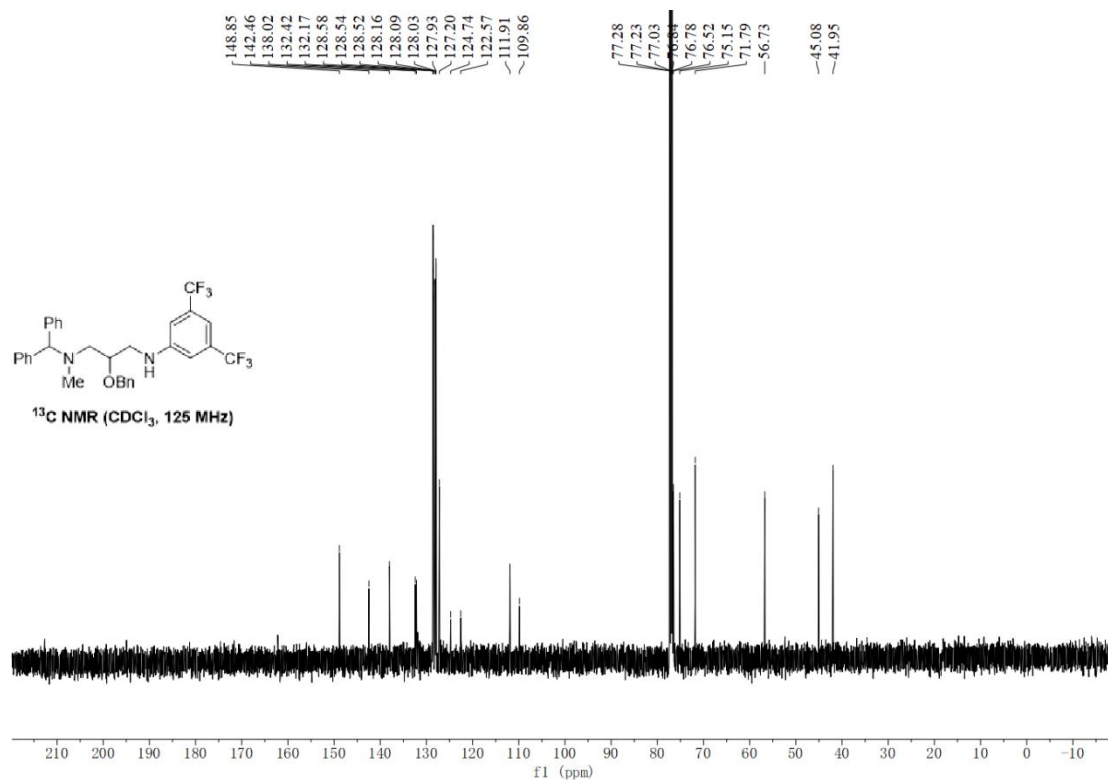
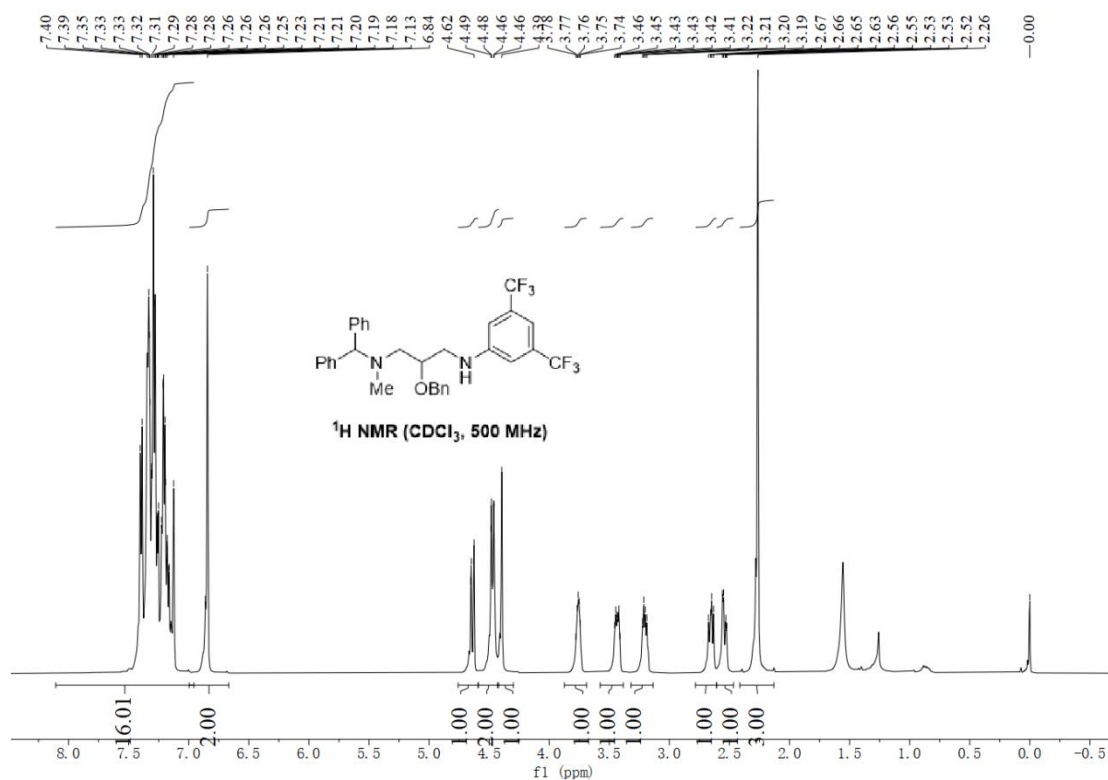


Figure 74 ¹³C NMR spectrum of III-20ba





Chemical structure of the compound is shown above the spectrum. The spectrum displays peaks corresponding to the protons in the molecule, with integration values provided below the baseline. The x-axis is labeled f1 (ppm) and ranges from 8.5 to -0.5.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz)

Chemical structure: CN(C1=CC=CC=C1)(C2=CC=CC=C1)C(COC3=CC=CC=C3)C4=CC=C(C=C4)I

Integration values (from left to right): 1.00, 6.03, 1.00, 1.00, 2.00, 1.00, 1.00, 1.00, 2.00, 3.00, 2.61, 2.60, 2.25, 10.00.

118

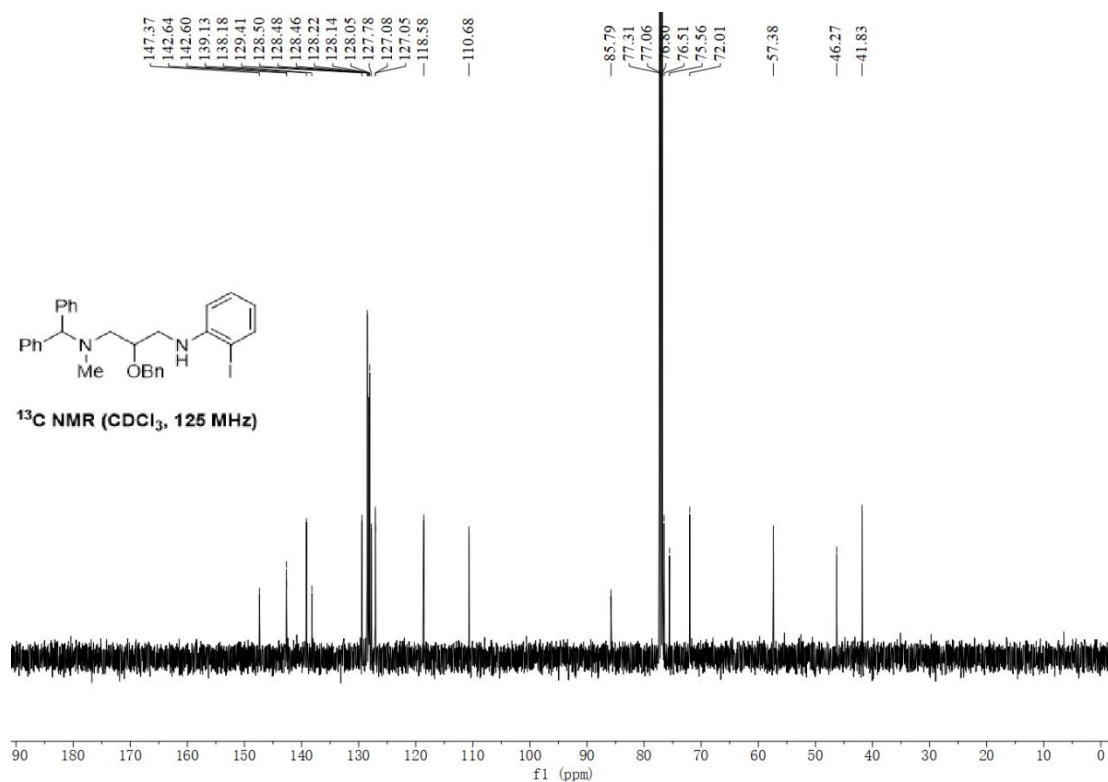


Figure 81 ¹³C NMR spectrum of III-20ea

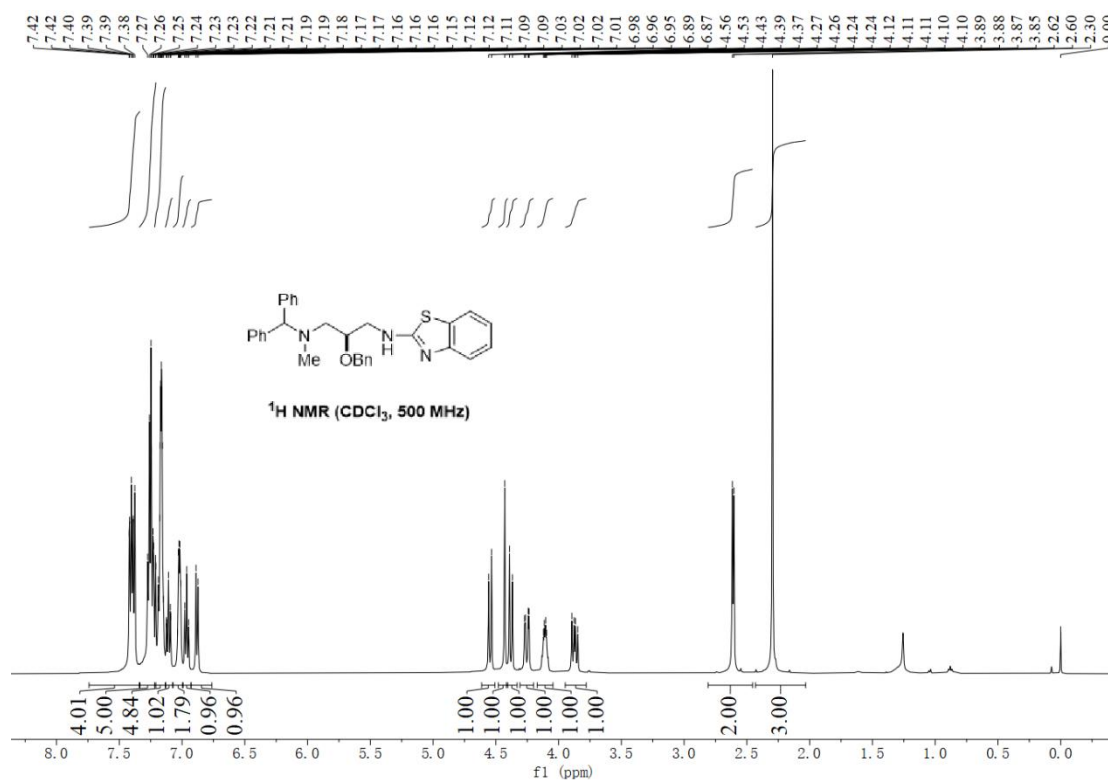


Figure 82 ¹H NMR spectrum of III-20fa

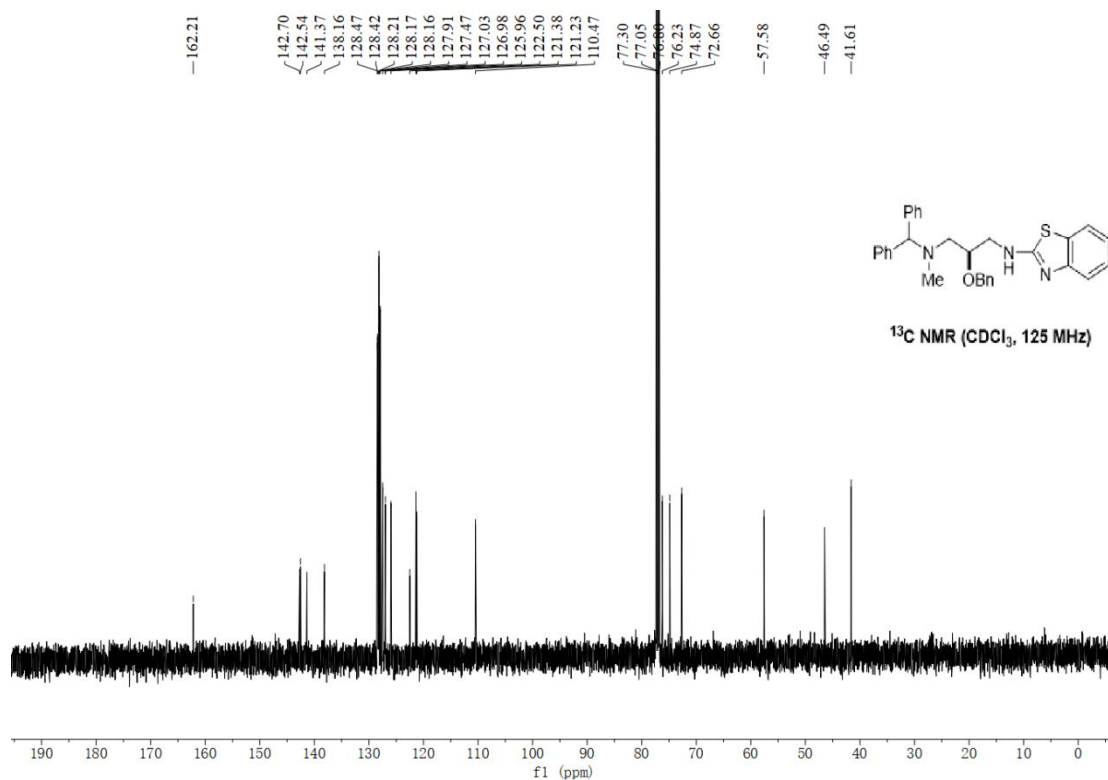


Figure 83 ¹³C NMR spectrum of III-20fa

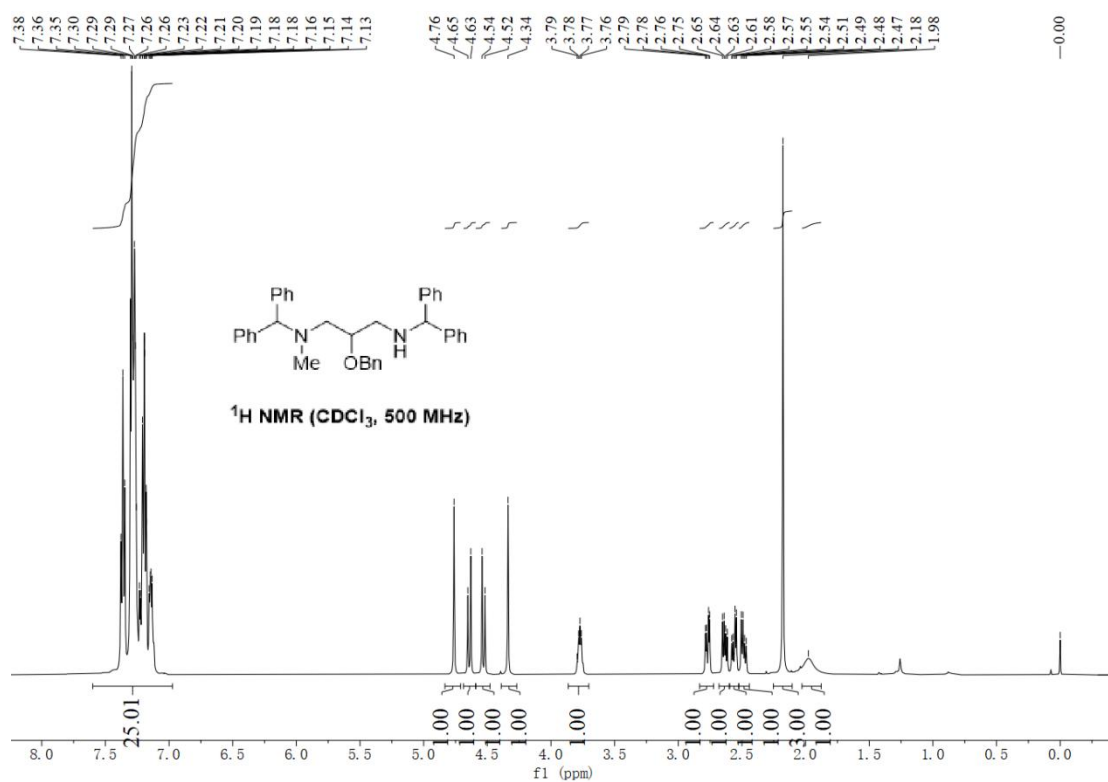


Figure 84 ¹H NMR spectrum of III-20ga

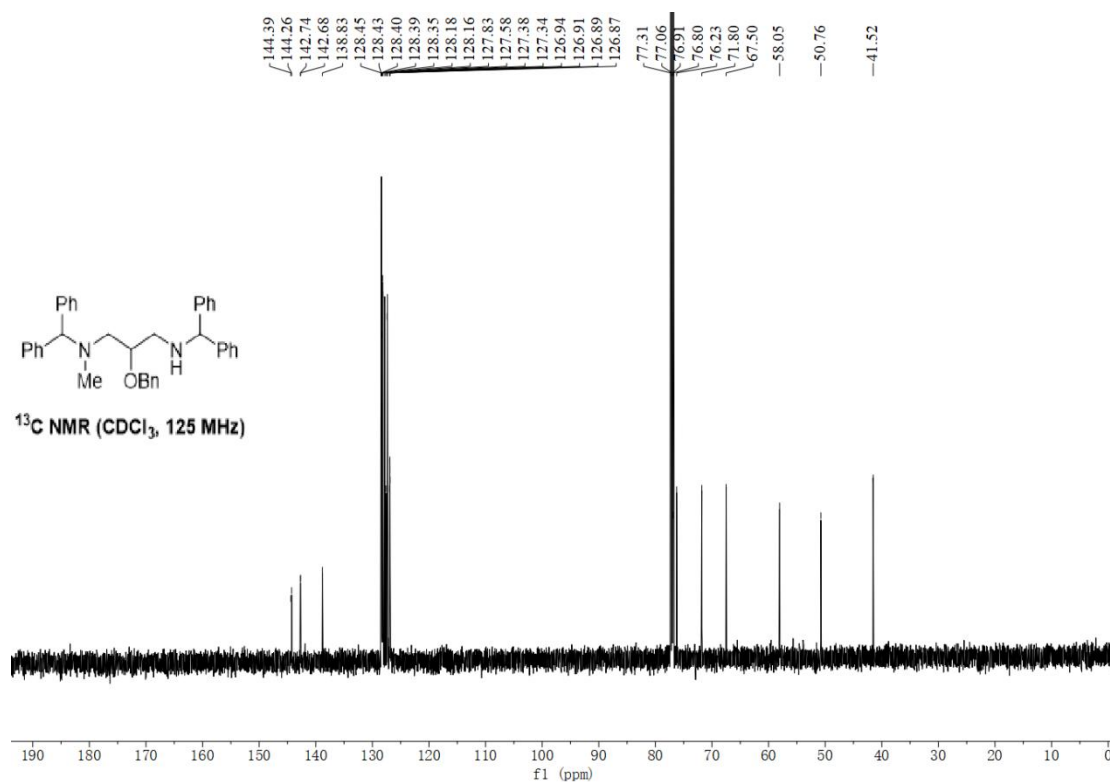


Figure 85 ¹³C NMR spectrum of III-20ga

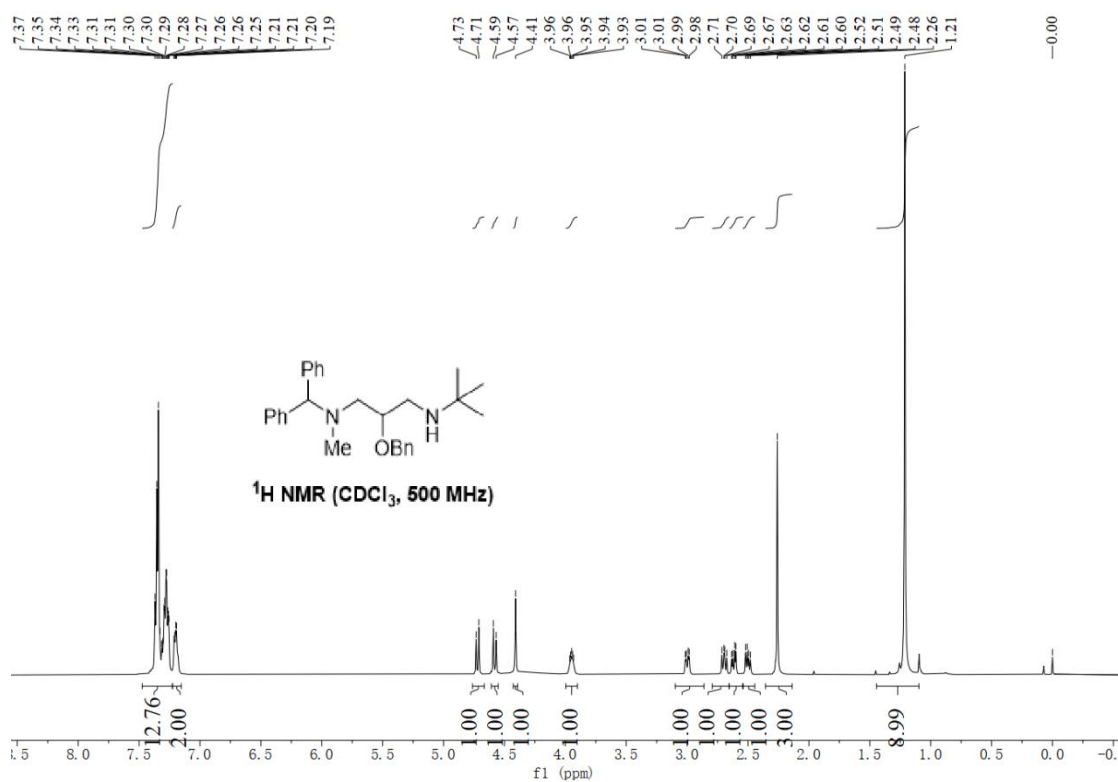


Figure 86 ¹H NMR spectrum of III-20ha

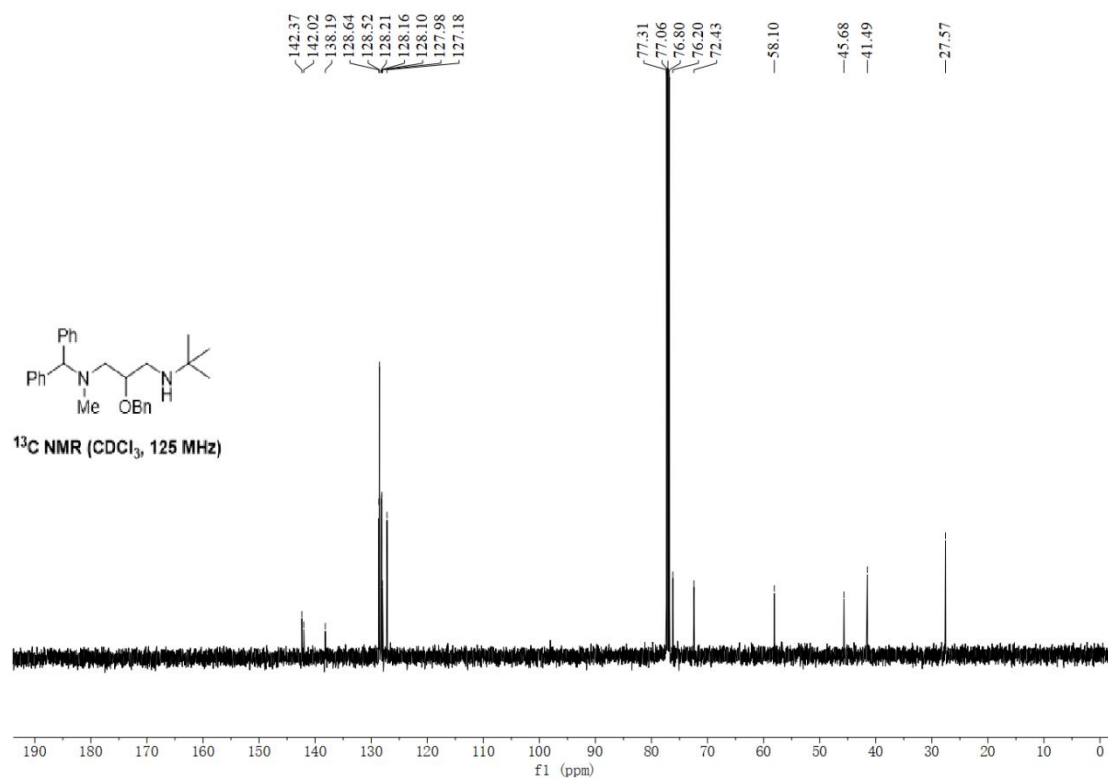


Figure 87 ¹³C NMR spectrum of III-20ha

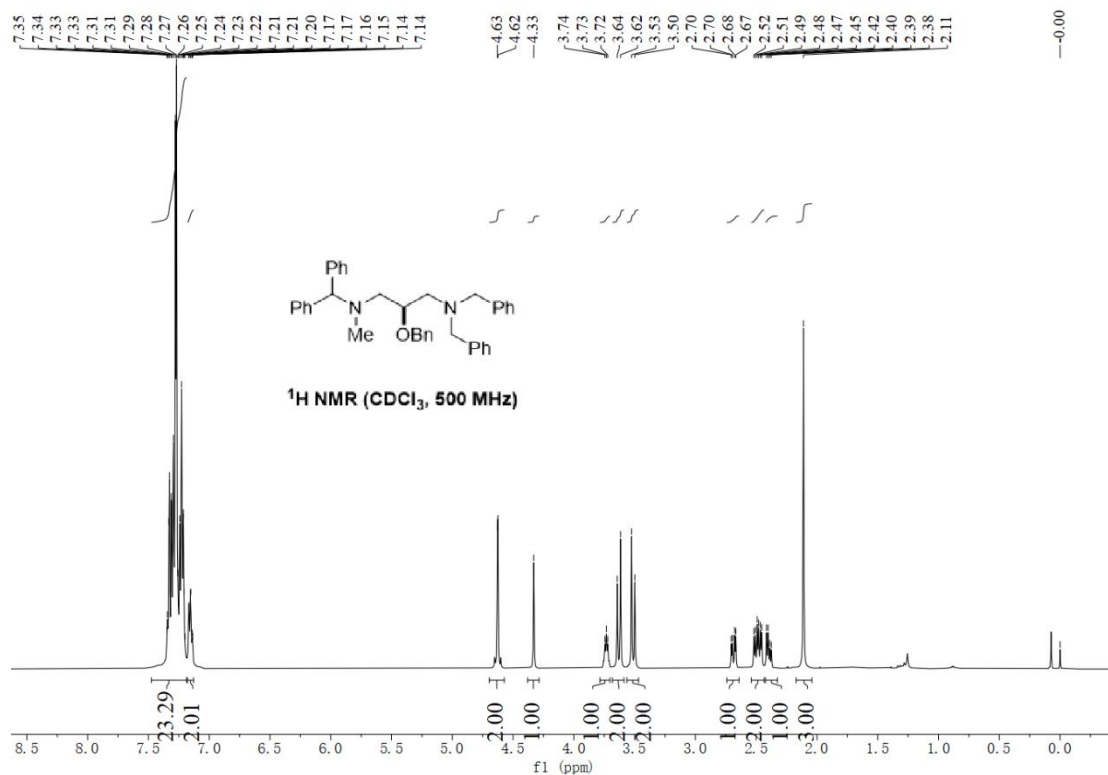


Figure 88 ¹H NMR spectrum of III-20ia

[illegible]

123

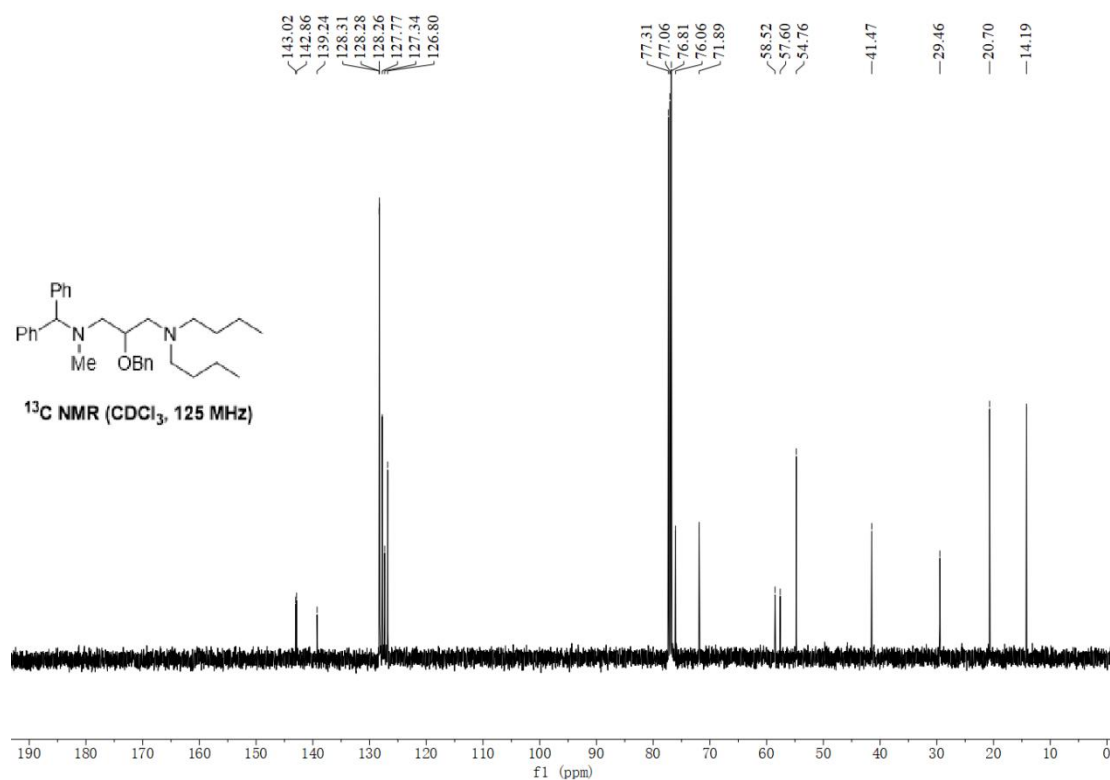


Figure 91 ^{13}C NMR spectrum of III-20ja

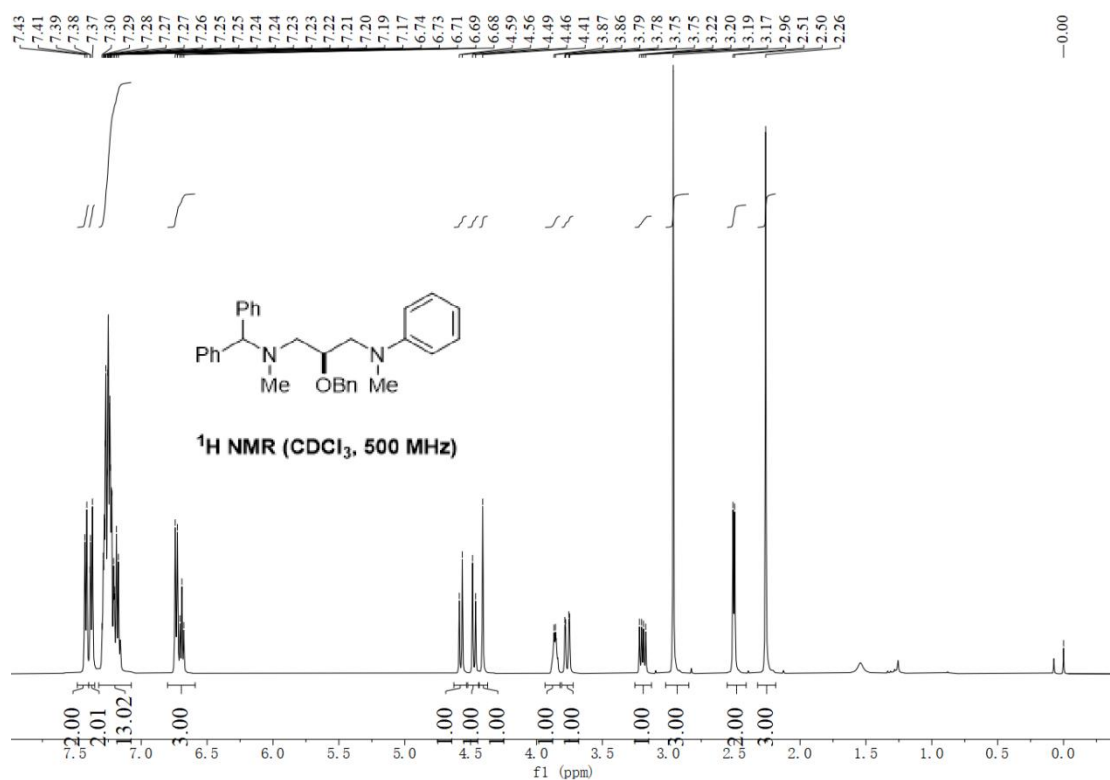


Figure 92 ^1H NMR spectrum of III-20ka

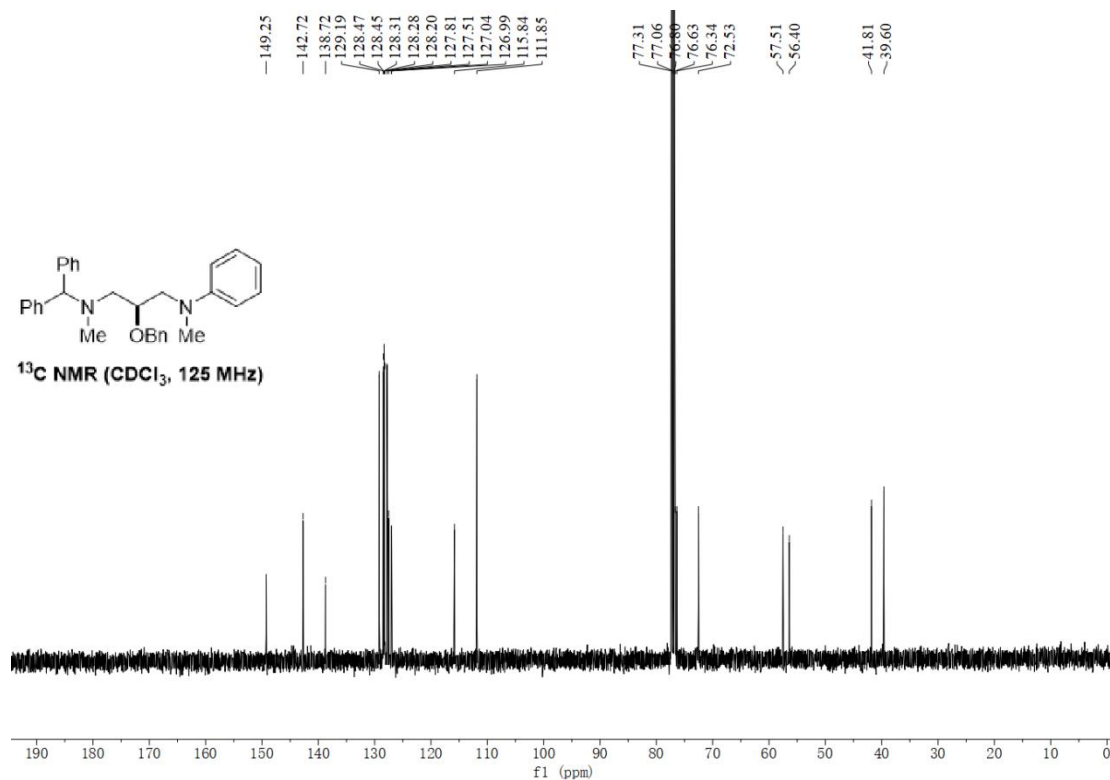


Figure 93 ¹³C NMR spectrum of III-20ka

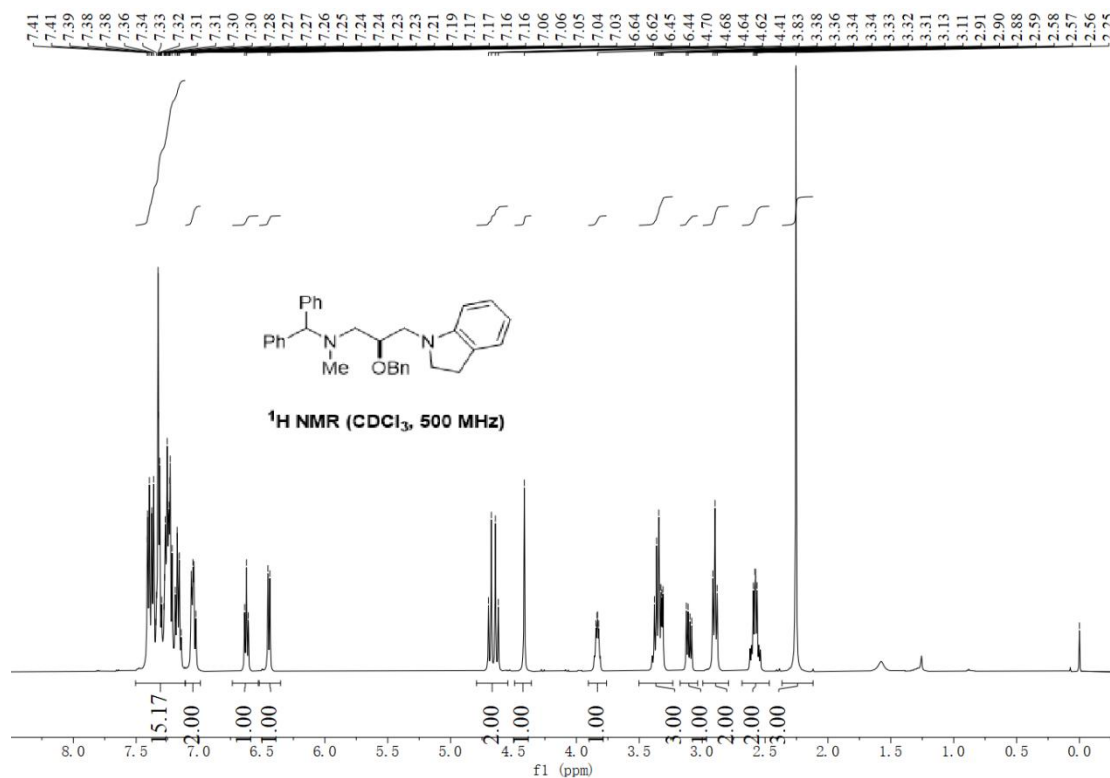


Figure 94 ¹H NMR spectrum of III-20la

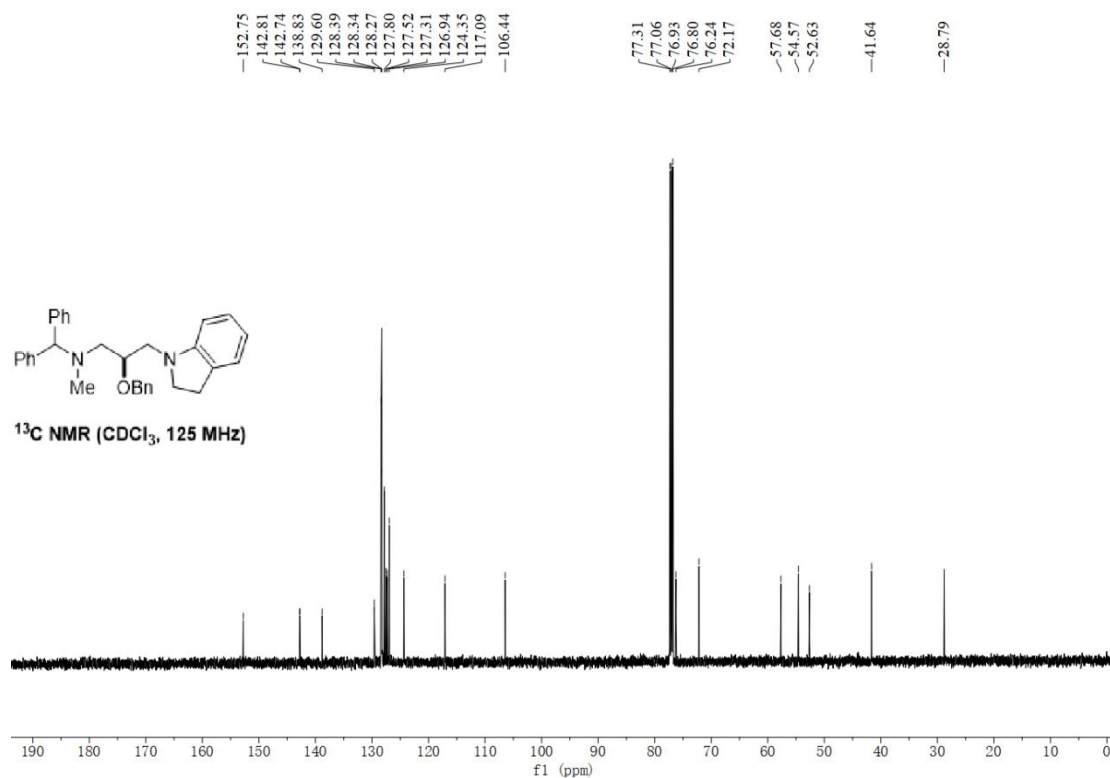


Figure 95 ¹³C NMR spectrum of III-20la

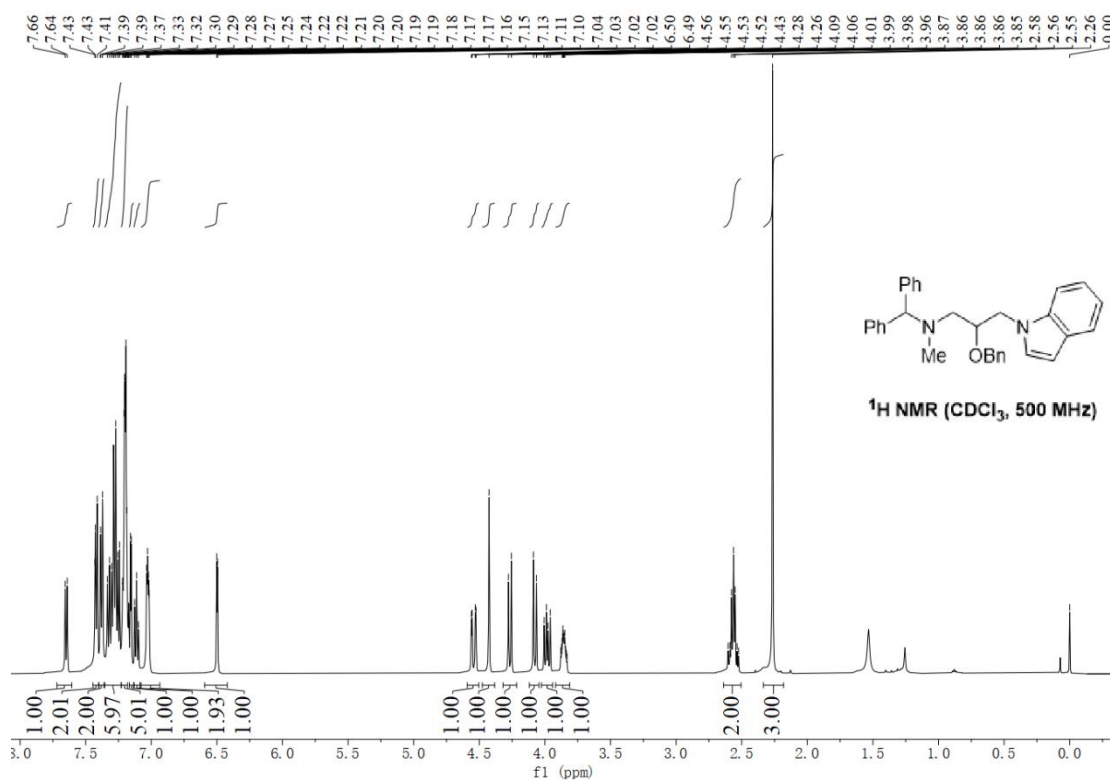


Figure 96 ¹H NMR spectrum of III-20ma

Figure 97 ^{13}C NMR spectrum of III-20ma

硕士阶段论文发表情况

- 1.Xiumei Kan, **Jie Zhu**, Pinhua Li, Zhichuan Wu*, Peijun Yang*. Cu(II)-catalyzed regioselective ring-opening of *N*-tosylazetidines with phenols[J]. *Tetrahedron*, **2023**, 132: 133263.
- 2.**Zhu Jie**, Tang Sidan, Kan Xiumei, Fan Shizhu, Wang Pengfei, Yang Peijun*. Solvent-Controlled Sc(OTf)₃-Catalyzed Ring Opening Reaction of 2-(Hetero)Aryl-*N*-Sulfonylazetidines: Synthesis of AllylicAmines/1,3-Oxazinane Derivatives[J]. *Chin. J. Org. Chem.*
- 3.杨培俊, 朱洁, 王绍武.一种烯丙胺类化合物及其制备方法[P]. 实审中
- 4.朱洁, 阚秀妹, 杨培俊.稀土路易斯酸催化 2-芳基吡啶开环异构化反应研究 [C]. 中国化学会第 33 届学术年会论文集

致 谢

时光如梭，转瞬即逝。三年研究生活如白驹过隙。此间曾向往与热爱，也曾迷茫或困顿，然庆幸身边诸多良师益友传道授惑，渡吾研究生活诸事顺利。

首先，我由衷的感谢王绍武老师和杨培俊老师，从论文的开题到此期间，两位老师都给予我宝贵意见和付出大量心血。同时，感谢杨培俊老师给予我实验上的帮助，使我掌握了熟练的实验技能，更重要的是教会我发现问题的思维、解决问题的能力，锻炼我独立完成实验并解决一些问题，还有教会了我很多人生哲理。特别感谢杨老师对我论文多次耐心的批改。在此，衷心的感谢两位老师的关怀与教导，愿你们身体健康！工作顺利！顺心如意！

感谢安徽工程大学，以及所有领导和老师的悉心教导，感谢王绍武老师教我金属有机让我深刻理解了金属和配体之间的一系列基元反应，还有开题答辩以及组会中给予我的建议，帮助我的课题顺利进行。还要感谢王芬华老师不仅教会我使用ChemDraw软件，还在组会在给予我很多建议，对我的课题帮助很大。感谢黄泽明老师教会我使用晶体衍射仪，并对我的实验提出很多实用建议。感谢凡士柱、王茹茹老师帮助我测试核磁共振谱图。还要感谢安徽师范大学的老师和同学帮我测试高分辨质谱。在此，祝愿所有老师工作顺利！身体健康！

感谢课题组这个大家庭。一朝沐杏雨，一生感师恩。感谢杨培俊这个负责的“家长”对我实验的指导，让我硕士三年进步良多。感谢阚秀妹师姐对我实验的指导和帮助，感谢王鹏飞、尤志恒、肖雨旋、陈泉、童尧、黄华师弟和刘晨程、陈理、汤思丹、安梦杰师妹对我的帮助且在我忙的时候有求必应，感谢刘欢欢、赵志伟、易鑫磊三年的相互鼓励。祝你们心想事成！学业顺利！

谁言寸草心，报得三春晖。感谢我的父母一直以来对我的默默陪伴，谢谢你们在我最困难的时候，对我的支持与付出，我爱你们！愿我的家人身体健康！万事如意！所爱隔山海，山海皆可平。另外，还要感谢牛琼琼对我长久以来的陪伴与开导，让我变得更加成熟和坚强。愿我们携手共进，相互扶持，创造更加美好的未来！愿你烟火向星辰，所愿皆成真！一生平安喜乐！

朱洁

2024 年 05 月 20 日