药物优势骨架结构专栏

2-苯基环丙胺类衍生物合成研究进展

张静雅[1,2]，王艺霞[1,2]，郜文硕[1,2]，余 斌[1,2]*

（1. 郑州大学药学院，河南郑州 450001；2. 郑州大学，药物关键制备技术教育部重点实验室，河南郑州 450001）

摘要：2- 苯基环丙胺及其衍生物是合成抗肿瘤药、抗抑郁药和抗凝血药等的重要手性中间体。其合成途径主要包括由环丙烷类衍生物直接合成和从头构建环丙烷策略（如 Corey-Chaykovsky 反应、Kulinkovich-de Meijere 反应等）。文章对 2- 苯基环丙胺及其衍生物的合成路线进行系统总结和概括，并对各路线进行简要评述。

关键词：2- 苯基环丙胺类衍生物；药物分子；优势骨架；成药性；合成工艺

中图分类号：TQ460.6；R914 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2023)06-0813-12

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.06.001

Progress in the Synthesis of 2-Phenylcyclopropylamine Derivatives

ZHANG Jingya[1,2], WANG Yixia[1,2], GAO Wenshuo[1,2], YU Bin[1,2]*

(*1. School of Pharmaceutical Sciences, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001;*

2. Key Lab. of Advanced Drug Preparation Technologies, Ministry of Education, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001)

ABSTRACT: 2-Phenylcyclopropylamine and its derivatives are important chiral pharmaceutical intermediates for antineoplastics, antidepressants and anticoagulants. The strategies for the synthesis of 2-phenylcyclopropylamine mainly include direct synthesis from cyclopropane-based derivatives and *de novo* construction of cyclopropane (Corey-Chaykovsky reaction, Kulinkovich-de Meijere reaction, etc.). In this paper, synthetic routes of 2-phenylcyclopropylamine derivatives are systematically summarized and outlined, the advantages and disadvantages of each route are briefly reviewed.

Key Words: 2-phenylcyclopropylamine derivative; drug molecule; privileged skeleton; druggability; synthetic process

2- 苯基环丙胺作为一类优势骨架结构，具有抗肿瘤和抗抑郁等多种药理活性[1—5]。反式苯环丙胺是一种不可逆的单胺氧化酶抑制剂，临床用于治疗抑郁症、焦虑症和强迫症[6—7]，其中（1*R*,2*S*）-2- 苯基环丙胺（**1**）是组蛋白赖氨酸特异性去甲基化酶（histone lysine-specific demethylase 1，LSD1）抑制剂，目前正在进行Ⅰ/Ⅱ期临床试验，单用或与其他药物联用治疗急性髓系白血病和骨髓增生异常综合征等疾病[8—10]，**1** 也是 LSD1 抑制剂类抗肿瘤药物 ORY-2001、ORY-1001、IMG-7289、INCB059872 以及抗凝血药替格瑞洛（ticagrelor）的关键中间体，结构如图 1 所示[9,11—12]。

2- 苯基环丙胺虽然结构简单、相对分子质量小，但含有 2 个手性碳原子且都位于环丙烷环上，因此其制备，尤其是单一立体构型化合物的制备有一定难度。本研究以构建环丙烷这一关键步骤的反应类型对各种合成路线进行分类，并进行简要评述。

1 直接以环丙烷衍生物为原料

用环丙胺（**A-1**）经新戊酰氯酰化得 *N*- 环丙基新戊酰胺（**A-2**），**A-2** 以甲氧基（环辛二烯）合铱

收稿日期：2022-12-14

基金项目：国家自然科学基金项目(81973177)、河南省优秀青年科学基金项目(222300420069)、河南省高校科技创新人才支持计划(21HASTIT045)

作者简介：张静雅(1996—)，女，博士研究生，专业方向：药物化学。

通信作者：余 斌(1986—)，男，博士，教授，从事药物化学研究。E-mail：zzuyubin@hotmail.com

二聚体（[Ir(OMe)(cod)]$_2$）为催化剂，3,4,7,8-四甲基-1,10-菲罗啉（3,4,7,8-Me$_4$phen）为配体，在新戊酰基的导向作用下与频哪醇硼烷（HBpin）通过立体选择性C(sp^3)-H键硼烷化得到反式（1*S*,2*R*）-*N*-环丙基新戊酰胺硼烷（**A-3**），蒸干溶剂，所得粗产物在[1,1'-双（二苯基膦基）二茂铁]二氯化钯[PdCl$_2$(dppf)]和氧化银双催化剂的作用下，与1-溴-4-碘苯发生Suzuki-Miyaura偶联反应得到*N*-[(1*R*,2*S*)-2-(4-溴苯基)环丙基]新戊酰胺（**A-4**），**A-4**在浓盐酸作用下脱去保护基，再经氢氧化钠调节pH值，反应得（1*R*,2*S*）-2-(4-溴苯基）环丙-1-胺（**A-5**）（图2，路线A）。该路线共4步，其中第2步C(sp^3)-H键硼烷化在氮气中异构化得到反式产物，而在氧气条件下得到构型保持的顺式产物；第3步Suzuki-Miyaura偶联由于1-溴-4-碘苯的碘原子和溴原子同时竞争同一个反应位点，区域选择性差，导致收率较低[13]。

文献[14]以环丙基吡咯烷-2,5-二酮（**A-6**）为原料，同样在手性配体（环辛二烯）合铱二聚体的催化下通过C2位C(sp^3)-H键硼烷化得到（1*S*,2*R*）-1-环丙基吡咯烷-2,5-二酮频哪醇硼烷（**A-7**），**A-7**在三（二亚苄基丙酮）二钯[Pd$_2$(dba)$_3$]和2-双环己基膦-2',6'-二异丙氧基联苯（RuPhos）双金属催化下与1-溴-4-氟苯发生立体特异性的Suzuki-Miyaura偶联反应得到1-[(1*S*,2*S*)-2-(4-氟苯基）环丙基]吡咯烷-2,5-二酮（**A-8**），最后酰亚胺基团通过肼解除去，并用二碳酸二叔丁酯处理得到*N*-Boc保护的苯基环丙胺**A-9**（图2，路线B）。

以上合成路线主要依赖金属铱催化的C(sp^3)-H键硼烷化和双金属协同催化的Suzuki-Miyaura偶联反应，需使用价格昂贵的铱、银、钯和钌催化剂，生产成本较高。但这2条路线的Suzuki-Miyaura偶联反应分别得到了手性不同的产物，路线A为(1*R*,2*S*)-构型产物，路线B则为(1*S*,2*S*)-构型。

MILLS等[15]于2017年发现在碱和锌盐的作用下，2-苯基环丙醇（**B-1**）通过原位开环产生的高烯醇锌作为亲电试剂，在亲核试剂胺**B-2**的作用下，可以较高的非对映选择性合成具有三级胺结构的反式2-苯基环丙胺（**B-3**）（图3）。该反应仅有1步，产率中等且操作简单，无需使用过渡金属。

近年来，微生物转化由于选择性高、绿色环保和易操作等优点受到广泛关注，WANG等[16]利用从土壤中分离出的革兰阳性红球菌*Rhodococcus* sp. AJ270将外消旋的反式2-苯基环丙烷-1-甲腈（**C-1**）转化为（1*S*,2*S*）-2-苯基环丙烷-1-羧酸（**C-2**），**C-2**与氯乙酸乙酯、叠氮化钠通过Curtius重排得[(2*R*)-2-苯基环丙基]氨基甲酸叔丁酯（**C-3**），**C-3**在盐酸中脱去叔丁氧羰基保护、经碳酸钾调pH值，制得（1*S*,2*R*）-2-苯基环丙-1-胺（**C-4**）（图4）。该路线共4步反应，总收率约16%。其首步微生物

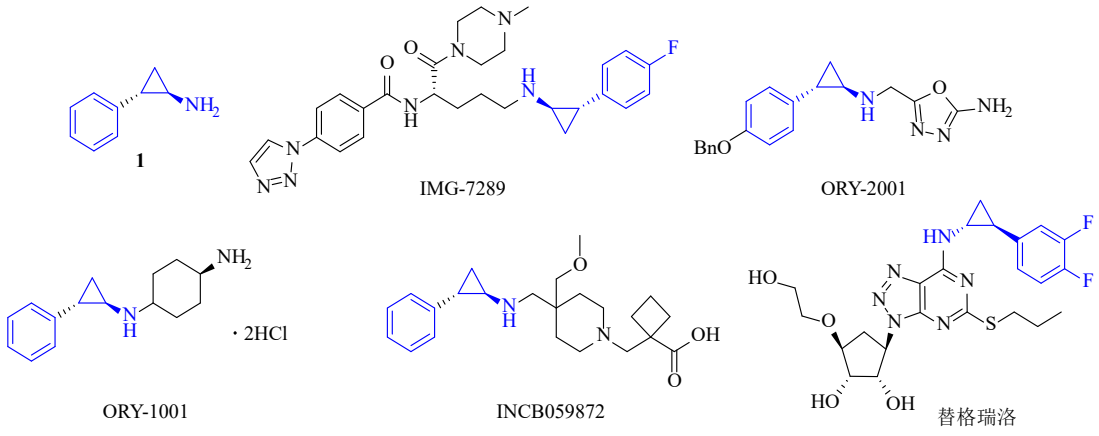


图1　1及代表性活性分子的化学结构

Fig.1　Chemical Structures of **1** and Representative Active Molecules

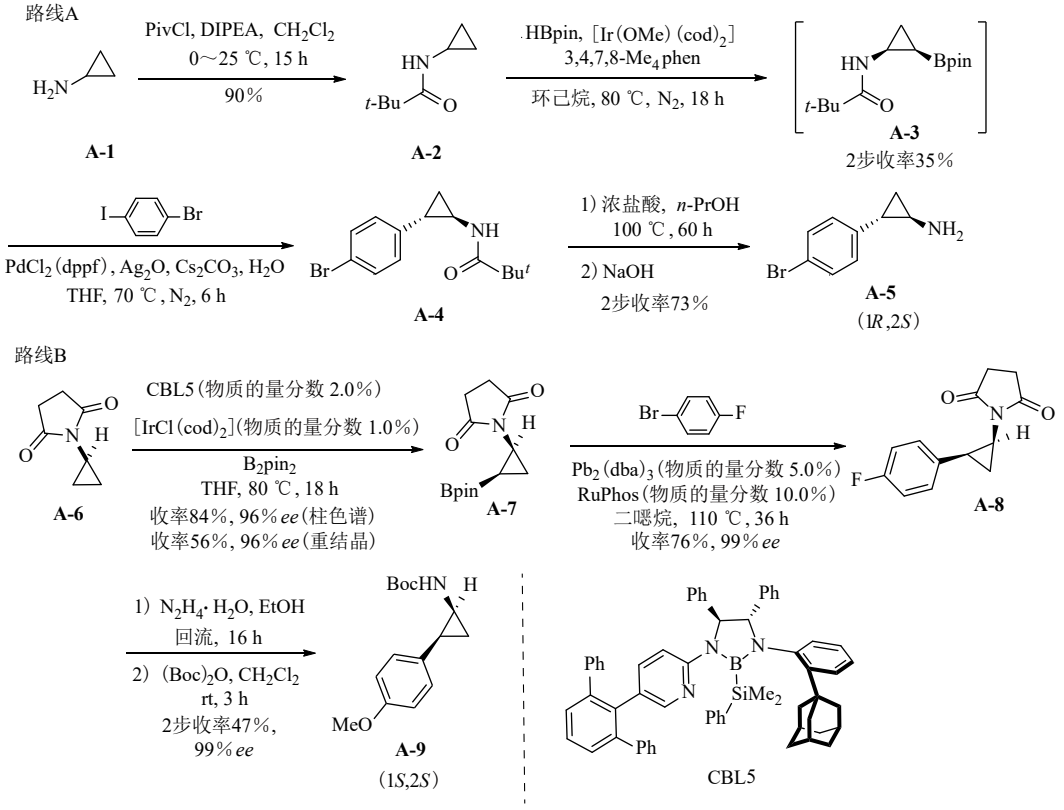


图 2 2- 苯基环丙胺衍生物的合成方法一

Fig.2 The First Synthetic Method of 2-Phenylcyclopropylamine Derivative

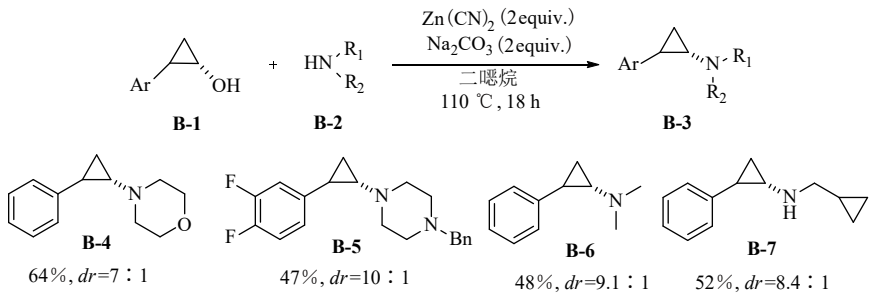


图 3 2- 苯基环丙胺衍生物的合成方法二

Fig.3 The Second Synthetic Method of 2-Phenylcyclopropylamine Derivatives

转化过程效率较低，产率仅 37%；在合成 **C-3** 的过程中使用叠氮化钠，操作要求高，工业生产可能存在较大的危险性。

2 以构建环丙烷衍生物为关键步骤

1 可以由环丙烷衍生物通过 Curtius 重排、还原及脱保护等反应合成，因此环丙烷衍生物的构建是合成 **1** 的关键步骤。环丙烷衍生物的制备可以通过分子间反应或分子内反应策略实现，前者主要为 Corey-Chaykovsky 反应、Kulinkovich-de Meijere 反应等，后者为 Mitsunobu 反应等。

2.1 分子间反应策略

2.1.1 以偶氮化物为原料

用苯乙烯（**D-1**）与重氮乙酸乙酯在 125 ～ 135 ℃ 发生环丙烷化反应，该反应的立体选择性较差，生

成 2- 苯基环丙烷 -1- 甲酸乙酯立体异构体混合物（**D-2**），**D-2** 经氢氧化钠水解、浓盐酸酸化、在热水中重结晶得到（1*R*,2*R*）-2- 苯基环丙烷 -1- 羧酸（**D-3**），**D-3** 经氯化亚砜酰化得 2- 苯基环丙烷 -1- 碳酰氯（**D-4**），**D-4** 与叠氮化钠发生 Curtius 重排，最后经浓盐酸酸化得（1*R*,2*S*）-2- 芳基环丙胺盐酸盐（**D-5**）（图 5）[17]。该路线是合成 2- 苯基环丙胺的经典合成路线，共 7 步，总收率 40.1%，**D-5** 构型与 **1** 及 ORY-1001、ORY-2001 等 LSD1 抑制剂构型一致，但制备需使用大量氢氧化钠、氯化亚砜和浓盐酸，毒性较大且废水较多；另外在制备 **D-3** 时由于顺式异构体的丢弃和反式异构体在重结晶过程中的损失，收率较低。

文献 [12] 利用生物催化，以肌红蛋白突变体（H64V、V68A）为催化剂，直接将 **D-1** 环化为（1*R*,2*R*）-2- 苯基环丙烷 -1- 甲酸乙酯（**E-2**），**E-2** 经氢氧化钠水解得到 **D-3**，**D-3** 与叠氮磷酸二苯酯（DPPA）在叔丁醇的三乙胺溶液中经 Curtius 重排得到反式［（1*R*,2*S*）-2- 苯基环丙基］氨甲酸叔丁酯（**E-3**），最后 **E-3** 在三氟乙酸作用下脱掉保护基，经盐酸酸化得到 **1**（图 6）。该路线经过 2 步反应直接得到具有单一立体异构的 **D-3**（*de*>99.9%，*ee*>99.9%），合成路线相对简短，用安全、高效的 DPPA 代替叠氮化钠，安全性提高，但需要特定的肌红蛋白突变体（H64V、V68A）参与。

同样以 **D-1** 为原料，文献 [18—19] 在过渡金属铑的催化下合成 1- 硝基 -2- 苯基环丙烷 -1- 甲酸乙酯（**F-3**，收率 >87%），产物主要为 *E*- 构型。**F-3** 在碱性条件下水解，脱羧得到［（1*R*,2*S*）-2- 硝基环丙基］苯（**F-4**），硝基在酸性条件下被锌粉还原为氨基，经叔丁氧羰基保护得到 **C-3**（图 7）。该路线共 3 步，收率约 46% 且主要得到 *E*- 型产物，但第 3 步使用锌粉和盐酸还原体系，工业生产存在一定危险性。

用肉桂酸甲酯（**G-1**）在乙酸钯催化下与重氮甲

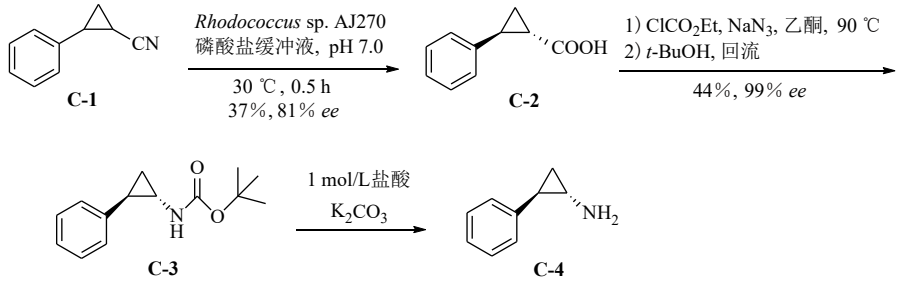


图 4　2- 苯基环丙胺的合成方法三

Fig.4　The Third Synthetic Method of 2-Phenylcyclopropylamine

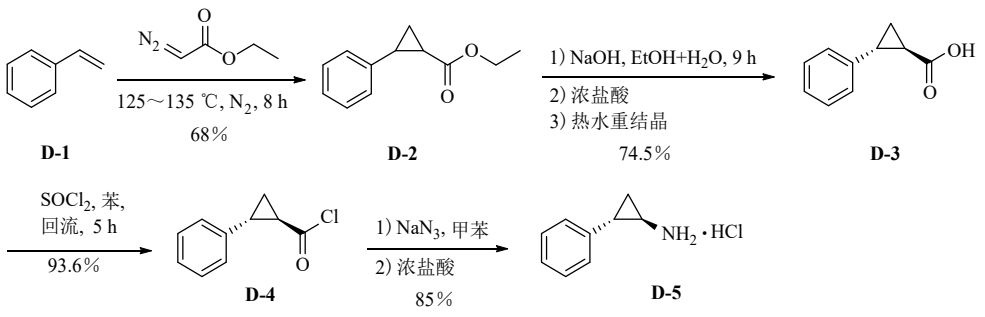


图 5　2- 苯基环丙胺的合成方法四

Fig.5　The Fourth Synthetic Method of 2-Phenylcyclopropylamine

烷发生环加成反应，得到具有单一立体构型的 **G-2**，**G-2** 经氢氧化钠水解得到 **D-3**，**D-3** 先与氯甲酸乙酯和叠氮化钠反应，接着加热生成异氰酸酯，再经盐酸水解、碳酸氢钠调 pH 值得到 **1**（图 8）[20]。该路线共 3 步反应，总收率约 18%。该路线选用廉价的起始原料 **G-1**，但是反应收率较低，乙酸钯催化剂较为昂贵，生产成本增加；与方法三相似，该反应路线用到的重氮甲烷和叠氮化钠不利于安全生产。

（1*R*,2*R*）-2- 苯基环丙基频哪醇硼烷（**H-1**）在氟化氢钾作用下得 **H-2**，**H-2** 依次与四氯化硅、3- 叠氮丙 -1- 烯（AllylN$_3$）反应得到的（1*S*,2*R*）-*N*- 烯丙基 -2- 苯基环丙 -1- 胺（**H-3**）在碱性条件下引入叔

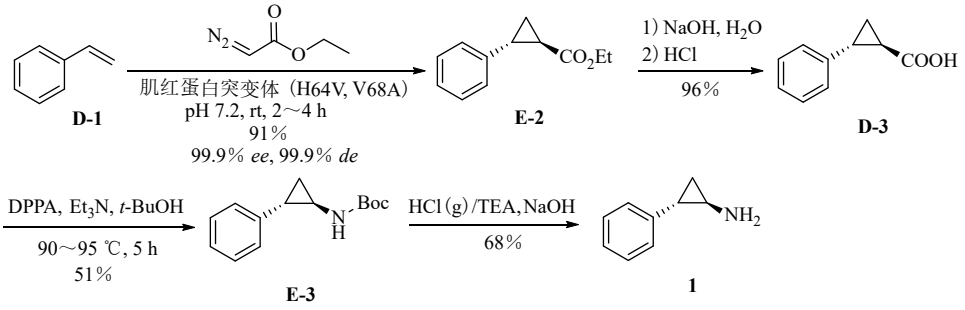


图 6　2- 苯环丙胺的合成方法五

Fig.6　The Fifth Synthetic Method of 2-Phenylcyclopropylamine

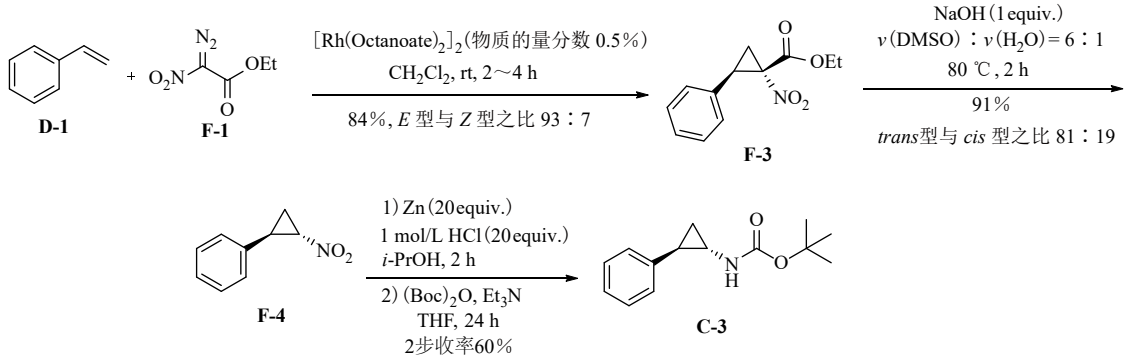


图 7　2- 苯环丙胺衍生物的合成方法六

Fig.7　The Sixth Synthetic Method of 2-Phenylcyclopropylamine Derivative

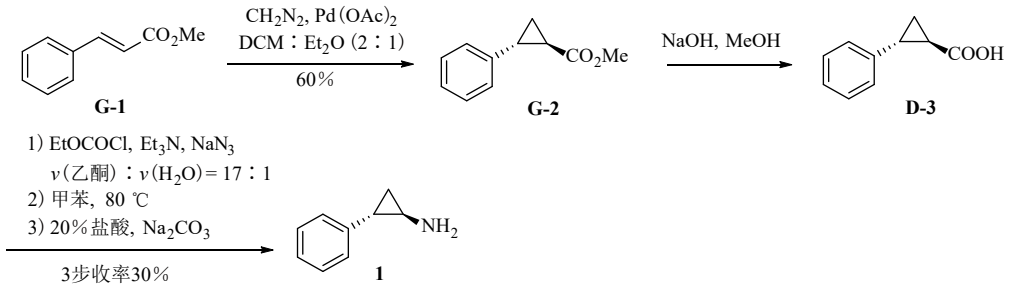


图 8　2- 苯基环丙胺的合成方法七

Fig.8　The Seventh Synthetic Method of 2-Phenylcyclopropylamine

丁氧羰基保护基得 **H-4**，**H-4** 在金属 Ru 催化剂作用下，烯丙基发生异构化得到 **H-5**，再脱去保护基得到 **C-4**（图 9）[21]。该路线共 5 步反应，虽然单步收率较高，但反应路线长，各步反应时间长，所用浓硫酸、重氮甲烷、氟化氢钾、四氯化硅和三氟乙酸等毒性较大、污染环境，Ru、Pd 催化剂及手性配体价格昂贵，目前仅适用于实验室研究，不适于工业化生产。

文献 [22] 以苯甲醛对甲苯磺酰腙（**I-1**）为原料，在二（三甲硅基）氨基锂（LiHMDS）存在下于 THF 中成盐，蒸干溶剂，不经纯化，以二聚乙酸铑［$Rh_2(OAc)_4$］或四苯基卟啉铁（ClFeTPP）为催化剂，在苄基三乙基氯化铵作用下与 *N*- 乙烯基邻苯二甲酰亚胺反应得 **I-3**，**I-3** 与水合肼反应得到 2- 苯基环丙烷（**I-4**）（图 10）。该路线共 3 步反应，总收率为 41.1%～ 56.1%。**I-1** 经“一锅法”直接环丙烷化得到 **I-3**，但第 2 步反应时间较长，且由于 Rh 催化剂和 Fe 催化剂的非对映选择性（前者以顺式产物为主，后者顺式与反式产物 1 ∶ 2），**I-4** 为顺反异构体混合物。整体上，该路线的反应条件较苛刻，金属铑或铁催化剂价格昂贵；第 3 步用到的水合肼操作危险性大，对设备要求高，工业化生产难度加大。

文献 [23] 对上法进行改进，以 *N*- 甲苯磺酰腙（**J-1**）和 2- 乙酰胺基丙烯酸甲酯（**J-2**）为原料，在无过渡金属的条件下通过［3+2］环加成反应，以较高产率和非对映选择性得到含有 2 个季碳中心的 2- 苯基环丙胺衍生物（**J-3** 和 **J-4**），最后 **J-3** 在酸性条件下回流水解得到（1*S*,2*R*）-1- 氨基 -2- 甲基 -2- 苯基环丙 -1- 羧酸盐酸盐（**J-5**）（图 11，路线 A）[23]。后有文献 [24] 以芳基和三级胺取代的磺酰腙 **J-6** 为原料，在无过渡金属催化下合成了具有三级胺结构的 **J-7**（图 11，路线 B），产物主要为 *Z* 构型。同路

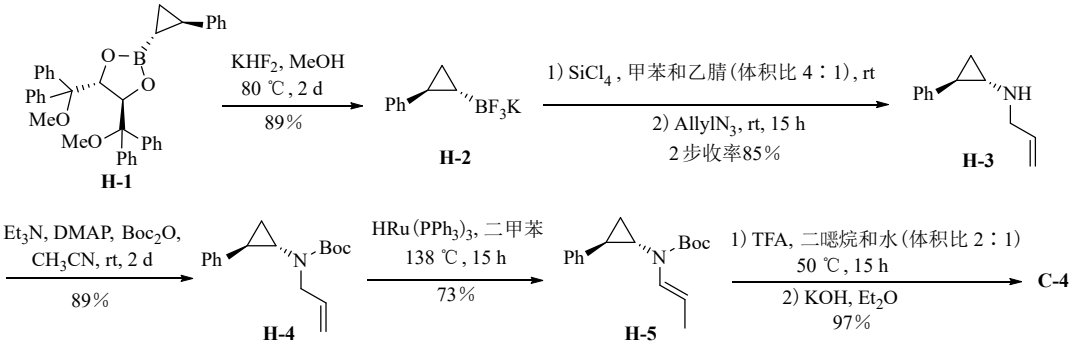


图 9　2- 苯基环丙胺的合成方法八

Fig 9　The Eighth Synthetic Method of 2-Phenylcyclopropylamine

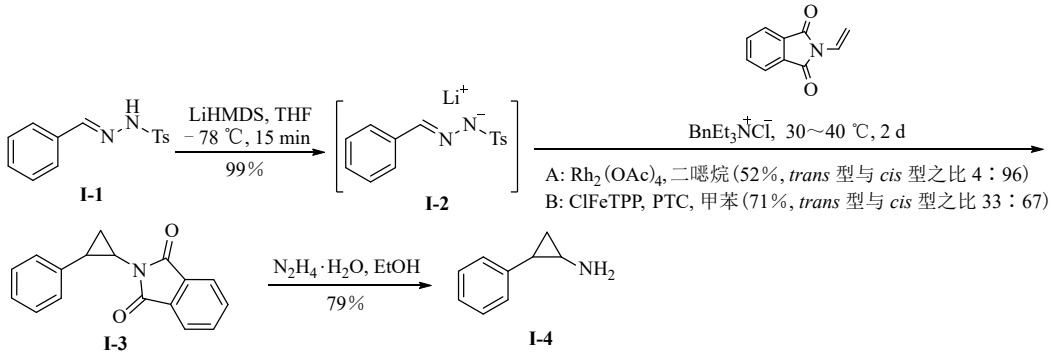


图 10　2- 苯基环丙胺的合成方法九

Fig.10　The Ninth Synthetic Method of 2-Phenylcyclopropylamine

线二相似，该路线可以快速合成三级 2- 苯基环丙胺。

2.1.2 以硝基乙酸酯为原料

文献[18,25]以 **D-1** 为原料，六氟锑酸银（$AISbF_6$）、氯化亚铜为催化剂，在手性配体 **K-1** 作用下，通过不对称环丙烷化反应得到（1*S*,2*R*）-1- 硝基 -2- 苯基 - 环丙烷 -1- 甲酸甲酯（**K-2**）。**K-2** 在二甲基亚砜的氢氧化钠溶液中脱去酯基得到 **F-4**，**F-4** 在 *i*-PrOH 溶液中用锌粉 / 盐酸还原硝基得到（1*S*,2*R*）-2- 苯基环丙 -1- 胺（**K-3**）（图 12）。该路线共 3 步反应，总收率约 55%，且非对映选择性较高，但首步反应条件较苛刻，且需用到昂贵的银催化剂。

2.1.3 通过 Corey-Chaykovsky 反应构建环丙烷

用 3- 苯基丙烯酸（**L-1**）在缩合剂 1- 乙基 -（3- 二甲基氨基丙基）碳二亚胺盐酸盐（EDCI）及三乙胺作用下，与 *N*,*O*- 二甲羟胺盐酸经酰胺缩合得 *N*- 甲氧基 -*N*- 甲基 -3- 苯基丙烯酰胺（**L-2**），**L-2** 在三甲基碘化亚砜作用下通过 Corey-Chaykovsky 环丙烷化反应得 *N*- 甲氧基 -*N*- 甲基 -2- 苯基环丙烷 -1- 甲酰胺（**L-3**），**L-3** 在碱性条件下水解后，与 DPPA 发生 Curtius 重排生成（2- 苯基环丙基）氨基甲酸叔丁酯（**L-5**），**L-5** 在甲基叔丁醚（MTBE）的盐酸溶液中脱叔丁氧羰基保护基得到 **I-4**，**I-4** 经过（*R*）-2- 羟基 -2- 苯乙酸拆分，在乙酸乙酯中重结晶得到（1*R*,2*S*）-2- 苯基环丙胺（*R*）-2- 羟基 -2- 苯乙酸盐（**L-6**）（图 13）[26]。该路线虽然单步产率较高（均高于 80%），但由于反应步骤较多（共 7 步），总收率较低（38.7%）；相对于反应方法二，无需使用叠氮化钠，安全性提高；最后通过化学拆分得到具有单一立体构型的 **L-6**，反应收率提高，也避免了手性前体在后续反应中外消旋化的风险。

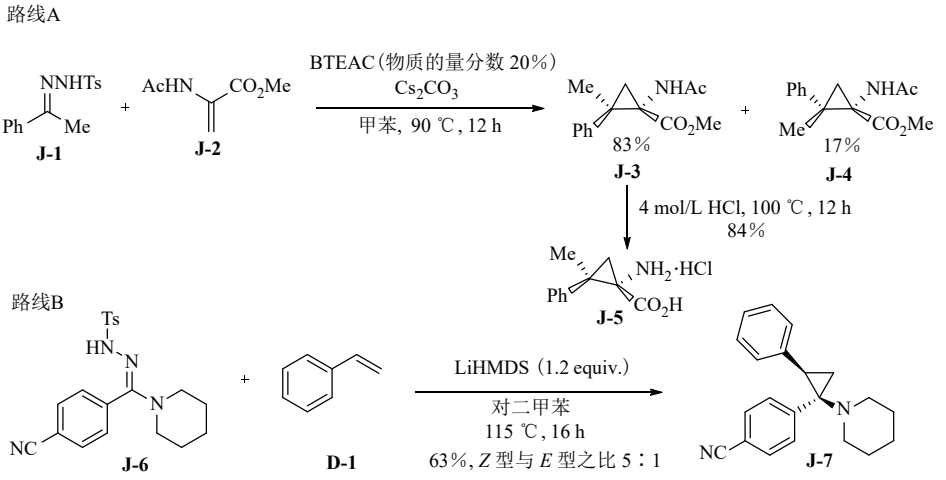


图 11 2- 苯基环丙胺衍生物的合成方法十

Fig. 11 The Tenth Synthetic Method of 2-Phenylcyclopropylamine Derivatives

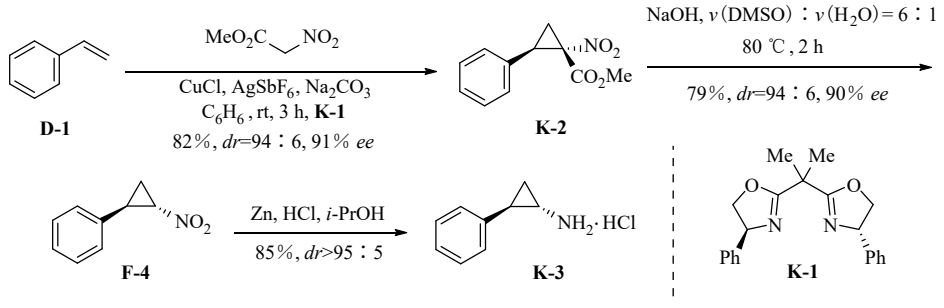


图 12 2- 苯基环丙胺的合成方法十一

Fig.12 The Eleventh Synthetic Method of 2-Phenylcyclopropylamine

2.1.4　通过 Kulinkovich-de Meijere 反应构建环丙烷

2007 年，文献[27]报道通过 Kulinkovich-de Meijere 反应，用 **D-1** 在三异丙氧基氯化钛［ClTi(O-*i*Pr)$_3$］和环戊基溴化镁作用下，与 *N*,*N*- 二苄基甲酰胺反应生成 *N*,*N*- 二苄基 -2- 苯基环丙 -1- 胺（**M-1**），**M-1** 在甲醇中以钯炭催化氢化脱去苄基，以接近当量的产率得到 **I-4**（图 14）。该路线的非对映选择性未报道，终产物 **I-4** 为立体异构混合物；用到 ClTi(O-*i*Pr)$_3$、格氏试剂等，反应条件苛刻，安全隐患较大；第 2 步脱苄基使用的钯炭催化氢化收率较高且后处理简便，总收率约 60%。

2.1.5　通过 Horner-Wadsworth-Emmons 反应构建环丙烷

2003 年，文献[28]报道以（*S*）-2- 苯基环氧乙烷（**N-1**）为原料，在氢化钠存在下与膦酰基乙酸三乙酯（**N-2**）于 135 ℃通过 Wadsworth-Emmons 环丙烷化反应实现构型完全反转，得到（1*R*,2*R*）-2- 苯基环丙 -1- 甲酸乙酯（**E-2**），*ee* 值大于 95%。**E-2** 用水合肼酰肼化得到（1*R*,2*R*）-2- 苯基环丙烷 -1- 碳酰肼（**N-3**），**N-3** 在亚硝酸钠和浓盐酸共同作用下发生 Curtius 重排生成 **1** 盐酸盐（图 15）[29]。该路线需要以具有手性的 **N-1** 为原料，不易得到，且在反应过程中用到氢化钠、水合肼等危险性较大的试剂，不适用于工业化生产。

2.1.6　通过 Cu/Zn 介导的环丙烷反应构建环丙胺

文献[30]以 **C-1**、氨甲酸甲酯和原甲酸三乙酯为原料，在 Zn、Cu、三甲基氯硅烷（TMSCl）作用下发生三组分环丙烷化反应，生成 *N*-［(1*S*,2*S*)-2-

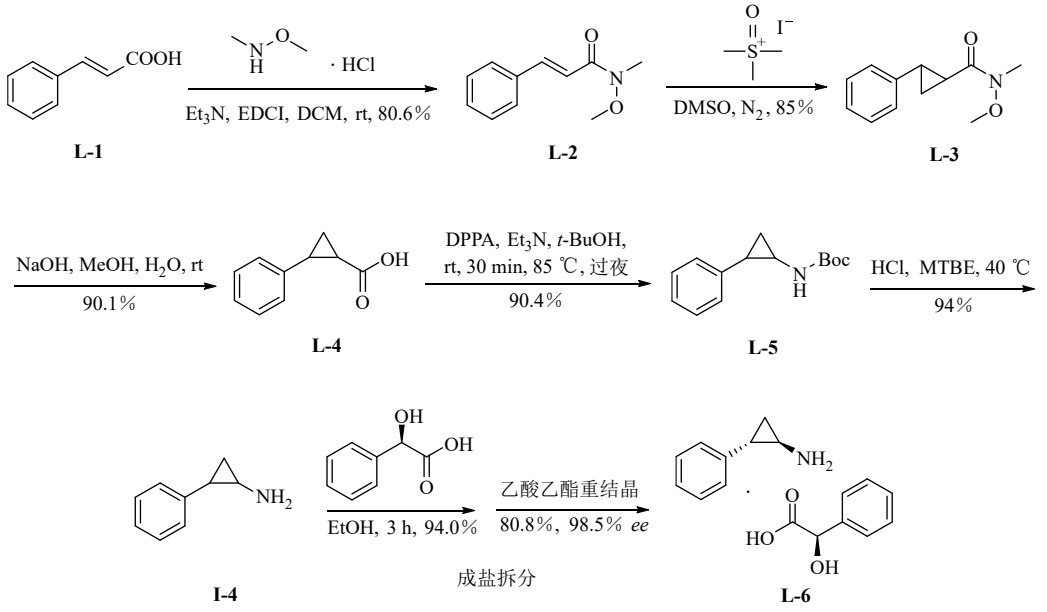


图 13　2- 苯基环丙胺的合成方法十二

Fig.13　The Twelfth Synthetic Method of 2-Phenylcyclopropylamine

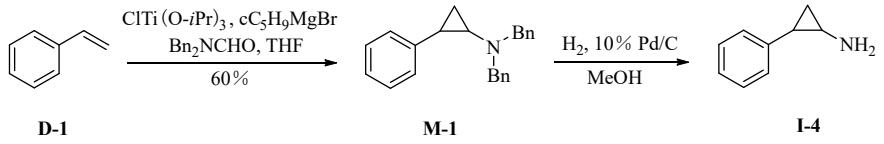


图 14　2- 苯基环丙胺的合成方法十三

Fig.14　The Thirteenth Synthetic Method of 2-Phenylcyclopropylamine

苯基环丙基］乙酰胺（**O-1**），**O-1** 在碘代三甲硅烷作用下脱保护，加入甲醇回流，得到 2- 苯基环丙 -1- 胺的氢碘酸盐（**O-2**）（图 16）。该路线总收率 56.8%，操作简便、条件温和，主要得到合成方法报道较少的顺式 2- 苯基环丙胺产物。

2.2 通过以分子内反应策略构建环丙胺

2.2.1 以肉桂醛为原料

2019 年，文献 [31] 以肉桂醛（**P-1**）为原料，在溴化铜催化下与联硼酸频哪醇酯反应得到 3- 苯基 -3- 硼烷丙醛（**P-2**），**P-2** 与二苯甲胺通过环合反应得 *N*- 苯基 -*N*-（2- 苯基环丙基）苯胺（**P-3**），**P-3** 在甲醇中经 $Pd(OH)_2/C$ 催化氢化脱去苯基得到 **I-4**（图 17）。该路线共 3 步反应，总收率约 26%，主要得到反式产物（*trans* ∶ *cis*=88 ∶ 12）。本路线成本较低，反应条件温和，反应时间短，可操作性强，目标产物主要为反式构型，易于实线工业化生产。

2.2.2 通过 Mitsunobu 反应构建环丙胺

用 1,2- 二氟苯（**Q-1**）在氯化铝催化下，于二氯甲烷中与氯乙酰氯发生 Friedel-Crafts 酰基化反应得到 3- 氯 -1-（3,4- 二氟苯基）- 丙 -1- 酮（**Q-2**），**Q-2** 在亚硝酸钠和碘化钠作用下发生硝化反应得 1-（3,4- 二氟苯基）-3- 硝基丙 -1- 酮（**Q-3**），**Q-3** 的羰基被硼烷还原为具有立体异构的羟基，得到（*S*）-1-（3,4- 二氟苯基）-3- 硝基丙 -1- 醇（**Q-4**），**Q-4** 在三苯膦（PPh_3）、偶氮二甲酸二异丙酯（EDAD）存在下发生 Mitsunobu 反应得到具有单一手性构型的 **Q-5**，**Q-5** 的硝基最后在锌粉 / 盐酸作用下还原，并成盐得到（1*R*,2*S*）-2-（3,4- 二氟苯基）环丙 -1- 胺扁桃酸盐（**Q-6**）（图 18）[32—33]。该路线共 5 步，通过该路线可以直接得到抗凝血药替格瑞洛的中间体，同时该反应无需使用昂贵的金属催化剂及手性配体，但总产率较低（约 22.5%）[12]。

2.2.3 通过偕二硼酸酯的立体专一性闭环反应构建环丙烷

文献 [34] 利用 γ- 位离去基团促进偕二硼酸酯活化，使其发生立体专一性的分子内闭环反应，实现了环丙烷硼酸酯的立体选择性合成。路线 A：以 3- 苯基丙烷偕二硼酸酯（**R-1**）为原料，通过在光照条件下的自由基溴代反应引入溴原子得到 3- 溴 -3- 苯基丙烷偕二硼酸酯（**R-2**），**R-2** 在氢氧化锂作用下

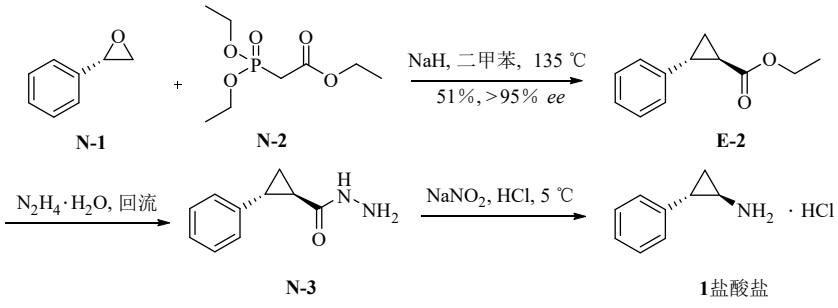


图 15 2- 苯基环丙胺的合成方法十四

Fig.15 The Fourteenth Synthetic Method of 2-Phenylcyclopropylamine

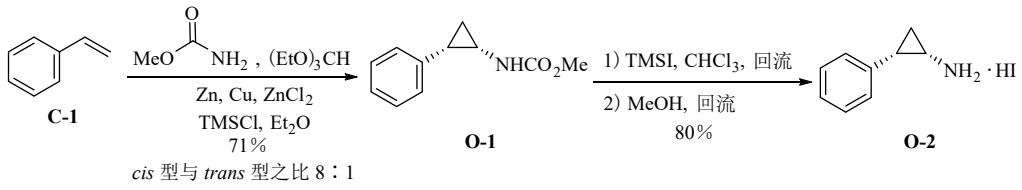


图 16 2- 苯基环丙胺的合成方法十五

Fig.16 The Fifteenth Synthetic Method of 2-Phenylcyclopropylamine

进行闭环反应得到（1*R*,2*R*）-2- 苯基环丙基硼酸酯（**R-5**）。该路线产率高达 91%，产物非对映选择性较高（*dr*>50 ∶ 1）。路线 B：以（*S*）-2- 苯基环氧乙烷与锂化双［（频哪醇）硼基］甲烷（**R-3**）为原料进行开环反应，随后使用氯磷酸二苯酯进行保护，得到具有手性的、γ- 位离去基团取代的 3- 苯基丙烷偕二硼酸酯（**R-4**），**R-4** 同样在弱碱作用下进行闭环得到 **R-5**。以上路线所得的 **R-5** 在氟化氢钾作用下得到三氟［（1*R*,2*R*）-2- 苯基环丙基］硼酸钾（**R-6**），接着与四氯化硅（$SiCl_4$）和苄基叠氮反应得到（1*R*,2*S*）- 型的 **R-7**。该路线实用性较强，可高效、快速且立体专一性合成 LSD1/KDM1A 抑制剂 ORY-1001（图 19）。

3　总结

综上所述，2- 苯基环丙胺主要由环丙烷类衍生物直接合成和从头构建环丙烷策略合成。由环丙烷类衍生物直接合成有以下 3 种途径：①以环丙胺衍生物为原料，先后通过 C（sp^3）-H 键硼烷化和 Suzuki-Miyaura 偶联得到目标产物；②在碱和锌盐作用下，利用利用 2- 苯基环丙醇为原料直接合成；③微生物转化将 **C-1** 转化为化合物 **C-2**，**C-2** 经过 Curtius 重排得到目标产物。从头构建环丙烷衍生物策略主要包括由重氮化物、硝基乙酸酯为原料构建环丙烷衍生物、通过 Corey-Chaykovsky 反应、Kulinkovich-de Meijere 等分子间反应构建环丙烷衍生物以及通过 Mitsunobu 等分子内反应构建环丙烷衍生物。以偶氮化物为原料合成 2- 苯环丙胺由于反应条件温和、路线较为成熟，是目前较常使用的合成方法，但是反应中用到的偶氮化物、浓盐酸、氢氧化钠不利用工业化安全生产，且废水处理困难。

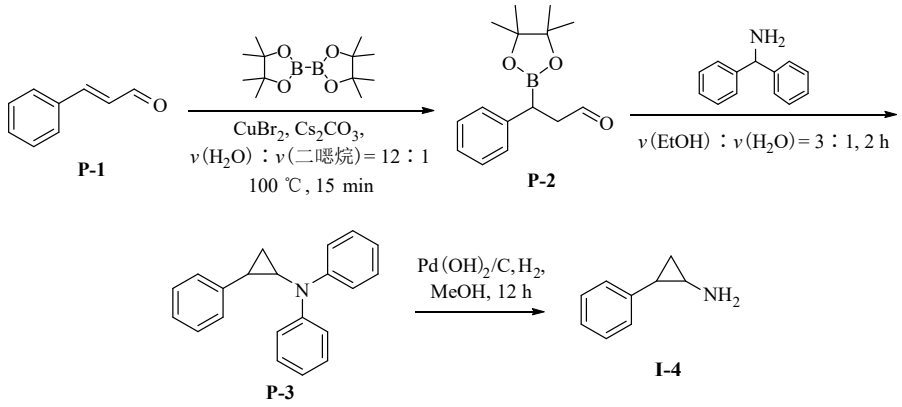


图 17　2- 苯基环丙胺的合成方法十六

Fig.17　The Sixteenth Synthetic Method of 2-Phenylcyclopropylamine

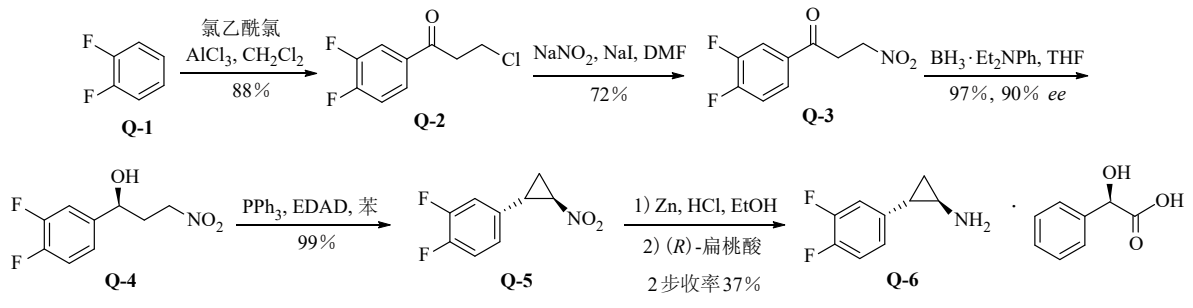


图 18　2- 苯基环丙胺衍生物的合成方法十七

Fig.18　The Seventeenth Synthetic Method of 2-Phenylcyclopropylamine Derivative

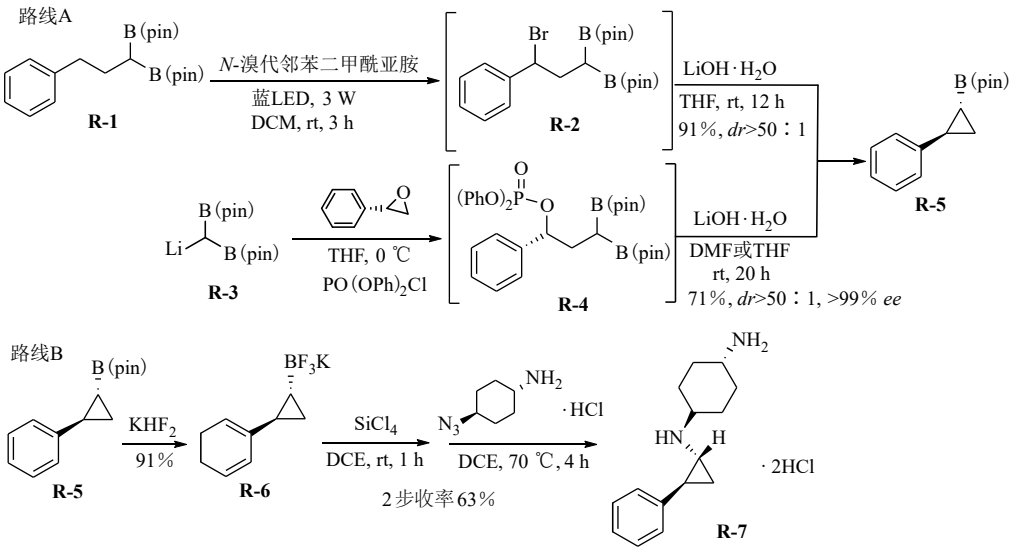


图 19 2- 苯基环丙胺衍生物的合成方法十八

Fig.19 The Eighteenth Synthetic Method of 2-Phenylcyclopropylamine Derivative

2- 苯基环丙胺结构中含有 2 个手性中心，大部分反应路线合成的 2- 苯基环丙胺为反式构型的混合物或某种单一的反式构型。近年来随着有机合成方法学研究的深入，Kulinkovich-de Meijere 反应，C-H、C-B 键官能团化等特殊的反应也逐渐应用于 2- 苯基环丙胺的合成。相信随着合成方法学的发展，2- 苯基环丙胺类衍生物的合成工艺会进一步得到优化，将出现更多对映选择性高、操作简便、低成本、高收率、环境友好、适宜工业化生产的合成路线。

参考文献：

[1] KHAN M N A, SUZUKI T, MIYATA N. An overview of phenylcyclopropylamine derivatives: biochemical and biological significance and recent developments [J]. *Med Res Rev*, 2013, **33**(4): 873-910.

[2] ULRICH S, RICKEN R, ADLI M. Tranylcypromine in mind(part Ⅰ): review of pharmacology [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2017, **27**(8): 697-713.

[3] RICKEN R, ULRICH S, SCHLATTMANN P, *et al*. Tranylcypromine in mind(part Ⅱ): review of clinical pharmacology and meta-analysis of controlled studies in depression [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2017, **27**(8): 714-731.

[4] KIANI C. Tranylcypromine: its pharmacology, safety, and efficacy [J]. *Am J Psychiatry Resid J*, 2020, **15**(4): 3-5.

[5] TSAI T Y, HSU T, CHEN C T, *et al*. Novel *trans*-2-aryl-cyclopropylamine analogues as potent and selective dipeptidyl peptidase Ⅳ inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem*, 2009, **17**(6): 2388-2399.

[6] TRIPATHI A C, UPADHYAY S, PALIWAL S, *et al*. Privileged scaffolds as MAO inhibitors: retrospect and prospects [J]. *Eur J Med Chem*, 2018, **145**: 445-497.

[7] ULRICH S, RICKEN R, BUSPAVANICH P, *et al*. Efficacy and adverse effects of tranylcypromine and tricyclic antidepressants in the treatment of depression: a systematic review and comprehensive meta-analysis [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2020, **40**(1): 63-74.

[8] SCHMIDT D M Z, MCCAFFERTY D G. *trans*-2-Phenylcyclopropylamine is a mechanism-based inactivator of the histone demethylase LSD1 [J]. *Biochemistry*, 2007, **46**(14): 4408-4416.

[9] FANG Y, LIAO G, YU B. LSD1/KDM1A inhibitors in clinical trials: advances and prospects [J]. *J Hematol Oncol*, 2019, **12**(1): 129.

[10] ZHANG S, LIU M, YAO Y, *et al*. Targeting LSD1 for acute myeloid leukemia(AML) treatment [J]. *Pharmacol Res*, 2021, **164**: 105335.

[11] DAI X J, LIU Y, XIONG X P, *et al*. Tranylcypromine based lysine-specific demethylase 1 inhibitor: summary and perspective [J]. *J Med Chem*, 2020, **63**(23): 14197-14215.

[12] BAJAJ P, SREENILAYAM G, TYAGI V, *et al*. Gram-scale

synthesis of chiral cyclopropane-containing drugs and drug precursors with engineered myoglobin catalysts featuring complementary stereoselectivity [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2016, **55**(52): 16110-16114.

[13] MIYAMURA S, ARAKI M, SUZUKI T, *et al*. Stereodivergent synthesis of arylcyclopropylamines by sequential C-H borylation and Suzuki-Miyaura coupling [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2015, **54**(3): 846-851.

[14] SHI Y, YANG Y, XU S. Iridium-catalyzed enantioselective C(sp^3)-H borylation of aminocyclopropanes [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2022, **61**(19): e202201463.

[15] MILLS L R, BARRERA ARBELAEZ L M, ROUSSEAUX S A L. Electrophilic zinc homoenolates: synthesis of cyclopropylamines from cyclopropanols and amines [J]. *J Am Chem Soc*, 2017, **139**(33): 11357-11360.

[16] WANG M X, FENG G Q. Enantioselective synthesis of chiral cyclopropane compounds through microbial transformations of *trans*-2-arylcyclopropanecarbonitriles [J]. *Tetrahedron Lett*, 2000, **41**(33): 6501-6505.

[17] BENELKEBIR H, HODGKINSON C, DURIEZ P J, *et al*. Enantioselective synthesis of tranylcypromine analogues as lysine demethylase (LSD1) inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem*, 2011, **19**(12): 3709-3716.

[18] WURZ R P, CHARETTE A B. An expedient and practical method for the synthesis of a diverse series of cyclopropane α-amino acids and amines [J]. *J Org Chem*, 2004, **69**(4): 1262-1269.

[19] ZHU S, PERMAN J A, ZHANG X P. Acceptor/acceptor-substituted diazo reagents for carbene transfers: cobalt-catalyzed asymmetric *Z*-cyclopropanation of alkenes with α-nitrodiazoacetates [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2008, **47**(44): 8460-8463.

[20] MORELLATO L, LEFAS-LE GAL M, LANGLOIS M, *et al*. Synthesis of new *N*-(arylcyclopropyl) acetamides and *N*-(arylvinyl) acetamides as conformationally-restricted ligands for melatonin receptors [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, **23**(2): 430-434.

[21] PIETRUSZKA J, SOLDUGA G. Enantiomerically pure cyclopropylamines from cyclopropylboronic esters [J]. *Eur J Org Chem*, 2009, **2009**(34): 5998-6008.

[22] AGGARWAL V K, DE VICENTE J, BONNERT R V. Catalytic cyclopropanation of alkenes using diazo compounds generated *in situ*: a novel route to 2-arylcyclopropylamines [J]. *Org Lett*, 2001, **3**(17): 2785-2788.

[23] ZHU C, LI J, CHEN P, *et al*. Transition-metal-free cyclopropanation of 2-aminoacrylates with *N*-tosylhydrazones: a general route to cyclopropane α-amino acid with contiguous quaternary carbon centers [J]. *Org Lett*, 2016, **18**(6): 1470-1473.

[24] CYR P, CÔTÉ-RAICHE A, BRONNER S M. Transition-metal-free synthesis of tertiary aminocyclopropanes [J]. *Org Lett*, 2016, **18**(24): 6448-6451.

[25] MOREAU B, CHARETTE A B. Expedient synthesis of cyclopropane α-amino acids by the catalytic asymmetric cyclopropanation of alkenes using iodonium ylides derived from methyl nitroacetate [J]. *J Am Chem Soc*, 2005, **127**(51): 18014-18015.

[26] 朱金丽, 孙同月, 朱国华, 等. 一种(1*R*,2*S*)-2-芳基苯环丙胺衍生物的化学合成方法: 中国, 102863341 [P]. 2013-01-09.

[27] FALER C A, JOULLIÉ M M. The Kulinkovich reaction in the synthesis of constrained *N*,*N*-dialkyl neurotransmitter analogues [J]. *Org Lett*, 2007, **9**(10): 1987-1990.

[28] ARMSTRONG A, SCUTT J N. Stereocontrolled synthesis of 3-(*trans*-2-aminocyclopropyl) alanine, a key component of belactosin A [J]. *Org Lett*, 2003, **5**(13): 2331-2334.

[29] NAIK A M, SAWANT, SHREEKANT D, *et al*. A novel one pot process for the preparation of tranylcypromine sulfate: IN, 2015MU04808 [P]. 2017-06-23.

[30] ISHIKAWA S, SHEPPARD T D, D'OYLEY J M, *et al*. A rapid route to aminocyclopropanes via carbamatoorganozinc carbenoids [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2013, **52**(38): 10060-10063.

[31] 宋恭华, 黄　兮, 王佳毅, 等. 一种芳基环丙胺类化合物的合成方法: 中国, 110467532 [P]. 2019-11-19.

[32] LI C, SU M, ZHU W, *et al*. Structure-activity relationship study of indolin-5-yl-cyclopropanamine derivatives as selective lysine specific demethylase 1 (LSD1) inhibitors [J]. *J Med Chem*, 2022, **65**(5): 4335-4349.

[33] 王　剑, 俞传明. 替格瑞洛环丙胺中间体的合成研究进展 [J]. 浙江化工, 2017, **48**(6): 17-19.

[34] CHEN X Y, GAO F C, NING P F, *et al*. Facile access to cyclopropylboronates via stereospecific deborylative cyclization: a leaving group-assisted activation of geminal diborons [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2023, **62**(21): e202302638.