

探寻Petasis-硼酸-Mannich反应的奥秘

蔡美慧, 黄熠, 马星星*, 宋秋玲*

福州大学化学学院, 福州 350108

摘要: 本文聚焦于Petasis-硼酸-Mannich反应, 系统阐述其起源、反应机理、研究进展及其在有机合成中的应用。该反应作为有机硼化学领域的重要反应, 为传统Mannich反应提供了创新性的拓展, 丰富了大学有机化学教学内容。通过对Petasis-硼酸-Mannich反应的介绍, 有助于学生在掌握经典Mannich反应知识的基础上, 激发对有机硼化学领域的学习兴趣与探索热情。

关键词: Petasis反应; 有机硼酸; 多组分反应; 烯丙基胺; 苄基胺

中图分类号: G64; O6

Exploring the Mysteries of the Petasis-Boronic Acid-Mannich Reaction

Meihui Cai, Yi Huang, Xingxing Ma*, Qiuling Song*

College of Chemistry, Fuzhou University, Fuzhou 350108, China.

Abstract: This review provides a comprehensive examination of the Petasis-boronic acid-Mannich reaction, systematically elucidating its origin, reaction mechanism, research progress, and applications in organic synthesis. As a significant advancement in organoboron chemistry, this reaction represents an innovative extension of the traditional Mannich reaction and contributes to the enrichment of university-level organic chemistry curricula. By introducing the Petasis-boronic acid-Mannich reaction, this work aims to enhance students' understanding of advanced organic reactions while fostering their interest and enthusiasm for exploring the field of organoboron chemistry, building upon their foundational knowledge of the classical Mannich reaction.

Key Words: Petasis reaction; Organoboronic acid; Multicomponent reaction; Allylamine; Benzylamine

Petasis-硼酸-Mannich反应, 即Petasis反应, 是一种多组分反应, 主要利用烯基或芳基硼酸与胺及醛、酮等多组分合成烯丙基或苄基胺, 目前已被广泛应用于构建氨基酸、氨基醇及其相应的衍生物等结构片段。自被发现以来, 尽管只经历了短短三十年的发展历程, Petasis反应却展现出令人瞩目的蓬勃生命力。该反应作为一种在有机化学领域特色的合成方法, 具备诸多显著优势, 它不仅高效、原子经济性良好, 深度契合了可持续发展理念, 而且能有效减少废物产生, 展现出绿色化学的特质。同时, 还拥有多组分反应的优点, 在实际操作过程中, 反应无需对溶剂进行严格的无水无氧处理, 也不必额外添加金属催化剂以及Lewis或Brønsted酸碱试剂, 极大地简化了实验操作流程。更为突出的是, Petasis反应展现出了广泛的底物兼容性、目标产物高产性、良好的官能团耐受性, 并且在多种催化系统下Petasis反应均可适用。凭借这些独一无二的优势, 近年来, Petasis反应受到了众多有机化学家的广泛关注与深入研究。人们惊喜地发现, 通过Petasis反应, 仅需简单的操作步骤, 在温

收稿: 2024-12-11; 录用: 2025-04-15; 网络发表: 2025-07-03

*通讯作者, Emails: maxx@fzu.edu.cn (马星星); qsong@fzu.edu.cn (宋秋玲)

基金资助: 污染物分析与资源化技术湖北省重点实验室开放基金重点项目(PA240102); 福建省自然科学基金(2022J02009, 2022J05016)

和的反应条件下, 便可借助“一锅法”轻松构建出新的C—C键, 进而生成烯丙基胺、手性氨基酸、手性氨基醇以及2-取代的苯酚衍生物等一系列在有机合成中极为重要的中间体。这使得该反应在新药设计与合成、组合化学以及天然产物合成等诸多领域都展现出了广阔的应用前景。就目前的情况来看, 国内外大学有机化学教材^[1]大多仅局限于对传统Mannich反应进行简单介绍, 对于Petasis反应却鲜有提及。鉴于Petasis反应所具备的独特优势, 倘若能将这部分内容纳入教学体系, 用作前沿知识拓展的一部分, 不仅可以弥补教材滞后性, 及时反映学科动态, 促进知识整合, 还可以拓展学生视野, 通过机理对比帮助学生从分子设计层面深化对Mannich反应的理解, 形成“结构-性质-反应-拓展-应用”的认知体系, 激发学生科研兴趣, 培养学生对学科动态的敏锐洞察力。因此, 本文将着重围绕Petasis反应的起源、机理、研究进展以及合成应用这几个关键点, 对该反应的优越性进行全面且深入的概述, 推动Petasis反应在教学与科研中的普及。

1 Petasis-硼酸-Mannich反应的起源与反应机理

Mannich反应是一种有机化学反应。在该反应中, 含有活泼氢的化合物, 像醛、酮、酸、酯、腈、硝基化合物、炔烃、酚等, 会与甲醛(或其他醛)以及胺(伯胺、仲胺或氨)发生缩合反应, 最终生成 β -氨基(羰基)化合物。它于1917年被德国化学家卡尔·曼尼希首次发现并予以报道^[2], 便以曼尼希之名来命名。Mannich反应, 常简称为曼氏反应, 也被称作胺甲基化反应, 属于一种典型的三组分反应(图1)。在该反应中, 当亲核试剂加入到亚胺盐或者亚胺里后, 所生成的产物为取代的 β -胺基酰基化合物, 这类化合物通常被叫做Mannich碱。

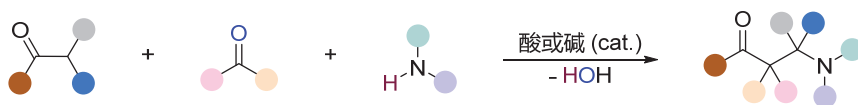


图1 传统Mannich反应^[2]

Mannich反应在酸性或碱性条件下均可使反应顺利进行, 常见的是在酸性条件下反应。对于该反应在酸性条件下的反应机理如下。1) 羰基活化: 酸性条件下羰基氧质子化, 带正电荷的羰基碳亲电性增强, 与质子化胺亲核加成, 生成带羟基的中间体; 2) 脱水成亚胺: 中间体经过质子转移后脱水形成亚胺正离子; 3) 烯醇进攻: 含有活泼氢的羰基化合物在酸性条件下, 活泼氢质子化离去, 形成烯醇式结构。其 α -C上的电子云密度相对较高, 具有亲核性, 作为亲核试剂进攻亚胺正离子上带正电荷的碳, 亲核加成, 形成一个新的C—C键。4) 产物生成: 经质子转移等步骤, 最终得到Mannich反应产物, 即 β -氨基羰基化合物(图2)。

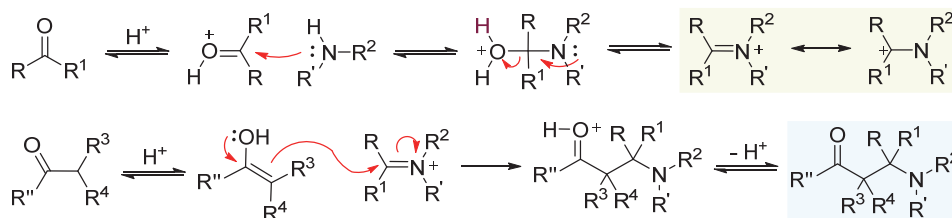


图2 Mannich反应机理^[2]

1993年, Petasis和他的同事^[3]报道了一种有趣的三组分反应, 具体是由二级胺、多聚甲醛以及烯丙基硼酸共同参与, 有效制备出了烯丙胺(图3)。在该反应机制中, 烯基或芳基硼酸所起到的作用, 与在传统的Mannich反应中烯醇所发挥的作用有着高度的相似性, 鉴于此特点, 同时, 为了铭记Petasis

在这一反应发现及发展过程中所做出的突出贡献,人们把这个反应命名为Petasis-硼酸-Mannich反应,简称为Petasis反应(图3)。此反应被视作是Mannich反应的烷基硼酸变体,之后, Petasis反应逐渐走进大众视野,迎来了蓬勃发展的大好局面。

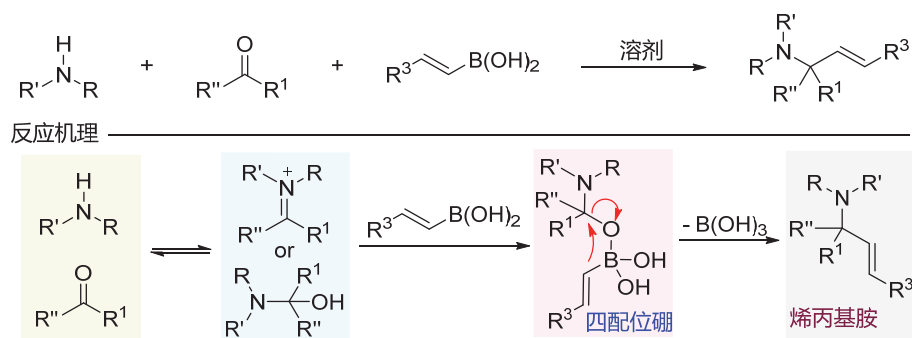


图3 Petasis-硼酸-Mannich反应及其机理^[3]

2 Petasis-硼酸-Mannich反应的研究进展

Petasis反应作为一种重要的有机化学反应,涉及胺、醛与烯基或芳基硼酸之间的反应过程,其产物为取代胺类化合物。这一反应提供了有别于还原胺化反应的另一种合成取代胺类的新颖方法。近些年, Petasis反应在有机化学领域备受关注,化学家们围绕Petasis反应展开了数量众多的拓展研究。

2.1 双组分Petasis型反应

相较于传统的Petasis反应,双组分Petasis型反应,其参与反应的组分数有所减少,仅由两组关键组分构成,却依然保留着Petasis反应所持有的特性及化学转化潜力。2017年, Carrera课题组^[4]报道了一项新方案(图4),该方案使用预活化的三氟硼酸盐复合物,在无亲电试剂组分上进行 α -hetero取代反应,极大地拓展了Petasis反应的适用范围。在较为温和的反应条件下,各类乙烯基、芳香族以及杂芳烃三氟硼酸盐在反应过程中的原子利用效率颇高。不仅如此,反应还适用于多种由氨基甲酸酯保护的亚胺和烯胺亲电试剂。值得一提的是,它首次达成了脂肪醛的有效偶联,为Petasis反应在有机合成领域的进一步应用开辟了新的可能。

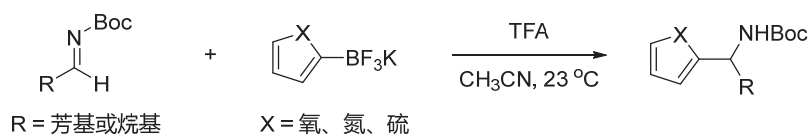


图4 双组分Petasis型反应^[4]

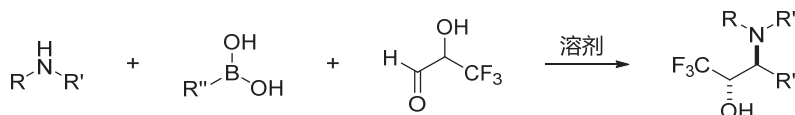
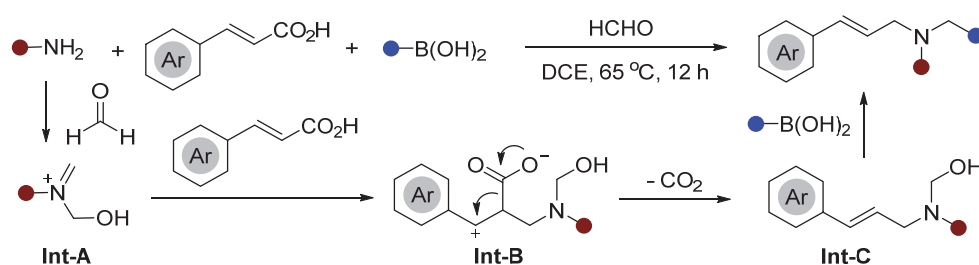
2.2 三组分Petasis型反应

2000年, Petasis等^[5]报道了一种针对 α -三氟甲基- β -氨基醇的多组分立体控制合成方案(图5)。 α -三氟甲基- β -氨基醇是一种特殊的有机物,它在药物设计领域有着举足轻重的地位,一方面可作为拟肽物、过渡态模拟物发挥作用,另一方面是相应的氟烷基胺基酮的新型前体,为药物研发等工作提供了重要的物质基础。Petasis反应应用于该有机物的合成,极大地缩减了传统合成 α -三氟甲基- β -氨基醇的繁杂途径,同时解决了传统合成方法所欠缺的非对映选择性不足的问题,使 α -三氟甲基- β -氨基醇的合成变得更为高效、精准。

2.3 四组分Petasis型反应

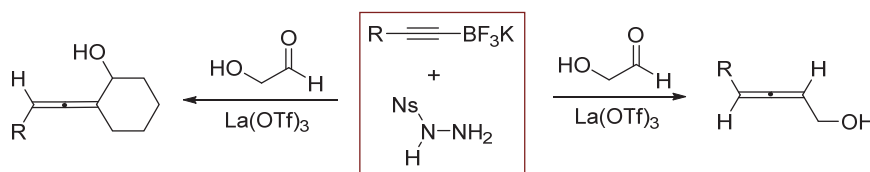
烯丙基胺的传统合成工艺主要依赖 S_N2 /过渡金属催化。其反应条件通常较为苛刻,对官能团的

兼容性有限,且由于涉及金属催化剂的使用,不仅增加了成本,还可能在产物中引入金属杂质,限制其实际应用。与之相比,多组分反应作为有机合成的革命性进展,通过多组分协同实现复杂分子的单步构建,以高效路径赋能发展,并为复杂分子合成提供新范式。2024年, Lee科研团队^[6]成功研发出一种四组分合成烯丙基胺的新方法。该创新方法巧妙地运用(*E*)-3-(2,4,6-三甲氧基苯基)丙烯酸、硼酸、甲醛溶液以及伯胺作为反应原料,借助Petasis反应与脱羧偶联的连续反应机制,在无过渡金属催化下,高效地实现了烯丙基胺的合成,产率颇为可观(图6)。

图5 三氟甲基-β-氨基醇合成途径^[5]图6 烯丙胺的合成新方法^[6]

2.4 无痕Petasis反应

无痕Petasis反应是Petasis反应的一种特殊形式。在常规的有机合成反应中,反应物的某些官能团或结构片段在参与反应后会残留在产物中或者生成副产物,而无痕Petasis反应在反应过程中使用的特定试剂或结构部分在完成化学转化后,能够以一种不易察觉、几乎不会在最终产物中留下明显“痕迹”的方式离去,最终生成较为“纯净”、结构简洁且符合预期的目标产物,故而得名“无痕”Petasis反应。2012年, Mundal等^[7]报道了一种“一锅法”合成联烯化合物的成功案例(图7)。合成过程是通过羟基醛或酮、2-硝基苯磺酰肼(NBSH)以及炔基三氟硼酸盐发生偶联反应来实现的。鉴于其独特的反应机制和特点,这一合成过程被称作“无痕Petasis反应”。对比其他联烯化合物的合成工艺,无痕Petasis反应条件更为温和,它摆脱了传统合成工艺中存在的如高温高压、特殊试剂氛围等严苛限制,使反应能够在常规、易把控条件下顺利推进,为工业生产以及实验室规模的合成操作带来了极大便利。

图7 无痕Petasis反应构建联烯化合物^[7]

2.5 Petasis串联反应

串联反应,是指同一个反应环境并不进行新操作时,加入的反应物连续进行两步及以上的反应,该反应涉及两个及以上连续化学反应步骤,通常在单一反应容器中进行,即所谓的“一锅法”。它以高效率的原子利用率、中间产物无需分离和提纯以及操作便捷而备受青睐。Petasis反应是一种创

新性和创造性的有机反应，通过与其他反应串联，能够高效地构建具有多个手性中心的复杂 sp^3 杂环结构，为后续的结构修饰和化合物库的制备提供了便利。

2014年，Beau研究小组^[8]发表了一种合成策略，该策略将Petasis反应与分子内Diels-Alder反应串联，实现了六氢异吲哚骨架的一步构建(图8)。此方法在立体选择性方面展现出极好的特性，其适用范围广泛，涵盖了游离糖等多种底物，并且在高效构建新型杂环结构领域彰显出了巨大的应用潜力。通过进一步与其他类型的开环和闭环反应的顺序策略(如交叉复分解/Michael加成闭环反应等等)相结合，能够构建出更加多样化的骨架结构。

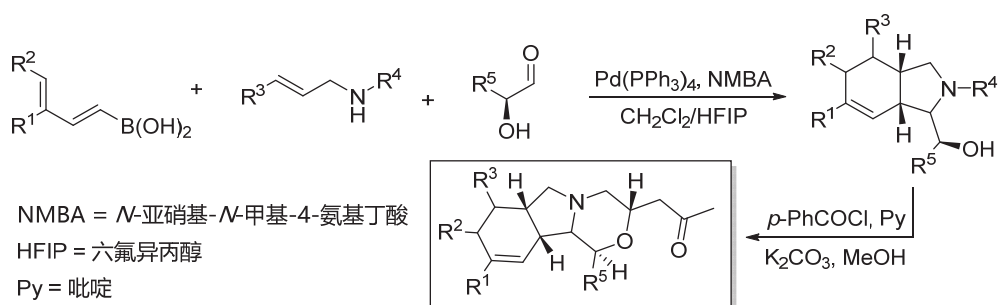


图8 一锅法构建六氢异吲哚衍生物^[8]

2012年，Rozwadowska团队^[9]也开辟了一条新颖的合成路线。该路线将Petasis反应与Pomeranz-Fritsch-Bobbitt环化反应有机结合，用以合成四氢异喹啉-1-羧酸(图9)。该方法的显著特征在于拥有叔碳中心，并且运用氨基乙醛缩醛或其 N -烷基衍生物(Pomeranz-Fritsch合成中的关键试剂)作为胺的组成部分。这一合成路线不但拓展了Petasis反应在构建复杂分子时的应用范畴，还整合了Pomeranz-Fritsch-Bobbitt环化步骤，达成了从简单前体到目标分子的高效转化。

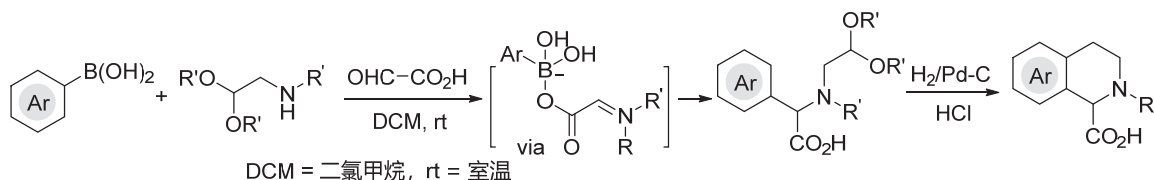


图9 四氢异喹啉-1-羧酸的合成^[9]

2013年，Sridhar科研团队^[10]运用 (Z) -1-烯炔-1,2-二硼酸酯当作起始原料，致力于合成 (E) - γ -硼化不饱和氨基酯及其衍生物(见图10)。该合成方法采用双步策略：首先通过Petasis反应区域选择性在 (Z) -1-烯炔-1,2-二硼酸酯末端C-B键构建氨基酯中间体，随后，氨基酯中间体与亲电试剂进行Suzuki偶联。这一系列有序的反应步骤，最终可实现多种类型产物的获取。该方法通过串联反应实现高效官能化修饰，具有以下优势：1) 突破传统双硼酸盐转化路径限制；2) 利用硼酯多功能性拓展氨基酯衍生物合成；3) 反应条件温和可控，产率高、选择性好；4) 适用于复杂分子构建，为药物及材料研发提供高效合成工具。

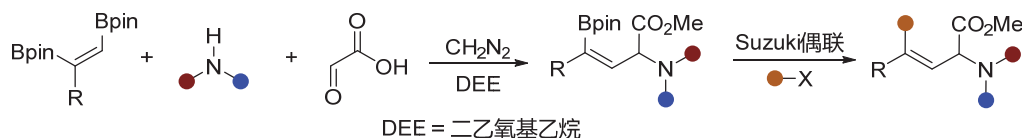


图10 Petasis与Suzuki偶联相结合^[10]

3 Petasis-硼酸-Mannich反应的合成应用

Petasis-硼酸-Mannich反应是有机合成的关键方法，它通过架起理论到实践的桥梁，在复杂分子合成中展现出独特优势，成功应用于抗生素、抗癌药物等高附加值化合物的合成。

3.1 活性物质的高效合成

氨基噻吩是一类具有生物活性的化合物^[11]，曾被相关研究报道为潜伏核糖核酸酶的激活剂，且其抗病毒活性也已得到评估，被人们应用于激活核糖核酸酶，进而实现对致癌*m*-RNA切割这一关键操作中。2020年，吴鹏团队^[12]报道了一种利用Petasis三组分反应来获取高度官能化2-氨基噻吩的合成方法(图11)，这一成果为氨基噻吩类化合物的合成提供了新的途径与思路。

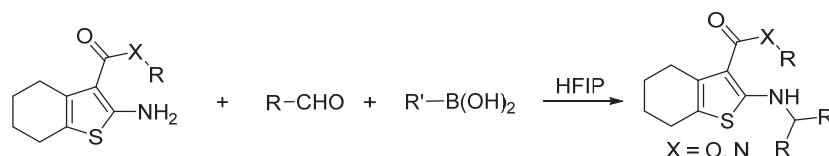


图11 2-氨基噻吩的合成^[12]

3.2 药物骨架的成功构建

近几十年来，在美国食品药品监督管理局(FDA)批准的药物中，硼杂环应用范围不断扩大，所发挥的作用日益凸显。Oxaboroles作为硼杂环家族中具有多样化生物活性的化合物^[13]，在抗癌、抗疟及抗病毒药物研发中展现出多领域应用潜力。2024年，Stanley等^[14]开发了一种简洁高效的方法，专门用于高产率合成高度取代的Oxaboranes硼化物(图12)。该方法填补了此前相关报道方法在Oxaboranes合成方面的空白，为硼杂环类化合物在药物合成领域的深入应用拓宽了道路。

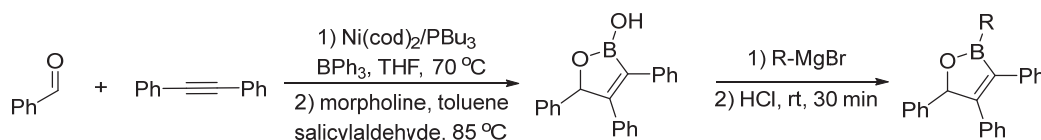


图12 Oxaboranes硼化物的合成^[14]

3.3 抗菌剂的有效制备

当下，多重耐药细菌已然成为公共卫生领域所面临的巨大威胁之一，也是致使大多数人遭受感染的重要原因。面对这一严峻形势，2018年，Candeias等^[15]开发了一种应用Petasis反应合成氨基烷基酚的方法(图13)。该方法从5-硝基水杨酰基苯酚出发，成功制备出抗菌剂氨基烷基酚。这一合成方法具有双重优势：其一，扩充了氨基烷基酚类化合物库；其二，实验验证该方法制备出的抗菌剂对金黄色葡萄球菌、粪肠球菌等致病菌展现出更强的选择性抑制活性，较传统同类制剂提升效果显著。这一成果为应对多重耐药菌感染难题提供了更有力的解决方案。

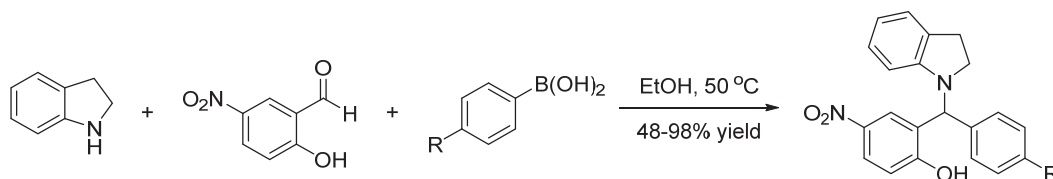


图13 抗菌剂氨基烷基酚的制备^[15]

4 总结与展望

本文主要介绍了Petasis-硼酸-Mannich反应的起源、机理、研究进展以及其合成应用,向读者们较为全面地概述了Petasis-硼酸-Mannich反应的全方位蓬勃发展。该反应借助广泛存在且易得的结构单元(胺、醛以及有机硼酸等),能够迅速构建出各种各样的化学结构,从而开拓出丰富的化学空间。作为有机合成领域中一种新兴的方法,当下Petasis反应正沿着更加绿色的反应策略、更为高效的产物合成以及更趋广泛的应用范围方向,不断拓展与延伸。我们满怀期待,希望在未来的日子里Petasis反应能够实现更大的突破,为有机合成乃至整个化学学科的发展注入更强劲的动力。与此同时,我们也期望本文所做的相关介绍,能够在本科有机教学过程中发挥一定的辅助作用,引导并鼓励学生去接触前沿科学知识,激发他们内在学习潜能,助力在化学生涯中迈出更加坚实的步伐,收获更多的成长与进步。

参 考 文 献

- [1] 邢其毅,裴伟伟,徐瑞秋,裴坚. 基础有机化学(下册). 第4版. 北京:北京大学出版社,2016:1109.
- [2] Mannich, C. *Arch. Pharm.* **1917**, *255*, 261.
- [3] Petasis, N. A.; Akritopoulou, I. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34* (4), 583.
- [4] Carrera, D. E. *Chem. Commun.* **2017**, *53* (81), 11185.
- [5] Prakash, G. S.; Mandal, M.; Schweizer, S.; Petasis, N. A.; Olah, G. A. *Org. Lett.* **2000**, *2* (20), 3173.
- [6] Lee, H.; Song, K. H.; Lee, S. *J. Org. Chem.* **2024**, *89* (19), 14527.
- [7] Mundal, D. A.; Lutz, K. E.; Thomson, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (13), 5782.
- [8] Cannillo, A.; Norsikian, S.; Tran Huu Dau, M. E.; Retailleau, P.; Iorga, B. I.; Beau, J. M. *Chem-Eur. J.* **2014**, *20* (38), 12133.
- [9] Chrzanowska, M.; Grajewska, A.; Meissner, Z.; Rozwadowska, M.; Wiatrowska, I. *Tetrahedron* **2012**, *68* (14), 3092.
- [10] Sridhar, T.; Berrée, F.; Sharma, G. V. M.; Carboni, B. *J. Org. Chem.*, **2014**, *79* (2), 783.
- [11] Bozorov, K.; Nie, L. F.; Zhao, J.; Aisa, H. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *140* (10), 465.
- [12] Hwang, J.; Borgelt, L.; Wu, P. *ACS Comb. Sci.* **2020**, *22* (10), 495.
- [13] Das, B. C.; Adil Shareef, M.; Das, S.; Nandwana, N. K.; Das, Y.; Saito, M.; Weiss, L. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2022**, *63* (1), 116748.
- [14] Dustin, D.; Youmans, A. M.; Levi, M. S. *Org. Lett.*, **2024**, *26* (35), 7297.
- [15] Rimpiläinen, T.; Andrade, J.; Nunes, A.; Ntungwe, E.; Fernandes, A. S.; Vale, J. R.; Gomes, J. P.; Rijo, P.; Candeias, N. R. *ACS Omega.* **2018**, *3* (11), 16191.