

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局



(43) 国际公布日
2010 年 8 月 26 日 (26.08.2010)

PCT

(10) 国际公布号
WO 2010/094210 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 491/048 (2006.01) B01J 31/02 (2006.01)
C07D 453/04 (2006.01) C07B 53/00 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2010/000188
- (22) 国际申请日: 2010 年 2 月 11 日 (11.02.2010)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
200910009332.5 2009 年 2 月 18 日 (18.02.2009) CN
- (71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 帝斯曼知识产权资产管理有限公司 (DSM IP ASSETS B.V.) [NL/NL]; 荷兰海牙海特欧弗龙 1 号, 6411 (NL)。
复旦大学 (FUDAN UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国上海市邯郸路 220 号, Shanghai 200000 (CN)。
- (72) 发明人: 及
- (75) 发明人/申请人 (仅对美国): 陈芬儿 (CHEN, Fen-er) [CN/CN]; 中国上海市邯郸路 220 号复旦大学化学系复旦-DSM 合成方法及手性技术联合实验室, Shanghai 200000 (CN)。
熊非 (XIONG, Fei) [CN/CN]; 中国上海市邯郸路 220 号复旦大学化学系复旦-DSM 合成方法及手性技术联合实验室, Shanghai 200000 (CN)。
- (74) 代理人: 北京东方亿思知识产权代理有限公司 (BEIJING EAST IP LTD.); 中国北京市东城区东长安街 1 号东方广场东方经贸城东 2 座 1602 室, Beijing 100738 (CN)。
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。
- 本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: PREPARATION METHOD OF (4S,5R)-HALF-ESTER

(54) 发明名称: (4S,5R)-半酯的制备方法

(57) Abstract: The method for preparing the (4S,5R)-half-ester which is the important intermediate of synthesizing the (+)-biotin is provided, which comprises reacting cycloanhydride with alcohol through enantioselective ring opening reaction in the presence of 9-sulfonamide epiquinine catalyst to obtain (4S,5R)-half-ester(I). The materials of reaction are cheap and easy to obtain, the reaction time is short, the operation is simple and the catalyst can be quantificationally recovered. This method has high yield and enantioselectivity, and is suitable for industrial production.

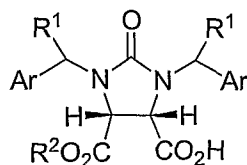
(57) 摘要: 本发明提供了一种合成 (+)-生物素的重要中间体: (4S,5R)-半酯的制备方法。此方法将环酞酮在 9-表奎宁磺酰胺催化剂的存在下与醇进行对映选择性开环制备 (4S,5R)-半酯 (I)。此法原料价廉易得、反应时间短、操作简便、催化剂可定量回收, 且具有高产率和对映选择性, 适于产业化生产。

WO 2010/094210 A1

(4*S*, 5*R*)- 半酯的制备方法

技术领域:

本发明属有机化学领域, 具体为提供一种(4*S*, 5*R*)- 半酯 (I) 的制备方法。



(I)

式中 R^1 为氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基、苯基、对甲苯基、3, 4-二甲基苯基、3, 4-二甲氧基苯基、3, 4, 5-三甲基苯基、3, 4, 5-三甲氧基苯基、对氯苯基, Ar 为苯基、对甲氧基苯基、3, 4-二甲基苯基、3, 4-二甲氧基苯基、3, 4, 5-三甲基苯基、3, 4, 5-三甲氧基苯基、对氯苯基、噻吩基苯基、呋喃基或者萘基; R^2 为 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_3\sim C_6$ 环烷基、 $C_2\sim C_6$ 烯基、芳烷基或芳烯基。

背景技术

(4*S*, 5*R*)- 半酯 (I) 是合成 (+)-生物素 ((+)-Biotin, 维生素 H) 的重要中间体。

该化合物最早由 Gerecke 等 (*Helv Chim Acta*, 1970, 53, 991) 报道, 将环酸酐 (II) 与环己醇单酯化制成外消旋环酸单环己醇酯再与伪麻黄碱进行非对映体结晶 (direct enantiomorphous crystallization) 拆分制备所需要的(4*S*, 5*R*)-半酯 (I); 此后德国专利 2058234、中国专利 106365、欧洲专利 92194 和陈芬儿等 (*高等学校化学学报*, 2001, 12, 1141) 分别报道了用脱氢松香胺、取代的手性二苯基乙胺和氯霉素副产物(1*S*, 2*S*)-苏式-1-(对硝基苯基)-1, 3-丙二醇为拆分剂的方法制备(4*S*, 5*R*)-半酯 (I)。遗憾的是以上方法均存在着单次拆分率低、操作复杂、成本较高等拆分法的通病。

Gerecke等 (*Helv Chim Acta*, 1970, 53, 991) 报道了以胆甾醇为手性辅助剂与环酸酐 (II) 反应形成非对映异构体环酸半酯, 经重结晶分离得(4*S*, 5*R*)-半酯 (I); 欧洲专利92194以光学活性取代手性仲醇和叔丁醇作为手性辅助剂制备了(4*S*, 5*R*)-半酯 (I); 但是以上方法均存在手性辅助剂价格昂贵、制备困难和不便回收等缺陷。

欧洲专利84892、陈芬儿等 (*Advanced Synthesis & Catalysis*, 2005, 347, 549) 分别报道了以猪肝酯酶和聚合猪肝酯酶为催化剂对内消选二酯的立体选择性水解的方法制备(4*S*, 5*R*)-半酯 (I); 中国专利1473832、101157655、101279947分别报道了以手性胺(1*S*, 2*S*)-1-(4-硝基苯基)-2-*N*, *N*-二甲氨基-3-三苯甲氧基-1-丙醇、9-炔丙基奎宁、(1*S*, 2*S*)-3-三烷基硅氧基胺基醇为手性催化剂催化环酸酐(II) 的不对称醇解制备 (4*S*, 5*R*)-半酯 (I) 的方法, 然而以上方法均对反应温度要

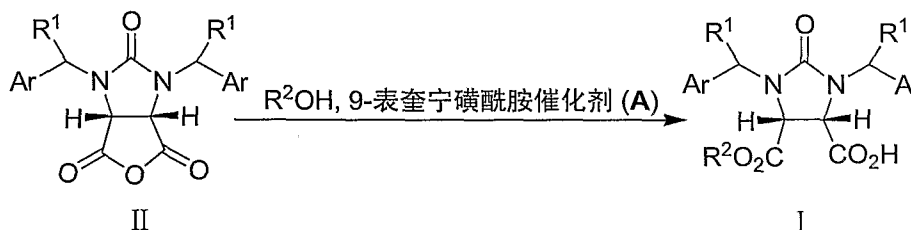
求苛刻，不利于产业化生产。

中国专利101284832报道了以9-表奎宁脲为手性催化剂在室温条件下高收率和高选择性制备 (4*S*, 5*R*)-半酯 (I) 的方法，该法虽然解决了不对称催化环酸酐 (II) 醇解对反应温度要求苛刻的缺陷，但还存在反应时间较长的缺陷。

发明内容

本发明目的在于克服现有技术不足，提供一种反应条件温和、时间短，高收率和高立体选择性制备(4*S*, 5*R*)-半酯 (I) 的方法。

本发明将环酸酐 (II) 在9-表奎宁磺酰胺催化剂 (A) 的催化下与醇进行对映选择性开环制得(4*S*, 5*R*)-半酯 (I)，总收率>90 %，*ee*>99 %。其合成路线如下：

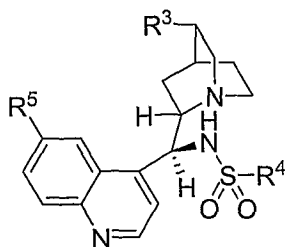


式中 R^1 为氢、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、苯基、对甲苯基、3, 4-二甲基苯基、3, 4-二甲氧基苯基、3, 4, 5-三甲基苯基、3, 4, 5-三甲氧基苯基、对氯苯基，Ar为苯基、对甲氧基苯基、3, 4-二甲基苯基、3, 4-二甲氧基苯基、3, 4, 5-三甲基苯基、3, 4, 5-三甲氧基苯基、对氯苯基、噻吩基苯基、呋喃基或者萘基； R^2 为 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ 环烷基、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ 烯基、芳烷基或芳烯基。

在本发明的不对称单酯化中，催化剂为结构如 (A) 所示的9-表奎宁磺酰胺化合物，它能使反应在室温的条件下，高收率和高立体选择性的制备(4*S*, 5*R*)-半酯 (I)，该方法反应时间短，同时手性催化剂 (A) 合成方便，原料来源广泛，并可定量回收，适于产业化生产。

在本发明的某些具体实施方式中，所述的催化剂 (A) (R^3 为乙基、乙烯基； R^4 为3, 5-双三氟甲基苯基； R^5 为-OR⁶， R^6 为甲基) 为已知化合物，其合成方法在本领域是已知的或者根据本领域技术人员公知的方法合成。

在本发明的某些具体实施方式中，所述的催化剂 (A) (R^3 为乙基、乙烯基； R^4 为4-三氟甲基苯基、4-硝基苯基、3, 5-双硝基苯基或环己基； R^5 为-OR⁶， R^6 为甲基) 为新合成化合物，其合成方法在本领域是已知的或者根据本领域技术人员公知的方法合成。



A

式中 R^3 为氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_2\sim C_6$ 烯基或 $C_2\sim C_6$ 炔基； R^4 为氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_2\sim C_6$ 烯基、 $C_2\sim C_6$ 炔基、 $C_3\sim C_6$ 环烷基、芳基或任何上述基的取代衍生物； R^5 为-H 或-OR⁶， R^6 为 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_3\sim C_6$ 环烷基、 $C_2\sim C_6$ 烯基、 $C_2\sim C_6$ 酰基、苄基、苯甲酰基、肉桂基或任何上述基的取代衍生物。

本发明所用的醇为 $C_1\sim C_6$ 脂肪醇、 $C_3\sim C_6$ 环烷基醇、 $C_2\sim C_6$ 烯醇、芳烷醇、芳基烯醇或上述醇的任选取代衍生物，如：甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇、环己醇、烯丙醇、苄醇、肉桂醇等，均可用于不对称单酯化反应。这些醇价廉易得，来源广泛。所用有机溶剂有卤代烃（如二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷、四氯化碳等）；脂肪烃（如己烷、庚烷、辛烷、壬烷、乙腈、乙酸乙酯等）；芳香烃（如苯、甲苯、二甲苯、硝基苯等）；各种卤代芳香烃（如氯苯等）；醚类溶剂（如乙醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃或1,4-二氧六环等）。这些溶剂来源广泛，价廉易得，便于回收。环酸酐（II）/醇/手性催化剂的摩尔比为1:1~10:0.01~2.2，反应即可顺利完成。反应温度控制在-20℃~50℃，反应时间控制在0.5~180 min 之间，反应即可完成。

本发明中，9-表奎宁磺酰胺催化剂（A）中 R^3 为乙基、乙烯基； R^4 为3,5-双三氟甲基苯基； R^5 为-OR⁶， R^6 为甲基的9-表奎宁磺酰胺催化剂为优选的手性催化剂，此催化剂具有合成方便，原料来源广泛，易于回收等优点。

本发明中，所用的醇为甲醇，来源广泛、价格低廉。

本发明中，所用有机溶剂优选为甲基叔丁基醚（MTBE），环境友好、来源广泛、价格低廉。

本发明中，环酸酐（II）/醇/手性催化剂的摩尔比优选为1:3~10:0.01~1.1。

本发明中，反应温度优选在0~25℃范围。

本发明中，反应时间优选在0.5~30min。

本发明具有反应条件温和、反应时间短、操作简便、原料价廉易得，所得产物具有高收率和高立体选择性，并且催化剂可定量回收套用，成本低，适于产业化生产。

具体实施方式

下述实施方式更好地说明本发明内容，但本领域技术人员可以理解的是限定

本发明范围的是本发明的权利要求，并不限于下述实施例。

实施例 1 将顺-1, 3-二苄基咪唑啉-2-酮-2H-呋喃并[3, 4-d]咪唑-2, 4, 6-三酮 (33.6 g, 0.10 mol)、催化剂 A ($R^3=-CH=CH_2$; $R^4=3,5-(CF_3)_2C_6H_3$; $R^5=-OR^6$, $R^6=CH_3$) (6.0 g, 0.01 mol)、甲基叔丁基醚 (1 L) 置于一干燥反应瓶中, 于 25 °C 滴加无水甲醇 (40.4 mL, 1 mol) 后持续搅拌 5 min。反应毕, 向剩余物中加入 2M 盐酸 (400 mL) 搅拌 10 min, 静置, 分出有机层, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压回收溶剂得到白色结晶性粉末 I ($R^1=-H$, $Ar=-Ph$, $R^2=-CH_3$, 34.2 g, 93 %), mp149~150 °C, $[\alpha]_D^{22}=+2.74^\circ$ (c 0.20, $CHCl_3$)
IR (KBr): $\nu=2979, 2384, 2281, 1742, 1463, 1229, 1169, 767cm^{-1}$.
 ^1H NMR ($CDCl_3$): $\delta=3.54$ (s, 1H, OCH_3), 4.00~4.04 (m, 2H, $C_{6a}-H$, $C_{3a}-H$), 4.16~4.80 (dddd, 4H, $2\times CH_2C_6H_5$), 7.19~7.53 (m, 10H, $2\times ArH$) ppm.
EI-MS: (m/z, %) = 368 (M^+ , 37), 323 (46), 309 (59), 265 (44), 154 (8), 136 (18), 91 (100).

催化剂的回收: 将分出的盐酸水溶液层用 20% NaOH 溶液调节 pH 至 14, 将析出的白色固体过滤, 干燥即可定量回收催化剂。

实施例 2 将顺-1, 3-二苄基咪唑啉-2-酮-2H-呋喃并[3, 4-d]咪唑-2, 4, 6-三酮 (33.6 g, 0.10 mol)、催化剂 A ($R^3=-CH=CH_2$; $R^4=3,5-(NO_2)_2C_6H_3$; $R^5=-OR^6$, $R^6=CH_3$) (5.8 g, 0.01 mol)、1, 4-二氧六环 (1 L) 置于一干燥反应瓶中, 于 25 °C 滴加丙炔醇 (58.2 mL, 1 mol) 后持续搅拌 5 min。反应毕, 向剩余物中加入 2 M 盐酸 (40 mL) 搅拌 10 min, 静置, 分出有机层, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压回收溶剂, 得白色结晶性粉末 I ($R^1=-H$, $Ar=-Ph$, $R^2=propargyl$, 37.2g, 95%), mp132.7~135.8 °C, $[\alpha]_D^{25}=+14.3^\circ$ (c 1.0, $CHCl_3$)。

实施例 3 将顺-1, 3-二苄基咪唑啉-2-酮-2H-呋喃并[3, 4-d]咪唑-2, 4, 6-三酮 (33.6 g, 0.10 mol)、催化剂 A ($R^3=-CH=CH_2$; $R^4=2-NO_2C_6H_4$; $R^5=-OR^6$, $R^6=CH_3$) (5.1 g, 0.01 mol)、1, 4-二氧六环 (0.5 L) 置于一干燥反应瓶中, 于 25 °C 滴加无水甲醇 (40.4 mL, 1.0 mol) 后持续搅拌 5 min。反应毕, 向剩余物中加入 2 M 盐酸 (400 mL) 搅拌 10min, 静置, 分出有机层, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压回收溶剂, 得白色结晶性粉末 I ($R^1=-H$, $Ar=-Ph$, $R^2=-CH_3$, 33.2 g, 90%), mp148~150 °C, $[\alpha]_D^{22}=+2.70^\circ$ (c 0.20, $CHCl_3$)。

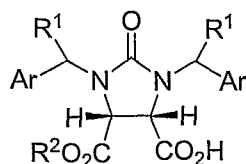
实施例 4 将顺-1, 3-二苄基咪唑啉-2-酮-2H-呋喃并[3, 4-d]咪唑-2, 4, 6-三酮 (33.6 g, 0.10 mol)、催化剂 A ($R^3=-CH=CH_2$; $R^4=4-FC_6H_4$; $R^5=-OR^6$, $R^6=CH_3$) (4.8 g, 0.01 mol)、四氢呋喃 (0.5 L) 置于一干燥反应瓶中, 于 25 °C 下滴加无水甲醇 (40.4 mL, 1.0 mol) 后持续搅拌 24 小时。反应毕, 向剩余物中加入 2 M 盐酸 (400 mL) 搅拌 10 min, 静置, 分出有机层, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压回收溶剂, 得白色结晶性粉末 I ($R^1=-H$, $Ar=-Ph$, $R^2=-CH_3$, 33.5 g,

91%), mp147~150 °C, $[\alpha]_D^{22}=+2.70^\circ$ (*c* 0.20, CHCl₃).

实施例 5 将顺-1, 3-二苄基咪唑啉-2-酮-2H-呋喃并[3, 4-d]咪唑-2, 4, 6-三酮 (33.6 g, 0.10 mol)、催化剂 A ($R^3=-CH=CH_2$; $R^4=3,5-(CF_3)_2C_6H_3$; $R^5=-OR^6$, $R^6=CH_3$) (66.0 g, 0.11 mol)、甲基叔丁基醚 (1 L) 置于一干燥反应瓶中, 于 25 °C 滴加无水甲醇 (40.4 mL, 1 mol) 后持续搅拌 0.5 min。反应毕, 向剩余物中加入 2M 盐酸 (400 mL) 搅拌 10 min, 静置, 分出有机层, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压回收溶剂得到白色结晶性粉末 I ($R^1=-H$, $Ar=-Ph$, $R^2=-CH_3$, 33.0 g, 90%), mp149~150 °C, $[\alpha]_D^{22}=+2.74^\circ$ (*c* 0.20, CHCl₃).

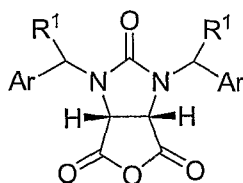
权利要求书

1、(4*S*, 5*R*)-半酯 (I) 的制备方法:



(I)

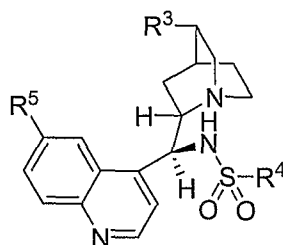
其特征在于环酸酐 (II) 在 9-表奎宁磺酰胺催化剂 (A) 的存在下与醇进行对映选择性开环制得(4*S*, 5*R*)-半酯 (I):



(II)

式中 R¹ 为氢、C₁~C₆ 烷基、苯基、对甲苯基、3, 4-二甲基苯基、3, 4-二甲氧基苯基、3, 4, 5-三甲基苯基、3, 4, 5-三甲氧基苯基、对氯苯基, Ar 为苯基、对甲氧基苯基、3, 4-二甲基苯基、3, 4-二甲氧基苯基、3, 4, 5-三甲基苯基、3, 4, 5-三甲氧基苯基、对氯苯基、噻吩基苯基、呋喃基或者萘基; R² 为 C₁~C₆ 烷基、C₃~C₆ 环烷基、C₂~C₆ 烯基、芳烷基或芳烯基;

所述的 9-表奎宁磺酰胺催化剂结构如 A 所示:



A

式中 R³ 为氢、C₁~C₆ 烷基、C₂~C₆ 烯基或 C₂~C₆ 炔基; R⁴ 为氢、C₁~C₆ 烷基、C₂~C₆ 烯基、C₂~C₆ 炔基、C₃~C₆ 环烷基、芳基或任何上述基的取代衍生物; R⁵ 为 -H 或 -OR⁶, R⁶ 为 C₁~C₆ 烷基、C₃~C₆ 环烷基、C₂~C₆ 烯基、C₂~C₆ 酰基、苄基、苯甲酰基、肉桂基或任何上述基的取代衍生物; 以及

所述的醇为 C₁~C₆ 脂肪醇、C₃~C₆ 环烷基醇、C₂~C₆ 烯醇、芳烷醇、芳基烯醇或上述醇的任选取代衍生物。

2、如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于所述的环酸酐 (II) /醇/手性催化

剂的摩尔比例为 1:1~10:0.01~2.2; 反应温度为 -20℃~50℃; 反应时间是 0.5~180 min。

3、如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于所用的醇为甲醇、烯丙醇、环己醇、苄醇或肉桂醇。

4、如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于所述有机溶剂为卤代烃、脂肪烃、芳香烃或醚类溶剂中的一种或几种。

5、如权利要求 4 所述的方法, 其特征在于所述有机溶剂为甲苯、乙醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、1, 4-二氧六环。

6、如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于环酸酐(II)/醇/手性催化剂的摩尔比为 1:3~10:0.01~1.1。

7、如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于由环酸酐(II)制备半酯(I)时的反应温度为 0~25℃。

8、如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于由环酸酐(II)制备半酯(I)时的反应时间为 0.5~30 min。

9、如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于所用的 9-表奎宁磺酰胺催化剂(A)中 R^3 为乙基、乙烯基; R^4 为芳基及其衍生物; R^5 为 -OR⁶, R^6 为甲基。

10、如权利要求 9 所述的方法, 其特征在于 R^4 为 3, 5-双三氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基、4-硝基苯基、3, 5-双硝基苯基或环己基。

11、如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于该反应在有机溶剂中于常温, 常压、加压或者减压的状态下进行。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/000188

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D,B01J,C07B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CPRS; CNKI; WPI; EPODOC; CAPLUS;REGISTRY

Biotin, quinin+, epiquinin+

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN101284832A(FUDAN UNIVERSITY), 15 October 2008(15.10.2008), see claims 1-8	1-11
Y	OH, Sang Ho et al.: A Highly reactive and enantioselective bifunctional organocatalyst for the methanolytic desymmetrization of cyclic anhydrides: prevention of catalyst aggregation, Angewandte Chemie, International Edition, 2008, Vol.47, No.41, pages 7872-7875, see compounds I,IV and table 1	1-11
Y	US6313247B1(LAEMMERHOFER M et al.), 06 November 2001(06.11.2001), see formula IX,X in figure 2 and tables 5-10	1-11
A	CN101157655A(FUDAN UNIVERSITY), 09 April 2008(09.04.2008), cited in the application, see claims 1-6	1-11

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
“L” document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	“&” document member of the same patent family
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 18 March 2010(18.03.2010)	Date of mailing of the international search report 06 May 2010 (06.05.2010)
Name and mailing address of the ISA/CN The State Intellectual Property Office, the P.R.China 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China 100088 Facsimile No. 86-10-62019451	Authorized officer LI Jie Telephone No. (86-10)62084368

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2010/000188

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN101284832A	15.10.2008	WO2009146607A	10.12.2009
US6313247B1	06.11.2001	WO9746557A	11.12.2007
		EP0912563A	06.05.1999
		AT259807T	15.03.2004
		DE69727679T	22.07.2004
CN101157655A	09.04.2008	WO2009046624A	16.04.2009
		WO2009049476A	23.04.2009

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/000188

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D491/048 (2006.01) i

C07D453/04 (2006.01) n

B01J31/02 (2006.01) n

C07B 53/00 (2006.01) n

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2010/000188

A. 主题的分类

参见附加页

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: C07D,B01J,C07B

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CPRS; CNKI; WPI; EPODOC; CAPLUS;REGISTRY

生物素, 表奎宁, 奎尼定, 奎尼丁, 奎宁, biotin, quinin+, epiquinin+

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
Y	CN101284832A(复旦大学), 15.10 月 2008 (15.10.2008), 参见权利要求 1-8	1-11
Y	OH, Sang Ho 等: A Highly reactive and enantioselective bifunctional organocatalyst for the methanolytic desymmetrization of cyclic anhydrides: prevention of catalyst aggregation, Angewandte Chemie, International Edition, 2008 年,第 47 卷, 第 41 期, 第 7872-7875 页, 参见化合物 I,IV, 以及表格 1	1-11
Y	US6313247B1 (LAEMMERHOFER M 等), 06.11 月 2001 (06.11.2001), 参见图 2 的式 IX,X 以及表 5-10	1-11
A	CN101157655A (复旦大学), 09.4 月 2008 (09.04.2008), 在申请中引用, 参见权利要求 1-6	1-11



其余文件在 C 栏的续页中列出。



见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

18.3 月 2010 (18.03.2010)

国际检索报告邮寄日期

06.5 月 2010 (06.05.2010)

ISA/CN 的名称和邮寄地址:

中华人民共和国国家知识产权局

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088

传真号: (86-10)62019451

受权官员

李捷

电话号码: (86-10) 62084368

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2010/000188

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN101284832A	15.10.2008	WO2009146607A	10.12.2009
US6313247B1	06.11.2001	WO9746557A	11.12.2007
		EP0912563A	06.05.1999
		AT259807T	15.03.2004
		DE69727679T	22.07.2004
CN101157655A	09.04.2008	WO2009046624A	16.04.2009
		WO2009049476A	23.04.2009

主题的分类

C07D491/048 (2006.01) i

C07D453/04 (2006.01) n

B01J31/02 (2006.01) n

C07B 53/00(2006.01) n