

(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
2014 年 1 月 23 日 (23.01.2014)



(10) 国际公布号
WO 2014/012495 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 205/10 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2013/079543
- (22) 国际申请日: 2013 年 7 月 17 日 (17.07.2013)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201210253862.6 2012 年 7 月 20 日 (20.07.2012) CN
- (71) 申请人: 中国科学院上海有机化学研究所
(SHANGHAI INSTITUTE OF ORGANIC CHEMISTRY, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES)
[CN/CN]; 中国上海市徐汇区零陵路 345 号, Shanghai 200032 (CN)。
- (72) 发明人: 丁奎岭 (DING, Kuiling); 中国上海市徐汇区零陵路 345 号, Shanghai 200032 (CN)。 王小明 (WANG, Xiaoming); 中国上海市徐汇区零陵路 345 号, Shanghai 200032 (CN)。 孟繁桦 (MENG, Fanyue); 中国上海市徐汇区零陵路 345 号, Shanghai 200032 (CN)。 王正 (WANG, Zheng); 中国上海市徐汇区零陵路 345 号, Shanghai 200032 (CN)。
- (74) 代理人: 上海一平知识产权代理有限公司 (XU & PARTNERS, LLC.); 中国上海市普陀区真北路 958

号天地科技广场 1 号楼 106 室, Shanghai 200333 (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, BN, 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, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, 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, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, 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: CHIRAL α -METHYLENE- β -LACTAM COMPOUND AND PREPARATION METHOD AND APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 一种手性 α -亚甲基- β -内酰胺类化合物及其制备方法和应用

(57) Abstract: Disclosed are a chiral α -methylene- β -lactam compound and a preparation method and an application thereof. An asymmetric allyl amination reaction of catalyzing a class of Morita-Baylis-Hillman adducts by using a complex formed by a chiral phosphine ligand and metal palladium as a catalyst is a key step, and a key midbody chiral α -methylene- β -substituted amino carboxylic acid derivative can be prepared with high activity and high selectivity, and a chiral α -methylene- β -lactam compound can be prepared through a cyclization step. This class of compounds has antitumor activity.

(57) 摘要: 本发明公开了一种手性 α -亚甲基- β -内酰胺类化合物及其制备方法和应用。以手性膦配体与金属钯形成的络合物为催化剂催化一类 Morita-Baylis-Hillman 加合物的不对称烯丙基胺化反应为关键步骤, 可高活性和高选择性地制备关键中间体手性 α -亚甲基- β -取代氨基酸衍生物, 经过一步环化即可制备手性 α -亚甲基- β -内酰胺类化合物。该类化合物具有抗肿瘤的活性。



WO 2014/012495 A1

一种手性 α -亚甲基- β -内酰胺类化合物及其制备方法和应用

技术领域

本发明涉及医药化学领域，具体来说涉及一种手性 α -亚甲基- β -内酰胺类化合物及其制备方法和应用。

背景技术

手性 β -内酰胺是一类广泛存在于天然产物及药物中的结构单元。如 β -内酰胺类抗生素，是一类以 β -内酰胺四元环为母体结构的药物，因其具有强烈的抑菌作用从而在抗感染临床应用上具有极其重要的意义。近年来，由于抗生素的滥用和耐药性等问题日益严重，对于新型抗生素的合成及其结构改造就迫在眉睫。因此，开发具有药理活性的新型 β -内酰胺类化合物的高效合成方法就具有重要的学术意义和潜在的应用价值。

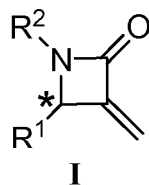
手性的 α -亚甲基- β -芳氨基酸衍生物是一类医药和天然产物合成的重要中间体(*Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811-891; *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13676)。由于氮杂的不对称 Morita-Baylis-Hillman(MBH)反应要求亚胺的氮原子上连有吸电子基团，这使得该方法在底物类型和产物烯丙基胺的结构上都受到了很大的限制。另外，过渡金属或小分子催化的 MBH 加合物的不对称烯丙基取代反应是制备手性的 α -亚甲基- β -氨基酸衍生物的重要方法，但遗憾的是，至今为止尚未有弱亲核性的芳香胺作为亲核试剂、高区域和对映选择性地合成 α -亚甲基- β -芳氨基酸衍生物的报道。

发明内容

本发明的目的是提供一类手性 α -亚甲基- β -内酰胺类化合物。

本发明还提供上述手性 α -亚甲基- β -内酰胺类化合物的合成方法，包括其关键中间体手性 α -亚甲基- β -氨基酸衍生物的合成方法。

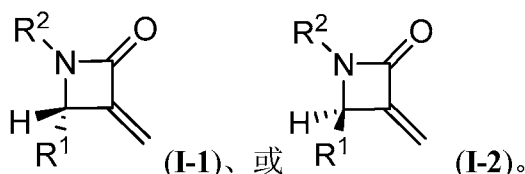
本发明的第一方面，提供一种 β -内酰胺类化合物，结构如式 I 所示：



式中： R^1 、 R^2 分别独立选自取代或未取代的以下基团： C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 的环烷基、 C_{6-20} 的芳基；所述取代是指被选自下组的取代基取代：卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR^{11}$ 、或 $-NR^{12}$ ，其中 R^{11} 、 R^{12} 各自独立地选自氢、乙酰基、丙酰基、叔丁氧基羰基、苄基、苄氧羰基、三苯甲基、三甲基硅基、叔丁基二甲基硅基、叔丁基二苯基硅基或二苯基甲基硅基；

*表示立体异构中心，式 I 化合物为 *R* 构型或 *S* 构型；或者*表示式 I 化合物为消旋体。

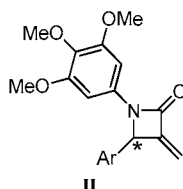
在另一优选例中，所述化合物为：



在另一优选例中,所述化合物为式 **I-1** 化合物和式 **I-2** 化合物组成的消旋体。

各式中: R^1 、 R^2 、*的定义如前所述。

在另一优选例中,所述化合物为式 **II** 化合物,



- 5 式中: Ar 选自取代或未取代的 C_{5-20} 的芳基;所述取代是指被选自下组的取代基取代: 卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR^{11}$ 或 $-NR^{12}$, 其中 R^{11} 、 R^{12} 各自独立地选自氢、乙酰基、丙酰基、叔丁氧基羰基、苄基、苄氧羰基、三苯甲基、三甲基硅基、叔丁基二甲基硅基、叔丁基二苯基硅基或二苯基甲基硅基;

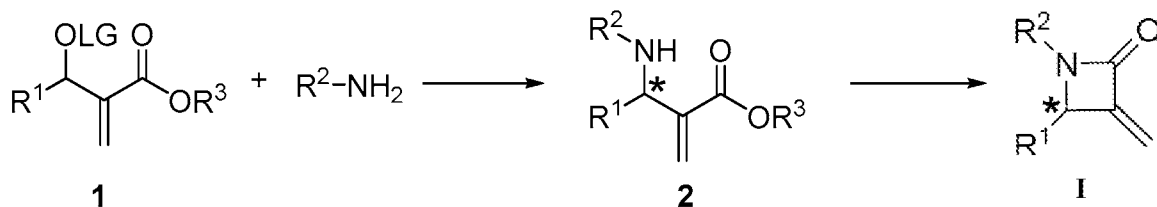
*表示立体异构中心, 式 **II** 化合物为 *R* 构型或 *S* 构型; 或者*表示式 **II** 化合物为消旋体。

- 10 在另一优选例中, R^1 、 R^2 不同时为苯基。

在另一优选例中, R^1 、 R^2 中之一为苯基时, 另一个不为对甲氧基苯基。

本发明的第二方面, 提供第一方面所述的化合物的制备方法, 包括步骤:

- (a) 在有机溶剂中, 在碱的作用下, 使用手性膦配体与过渡金属催化剂前体形成络合物作为
15 催化剂催化 R^2-NH_2 与式 **1** 化合物发生不对称烯丙基胺化反应, 制备关键中间体式 **2** 化合物;
(b) 在有机溶剂中, 式 **2** 化合物在碱的作用下关环, 得到第一方面所述的化合物 **I**。



各式中: R^1 、 R^2 、*的定义如前所述;

R^3 为甲基、乙基、异丙基、正丁基、叔丁基、苄基或金刚烷基;

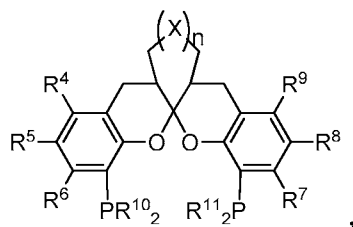
- 20 LG 为乙酰基(Ac)、叔丁氧基羰基(Boc)、甲氧基羰基($-CO_2Me$)、或二(乙氧基)膦氧基($POEt_2$)。

在另一优选例中, 所述的催化剂由所述的手性膦配体与过渡金属催化剂前体在惰性气体氛围下, 在有机溶剂中, 于 $-78^\circ C \sim 100^\circ C$ 下反应 0.1~1.0 小时而得。优选为 $0 \sim 25^\circ C$ 下反应 0.5~1.0 小时。

- 在另一优选例中, 所述的手性膦配体与过渡金属催化剂前体的摩尔比为(1~10): 1。优选为
25 (1~2): 1。

在另一优选例中, 所述过渡金属催化剂前体为钯催化剂前体, 为 $Pd(OAc)_2$ 、 $PdCl_2$ 、 $Pd_2(dba)_3$ 、 $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ 、 $Pd(dba)_2$ 、 $[Pd(C_3H_5)Cl]_2$ 、 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 、 $Pd(CH_3CN)Cl_2$ 中的一种或两种以上。

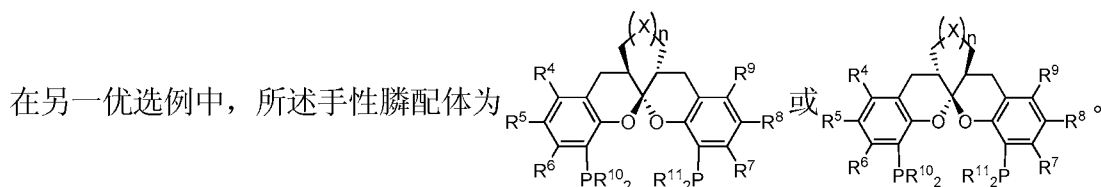
在另一优选例中, 所述的手性膦配体具有如下结构:



R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 分别独立选自氢、卤素，取代或未取代的以下基团： $C_1\sim C_{10}$ 的烷基、 $C_1\sim C_4$ 的烷氧基、 $C_3\sim C_{30}$ 的环烷基或芳基；

R^{10} 、 R^{11} 分别独立选自取代或未取代的以下基团： $C_3\sim C_{10}$ 的环烷基、 $C_1\sim C_{10}$ 的烷基、2-呋喃基、或芳基；X 选自 CH_2 ，NH， NCH_3 ，O 或 S； $n=0\sim 4$ ；

其中所述取代是被以下取代基取代：卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、或 C_{1-6} 烷氧基。



在另一优选例中，所述手性膦配体为

在另一优选例中，所述步骤(a)中，所述的碱、 R^2-NH_2 与式 1 化合物的摩尔比为 1~10: 1~10: 1；和/或所述的催化剂与式 1 化合物的摩尔比为 0.00001~0.1: 1。

在另一优选例中，所述的碱为碳酸钾、磷酸钾、碳酸铯、三乙胺、二异丙基乙基胺、*N,O*-双(三甲基硅烷基)乙酰胺(BSA)、四正丁基铵二氟代三苯基硅酸盐(TBAT)中的一种或两种以上。

在另一优选例中，所述步骤(b)中，所述的碱与式 2 化合物的摩尔比为 1~10: 1。

在另一优选例中，所述步骤(b)中，所述的碱与式 2 化合物的摩尔比为 1~2: 1。

在另一优选例中，所述步骤(b)的反应温度为 $-80^\circ C\sim 150^\circ C$ ，优选为 $-20^\circ C\sim 110^\circ C$ 。反应时间为 0.5~48 小时，优选为 6~12 小时。

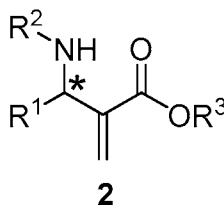
在另一优选例中，所述步骤(b)中，所述的碱为二(六甲基二硅基氨基)锡($Sn[N(TMS)_2]_2$)、六甲基二硅基氨基锂(LHMDS)、二异丙基氨基锂(LDA)、叔丁基氯化镁、叔丁基溴化镁、异丙基氯化镁、异丙基溴化镁中的一种或两种以上。

在另一优选例中，所述的有机溶剂为苯、甲苯、二甲苯、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷、乙醚、四氢呋喃、甲醇、乙醇、*N,N*-二甲基甲酰胺或二甲基亚砷中的至少一种。

本发明的第三方面，提供第一方面所述的化合物的应用，用于制备预防和/或治疗肿瘤的药物。

在另一优选例中，所述预防、治疗是通过抑制肿瘤细胞的生长来实现的。

本发明的第四方面，提供一种式 2 化合物，



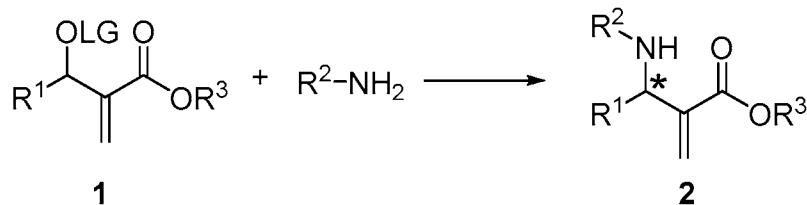
式中：*表示立体异构中心，为 *R* 构型或 *S* 构型；

R^1 、 R^2 分别独立选自取代或未取代的以下基团： C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 的环烷基、 C_{6-20} 的芳基；所述取代是指被选自下组的取代基取代：卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^{12}$ ，其中 R^{11} 、 R^{12} 各自独立地选自氢、乙酰基、丙酰基、叔丁氧基羰基、苄基、苄氧羰基、

5 三苯甲基、三甲基硅基、叔丁基二甲基硅基、叔丁基二苯基硅基或二苯基甲基硅基；

R^3 为甲基、乙基、异丙基、正丁基、叔丁基、苄基或金刚烷基。

本发明的第五方面，提供式 **2** 化合物的制备方法，包括步骤：



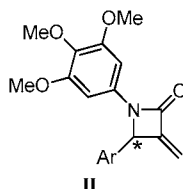
10 在有机溶剂中，在碱的作用下，使用手性膦配体与过渡金属催化剂前体形成络合物作为催化剂催化 R^2-NH_2 与式 **1** 化合物发生不对称烯丙基胺化反应，制备得到式 **2** 化合物；

各式中： R^1 、 R^2 、 R^3 、*的定义如前所述。

有机溶剂、碱、手性膦配体、过渡金属催化剂前体及反应条件的选择与本发明第二方面中步骤(a)相同。

15

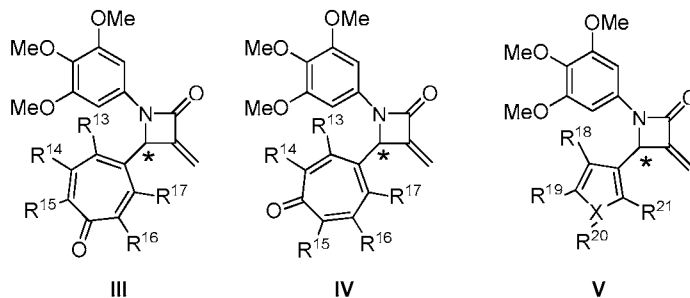
本发明的第六方面，提供一种式 **II** 化合物，



20 式中：Ar 选自取代或未取代的 C_{5-20} 的芳基；所述取代是指被选自下组的取代基取代：卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR^{11}$ 或 $-NR^{12}$ ，其中 R^{11} 、 R^{12} 各自独立地选自氢、乙酰基、丙酰基、叔丁氧基羰基、苄基、苄氧羰基、三苯甲基、三甲基硅基、叔丁基二甲基硅基、叔丁基二苯基硅基或二苯基甲基硅基；

*表示立体异构中心，式 **II** 化合物为 *R* 构型或 *S* 构型；或者*表示式 **II** 化合物为消旋体。

本发明的第七方面，提供一种式 **III**、**IV**、**V** 化合物，其特征在于，结构如所示：

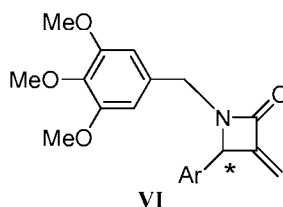


25

式中, R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 分别独立选自取代或未取代的以下基团: C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 的环烷基、 C_{5-20} 的芳基; 所述取代是指被选自下组的取代基取代: 卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR^{11}$ 、或 $-NR^{12}$, 其中 R^{11} 、 R^{12} 各自独立地选自氢、乙酰基、丙酰基、叔丁氧基羰基、苄基、苄氧羰基、三苯甲基、三甲基硅基、叔丁基二甲基硅基、叔丁基二苯基硅基或二苯基甲基硅基; X 取自氮、氧或硫原子;

*表示立体异构中心, 式 III、IV、V 化合物为 *R* 构型或 *S* 构型; 或者*表示式 III、IV、V 化合物为消旋体。

本发明的第八方面, 提供一种式 VI 化合物, 结构如式所示:

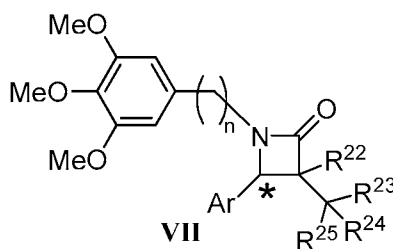


式中: Ar 选自取代或未取代的 C_{5-20} 的芳基; 所述取代是指被选自下组的取代基取代: 卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR^{11}$ 、或 $-NR^{12}$, 其中 R^{11} 、 R^{12} 各自独立地选自氢、乙酰基、丙酰基、叔丁氧基羰基、苄基、苄氧羰基、三苯甲基、三甲基硅基、叔丁基二甲基硅基、叔丁基二苯基硅基或二苯基甲基硅基;

*表示立体异构中心, 式 VI 化合物为 *R* 构型或 *S* 构型; 或者*表示式 VI 化合物为消旋体。

本发明中, 所述的式 II, III, IV, V, VI, VII 化合物的制备方法, 与式 I 化合物的制备方法类似。

本发明的第九方面, 提供一种式 VII 化合物,



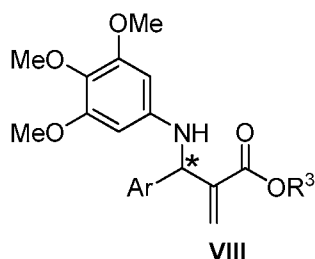
式中: $n = 0$ 或 1 ; Ar 选自取代或未取代的 C_{5-20} 的芳基; 所述取代是指被选自下组的取代基取代: 卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR^{11}$ 或 $-NR^{12}$, 其中 R^{11} 、 R^{12} 各自独立地选自氢、乙酰基、丙酰基、叔丁氧基羰基、苄基、苄氧羰基、三苯甲基、三甲基硅基、叔丁基二甲基硅基、叔丁基二苯基硅基或二苯基甲基硅基; R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 分别独立选自取代或未取代的以下基团: C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 的环烷基、 C_{5-20} 的芳基、羟基或氨基; 所述取代是指被选

自下组的取代基取代：卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、-OR¹¹或-NR¹²，其中R¹¹、R¹²各自独立地选自氢、乙酰基、丙酰基、叔丁氧羰基、苄基、苄氧羰基、三苯甲基、三甲基硅基、叔丁基二甲基硅基、叔丁基二苯基硅基或二苯基甲基硅基；

*表示立体异构中心，式 VII 化合物为 *R* 构型或 *S* 构型；或者*表示式 VII 化合物为消旋体。

5

本发明的第十方面，提供一种式 VIII 化合物，



式中：*表示立体异构中心，为 *R* 构型或 *S* 构型；或为消旋体。

式中：Ar 选自取代或未取代的 C₅₋₂₀ 的芳基；所述取代是指被选自下组的取代基取代：卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、-OR¹¹、或-NR¹²，其中R¹¹、R¹²各自独立地选自氢、乙酰基、丙酰基、叔丁氧基羰基、苄基、苄氧羰基、三苯甲基、三甲基硅基、叔丁基二甲基硅基、叔丁基二苯基硅基或二苯基甲基硅基；

R³为甲基、乙基、异丙基、正丁基、叔丁基、苄基或金刚烷基。

本发明中，所述的式 VIII 化合物的制备方法，与式 2 化合物的制备方法类似。

15

本发明的第十一方面，提供第六、七、八、或九方面所述的化合物的应用，用于制备预防和/或治疗肿瘤的药物。

在另一优选例中，所述预防、治疗是通过抑制肿瘤细胞的生长来实现的。

本发明使用手性芳香螺缩酮骨架的双膦配体与金属钯的络合物为催化剂，首次实现了高区域和高对映选择性的 MBH 加合物（式 1 化合物）的烯丙基胺化反应，一步反应合成了手性的 α-亚甲基-β-氨基酸衍生物。且再经一步转化即可合成手性的具有生物活性的 β-内酰胺类化合物。

应理解，在本发明范围中，本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合，从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅，在此不再一一赘述。

附图说明

图 1 为实施例 16 所得的化合物(*S*)-3d 的单晶结构图。

图 2 为实施例 36 所得的化合物(*R,R,R*)-5a 的单晶结构图。

30

具体实施方式

本申请的发明人经过广泛而深入地研究, 制备出一种新型的手性膦配体, 并以此膦配体作为催化剂, 实现了高区域和高对映选择性的 MBH 加合物的烯丙基胺化反应, 一步反应合成了手性的 β -胺基 α -亚甲基的羧酸衍生物。且再经一步转化即可合成手性的具有生物活性的 β -内酰胺类化合物, 具有抑制肿瘤生长的作用。在此基础上, 完成了本发明。

5

术语

术语“烷基”表示饱和的线性或支链烃部分, 如 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。术语“烷氧基”表示指烷基与氧原子连结后的生成基团, 如 $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 。术语“环烷基”表示饱和的环状烃基部分, 例如环己基。术语“芳基”表示包含一个或多个芳环的烃基部分, 包括但不限于苯基、苄基、亚苯基、萘基、亚萘基、茚基、蒽基、菲基。

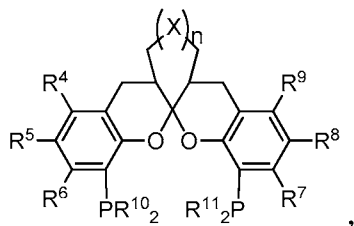
10

除非另外说明, 本文所述的烷基、烷氧基、环烷基、和芳基同时包括取代的和未取代的部分。烷基、烷氧基、环烷基、和芳基上可能的取代基包括, 但不限于: $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 环烷基, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 环烯基, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基, 芳基, 羟基, 卤素, 氨基。

15

膦配体

本发明采用的膦配体具有如下结构:



式中, R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 分别独立选自氢、卤素, 取代或未取代的以下基团: $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ 的烷基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ 的烷氧基、 $\text{C}_3\sim\text{C}_{30}$ 的环烷基或芳基;

R^{10} 、 R^{11} 分别独立选自取代或未取代的以下基团: $\text{C}_3\sim\text{C}_{10}$ 的环烷基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ 的烷基、2-呋喃基、或芳基; X 选自 CH_2 , NH, NCH_3 , O 或 S; $n=0\sim 4$;

20

其中所述取代是被以下取代基取代: 卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、或 C_{1-6} 烷氧基。

在另一优选例中, 所述取代是被以下取代基单取代、二取代或三取代: 卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、或 C_{1-6} 烷氧基。

在另一优选例中, R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 分别独立选自氢、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 的烷基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ 的烷氧基、 $\text{C}_3\sim\text{C}_{30}$ 的环烷基、卤素或苯基;

25

R^{10} 、 R^{11} 独立地选自 $\text{C}_3\sim\text{C}_{10}$ 的环烷基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ 的烷基、2-呋喃基、或苯基, 所述环烷基、烷基、苯基任选被以下取代基取代: 卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、或 C_{1-6} 烷氧基。

在另一优选例中, R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 分别独立选自氢、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 的烷基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ 的烷氧基、 $\text{C}_3\sim\text{C}_{10}$ 的环烷基、苯基或卤素;

30

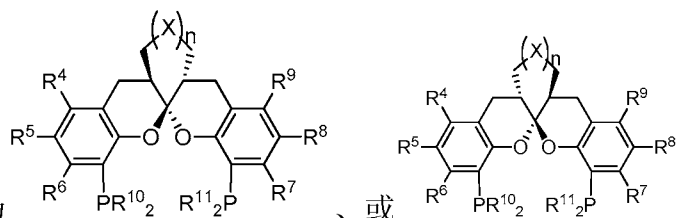
R^{11} 、 R^{10} 分别独立选自苯基、取代的苯基、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ 的环烷基或 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ 的烷基, 所述取代为被以下取代基单取代、二取代或三取代: 卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、或 C_{1-6} 烷氧基;

X 选自 CH_2 、O、 NCH_3 , 或 S。

在另一优选例中, R^4 与 R^9 为相同的基团; R^5 与 R^8 为相同的基团; R^6 与 R^7 为相同的基团。

35

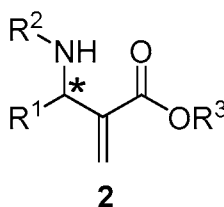
在另一优选例中, R^{10} 与 R^{11} 为相同的基团。



在另一优选例中, 所述的膦配体为
各式中 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 的定义如前所述。

式 2 化合物

5 本发明的式 2 化合物, 具有如下结构:



式中: *表示立体异构中心, 为 *R* 构型、或 *S* 构型;

R^1 、 R^2 分别独立选自取代或未取代的以下基团: C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 的环烷基、 C_{6-20} 的芳基;
所述取代是指被选自下组的取代基取代: 卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR^{11}$ 、
10 $-NR^{12}$, 其中 R^{11} 、 R^{12} 各自独立地选自氢、乙酰基、丙酰基、叔丁氧基羰基、苄基、苄氧羰基、
三苯甲基、三甲基硅基、叔丁基二甲基硅基、叔丁基二苯基硅基或二苯基甲基硅基;

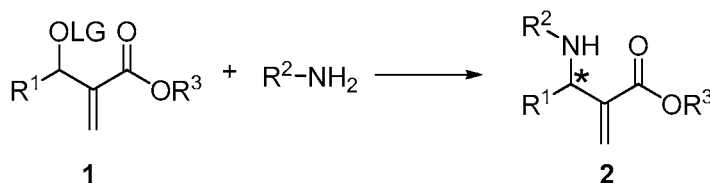
R^3 为甲基、乙基、异丙基、正丁基、叔丁基、苄基或金刚烷基。

在另一优选例中, R^3 为苄基或金刚烷基。

在另一优选例中, *表示立体异构中心, 式 2 化合物为 *R* 构型。

15 在另一优选例中, R^1 、 R^2 分别独立选自取代或未取代的以下基团: C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 的环烷基;
所述取代是指被选自下组的取代基取代: 卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR^{11}$ 、
 $-NR^{12}$, 其中 R^{11} 、 R^{12} 各自独立地选自氢、乙酰基、丙酰基、叔丁氧基羰基、苄基、苄氧羰基、
三苯甲基、三甲基硅基、叔丁基二甲基硅基、叔丁基二苯基硅基或二苯基甲基硅基。

本发明的式 2 化合物的制备方法, 包括步骤:



20 在有机溶剂中, 在碱的作用下, 使用手性膦配体与过渡金属催化剂前体形成络合物作为催化剂催化 R^2-NH_2 与式 1 化合物发生不对称烯丙基胺化反应, 制备得到式 2 化合物;

各式中: R^1 、 R^2 、 R^3 、*的定义如前所述;

LG 为乙酰基(Ac)、叔丁氧基羰基(Boc)、甲氧基羰基($-CO_2Me$)、或二(乙氧基)膦氧基(POEt₂)。

25 式 1 化合物为 Morita-Baylis-Hillman 加合物。

所述的有机溶剂为苯、甲苯、二甲苯、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷、乙醚、四氢呋喃、甲醇、乙醇、*N,N*-二甲基甲酰胺或二甲基亚砷中的至少一种。

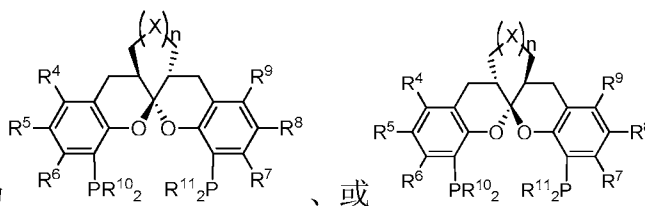
所述的碱为碳酸钾、磷酸钾、碳酸铯、三乙胺、二异丙基乙基胺、*N,O*-双(三甲基硅烷基)

乙酰胺(BSA)、四正丁基铵二氟代三苯基硅酸盐(TBAT)中的一种或两种以上。可以采用碱的水溶液,如碳酸钾水溶液,浓度为0.1~8.0摩尔每升,较佳的0.5~5摩尔每升。

在另一优选例中,所述碱为碳酸钾水溶液(1~2摩尔每升)或三乙胺。

所述的催化剂由所述的手性膦配体与过渡金属催化剂前体在惰性气体氛围下,在有机溶剂中,于-78°C~100°C下反应0.1~1.0小时而得。优选为0~25°C下反应0.5~1.0小时。

所述的手性膦配体与过渡金属催化剂前体的摩尔比为(1~10):1。优选为1~2:1。



所述的膦配体为 $R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$ 的定义如前所述。

所述过渡金属催化剂前体为钯催化剂前体,为 $Pd(OAc)_2, PdCl_2, Pd_2(dba)_3, Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3, Pd(dba)_2, [Pd(C_3H_5)Cl]_2, Pd(PPh_3)_4, Pd(PPh_3)_2Cl_2, Pd(CH_3CN)Cl_2$ 中的一种或两种以上。

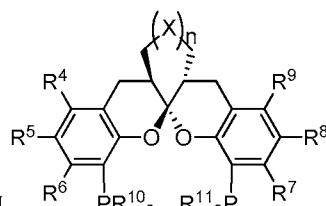
在另一优选例中,所述钯催化剂前体为 $[Pd(C_3H_5)Cl]_2$ 。

所述的碱、 R^2-NH_2 与式 1 化合物的摩尔比为 1~10: 1~10: 1; 和/或

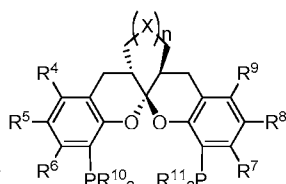
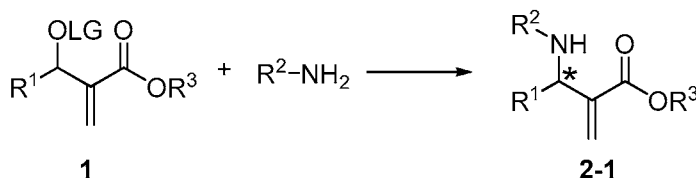
所述的催化剂与式 1 化合物的摩尔比为 0.00001~0.1: 1。

较佳地,所述的碱、 R^2-NH_2 与式 1 化合物的摩尔比为 1~3: 1~3: 1; 和/或

所述的催化剂与式 1 化合物的摩尔比为 0.01~0.05: 1。



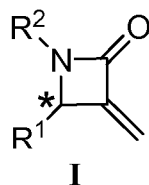
在另一优选例中,以 与过渡金属催化剂前体形成络合物作为催化剂催化 R^2-NH_2 与式 1 化合物发生反应,制备关键中间体式 2-1 化合物。



在另一优选例中,以 与过渡金属催化剂前体形成络合物作为催化剂催化 R^2-NH_2 与式 1 化合物发生反应,制备关键中间体式 2-1 化合物的对映体。

式 I 化合物

本发明的式 I 化合物,为一类 α -亚甲基 β -内酰胺类化合物,具有如下结构:



式中： R^1 、 R^2 分别独立选自取代或未取代的以下基团： C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 的环烷基、 C_{6-20} 的芳基；所述取代是指被选自下组的取代基取代：卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、
5 - OR^{11} 、或- NR^{12} ，其中 R^{11} 、 R^{12} 各自独立地选自氢、乙酰基、丙酰基、叔丁氧基羰基、苄基、苄氧羰基、三苯甲基、三甲基硅基、叔丁基二甲基硅基、叔丁基二苯基硅基或二苯基甲基硅基；

*表示立体异构中心，式 I 化合物为 *R* 构型或为 *S* 构型；

或者*表示式 I 化合物为消旋体。

在另一优选例中，*表示立体异构中心，式 I 化合物为 *R* 构型。

10 在另一优选例中，所述 R^1 、 R^2 分别独立选自取代或未取代的以下基团： C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 的环烷基；所述取代是指被选自下组的取代基取代：卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、- OR^{11} 、或- NR^{12} ，其中 R^{11} 、 R^{12} 各自独立地选自氢、乙酰基、丙酰基、叔丁氧基羰基、苄基、苄氧羰基、三苯甲基、三甲基硅基、叔丁基二甲基硅基、叔丁基二苯基硅基或二苯基甲基硅基；*表示立体异构中心，式 I 化合物为 *S* 构型。

15 在另一优选例中，所述 R^1 、 R^2 分别独立选自取代的 C_{6-20} 的芳基；所述取代是指被选自下组的取代基取代：卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、- OR^{11} 、或- NR^{12} ，其中 R^{11} 、 R^{12} 各自独立地选自氢、乙酰基、丙酰基、叔丁氧基羰基、苄基、苄氧羰基、三苯甲基、三甲基硅基、叔丁基二甲基硅基、叔丁基二苯基硅基或二苯基甲基硅基；*表示立体异构中心，式 I 化合物为 *R* 构型。

20 在另一优选例中， R^1 选自苯基，任选被以下取代基取代：卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、- OR^{11} 、或- NR^{12} ；

R^2 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 的环烷基、苄基或取代的苯基，任选被以下取代基取代：卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、- OR^{11} 、或- NR^{12} ；

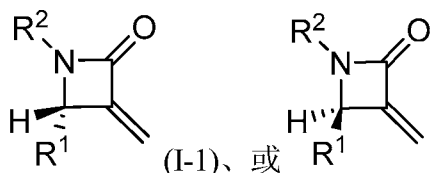
R^{11} 、 R^{12} 的定义如前所述。

25 在另一优选例中，*表示立体异构中心，式 I 化合物为 *S* 构型，且 R^1 、 R^2 不为苯基或 C_{1-6} 烷氧基取代的苯基。

在另一优选例中，*表示式 I 化合物为消旋体，且 R^1 、 R^2 不为苯基或 C_{1-6} 烷氧基取代的苯基。

所述取代是单取代、二取代、三取代、四取代或五取代，较佳地，为单取代、二取代、或三取代。当为二取代、三取代、四取代或五取代，取代基可以相同也可以不相同，如- OR^{11} 取代的苯基，苯基上可以被 1、2、3 或 4 个- OR^{11} 取代，各 R^{11} 独立地为氢、乙酰基、丙酰基、叔丁氧基羰基、苄基、苄氧羰基、三苯甲基、三甲基硅基、叔丁基二甲基硅基、叔丁基二苯基硅基或二苯基甲基硅基
30 或二苯基甲基硅基

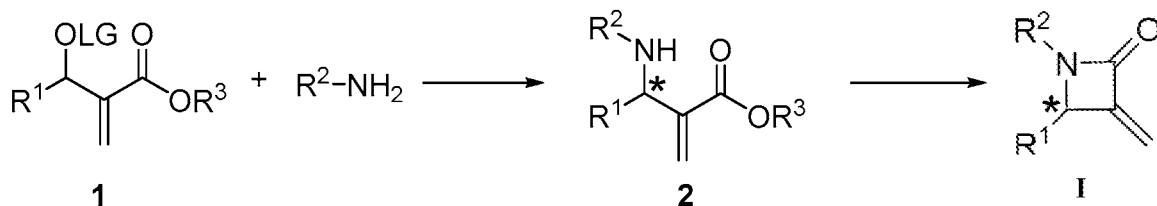
在另一优选例中，所述化合物为：



式 I 化合物的制备方法

本发明的式 I 化合物的制备方法，所述方法包括步骤：

- (a) 在有机溶剂中，在碱的作用下，使用膦配体与过渡金属催化剂前体形成络合物作为催化剂催化 R^2-NH_2 与式 1 化合物发生不对称烯丙基胺化反应，制备关键中间体式 2 化合物；
- (b) 在有机溶剂中，式 2 化合物在碱的作用下关环，得到式 I 化合物。



各式中： R^1 、 R^2 、*的定义如前所述；

R^3 为甲基、乙基、异丙基、正丁基、叔丁基、苄基或金刚烷基；

LG 为乙酰基(Ac)、叔丁氧基羰基(Boc)、甲氧基羰基($-CO_2Me$)、或二(乙氧基)膦氧基(POEt₂)。

所述的有机溶剂为苯、甲苯、二甲苯、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷、乙醚、四氢呋喃、甲醇、乙醇、*N,N*-二甲基甲酰胺或二甲基亚砷中的至少一种。

所述步骤(a)的实验条件如前所述。

所述步骤(b)中，所述的碱为二(六甲基二硅基胺基)锡($Sn[N(TMS)_2]_2$)、六甲基二硅基胺基锂(LHMDS)、二异丙基氨基锂(LDA)、叔丁基氯化镁、叔丁基溴化镁、异丙基氯化镁、异丙基溴化镁中的一种或两种以上。

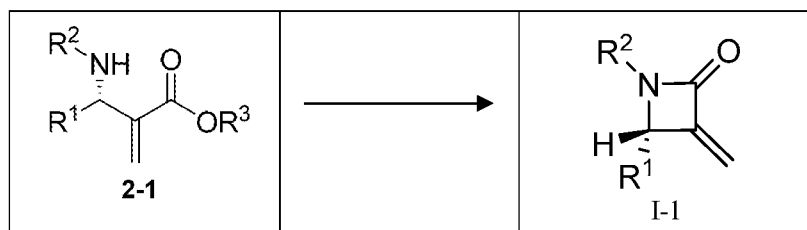
在另一优选例中，所述步骤(b)中，所述碱为二(六甲基二硅基胺基)锡($Sn[N(TMS)_2]_2$)或六甲基二硅基胺基锂(LHMDS)。

所述步骤(b)中，所述的碱与式 2 化合物的摩尔比为 1~10: 1。

在另一优选例中，所述步骤(b)中，所述的碱与式 2 化合物的摩尔比为 1~2: 1。

在另一优选例中，所述步骤(b)的反应温度为 $-80^{\circ}C \sim 150^{\circ}C$ ，优选为 $-20^{\circ}C \sim 110^{\circ}C$ 。反应时间为 0.5~48 小时，优选为 6~12 小时。

在另一优选例中，式 2-1 化合物在碱的作用下关环，得到式 I-1 化合物。



在另一优选例中，式 2-1 化合物的对映体在碱的作用下关环，得到式 I-2 化合物。

用途

本发明的式 I, II, III, IV, V, VI, VII 化合物，体外对白血病细胞 HL60、肺癌细胞 A549、肝癌细胞 HepG-2、乳腺癌细胞 MDA-MB-231、胃癌 MKN-45 等肿瘤细胞具有明显抑制作用。

因此，可以制备预防、治疗肿瘤药物。较佳地，用于制备预防/治疗白血病、肺癌或肝癌的药物。

所述药物可以是由式 I, II, III, IV, V, VI, VII 化合物作为活性成分与药理上可以接受的赋形剂或载体制备的药物组合物。

“药学上可以接受的赋形剂或载体”可以为一种或多种相容性固体或液体填料或凝胶物质,它们适合于人使用,而且必须有足够的纯度和足够低的毒性。

本发明化合物或药物组合物的施用方式没有特别限制,代表性的施用方式包括(但不限于):口服、瘤内、直肠、肠胃外(静脉内、肌肉内或皮下)、和局部给药。

本发明的式 I, II, III, IV, V, VI, VII 化合物可以单独给药,或者与其他药学上可接受的化合物(如其他抗肿瘤药物)联合给药。代表性的抗肿瘤药物(如化疗药物)包括(但不限于):顺铂、卡铂、喜树碱、阿霉素、博来霉素、氟尿嘧啶。

由于具有 α -亚甲基结构单元,可作为中间体进行转化制备结构更加新颖的手性 β -内酰胺类化合物。

本发明的有益之处在于:

(1) 提供了一类新型的 β -内酰胺类化合物,可用于制备抗肿瘤的药物。

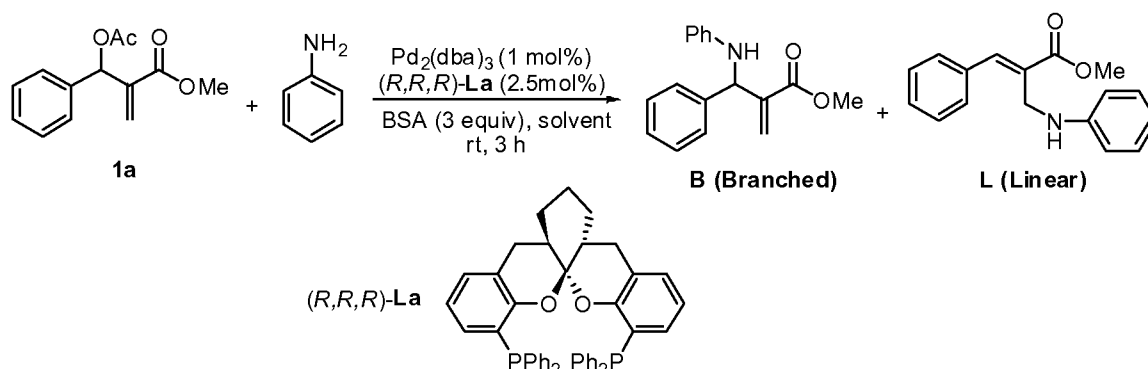
(2) 提供了一种新型的 α -亚甲基 β -内酰胺类化合物的制备方法。

(3) 本发明的方法,以胺为亲核试剂,采用新型的手性芳香螺缩酮骨架的膦配体与金属钯形成的络合物为催化剂催化 Morita-Baylis-Hillman 加合物的胺化反应,可高活性和高的区域和对映选择性的制备关键中间体手性 β -胺基 α -亚甲基的羧酸衍生物,经过一步环化即可制备手性的 α -亚甲基 β -内酰胺类化合物,方法简单易行。

下面通过实施例对本发明进行具体的描述,有必要在此指出的是:以下实施例只用于对本发明进行进一步说明,不能理解为对本发明保护范围的限制,本领域的技术人员根据本发明的上述内容作出的一些非本质的改进和调整均属于本发明的保护范围。

实施例 1

本实施例以苯胺为亲核试剂, *N,O*-双(三甲基硅烷基)乙酰胺(BSA)为碱,双膦配体(*R,R,R*)-**La**与金属盐 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 现场制备催化剂,在不同溶剂下,催化底物 **1a** 的不对称烯丙基胺化反应。反应式如下:



反应如下: 氩气氛围下, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (4.5 mg, 0.005 mmol) 和 (*R,R,R*)-**La** (8.2 mg, 0.0125 mmol) 分别加入一 schlenk 管中, 加入表 1 中溶剂 (5 mL), 室温下搅拌 10 分钟后, 先后加入底物 **1a** (117.1 mg, 0.5 mmol), *N,O*-双(三甲基硅烷基)乙酰胺 BSA (305 mg, 1.5 mmol) 和苯胺 (140 mg, 1.5 mmol)。

室温下搅拌三小时后,用二氯甲烷萃取(3×10 mL),无水硫酸钠干燥,过滤浓缩后,柱层析纯化,得不对称胺化的产物。

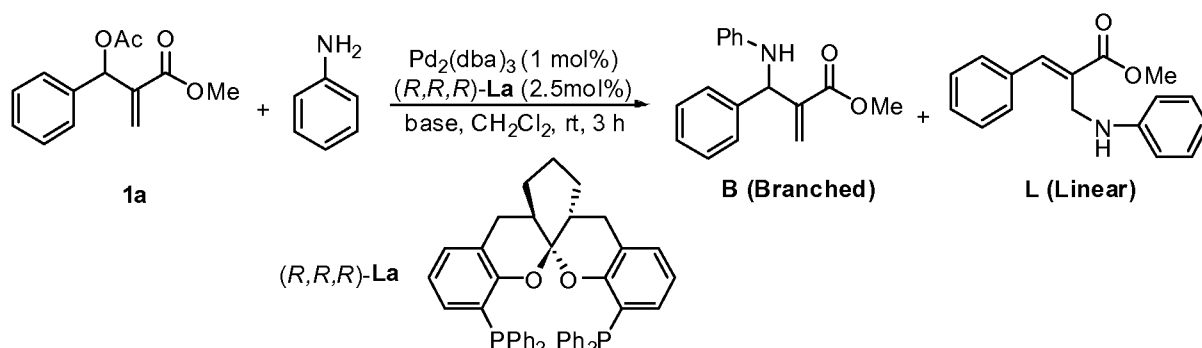
表 1: 溶剂对不对称胺化结果的影响

	溶剂	B 的产率(%)	B/L	B 的 ee(%)
1	CH ₃ CN	20	24/76	30
2	THF	80	83/17	60
3	甲苯 toluene	85	90/10	14
4	CH ₂ Cl ₂	87	89/11	78
5	二甲基甲酰胺 DMF	50	58/42	78
6	二甲醚 DME	38	41/59	32
7	CHCl ₃	94	97/3	56
8	MeOH	-	8/92	-

$[\alpha]_D^{20} = +79.8^\circ$ (c 1.0, CHCl₃), 78% ee [由高效液相色谱测定, 手性AD-H柱; n-Hex / *i*-PrOH = 95 : 5, 1.0 mL/min, 254 nm; t_R (major) = 7.51 min; t_R (minor) = 8.21 min]. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.37-7.27 (m, 5H), 7.14 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 6.71 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.38 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.69 (s, 3H) ppm.

实施例2

本实施例以苯胺为亲核试剂, 二氯甲烷为溶剂, 双膦配体(*R,R,R*)-**La**与金属盐Pd₂(dba)₃现场制备催化剂, 在不同的碱存在下, 催化底物**1a**的不对称烯丙基胺化反应。反应式如下:



反应如下: 氩气氛围下, Pd₂(dba)₃ (4.5 mg, 0.005 mmol)和(*R,R,R*)-**La** (8.2 mg, 0.0125 mmol) 分别加入一schlenk管中, 加入无水二氯甲烷 (5 mL), 室温下搅拌10分钟后, 先后加入底物**1a** (117.1 mg, 0.5 mmol), 表2中所述碱(1.5 mmol)和苯胺(140 mg, 1.5 mmol)。室温下搅拌三小时后, 用二氯甲烷萃取(3×10 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后, 柱层析纯化, 得不对称胺化的产物。

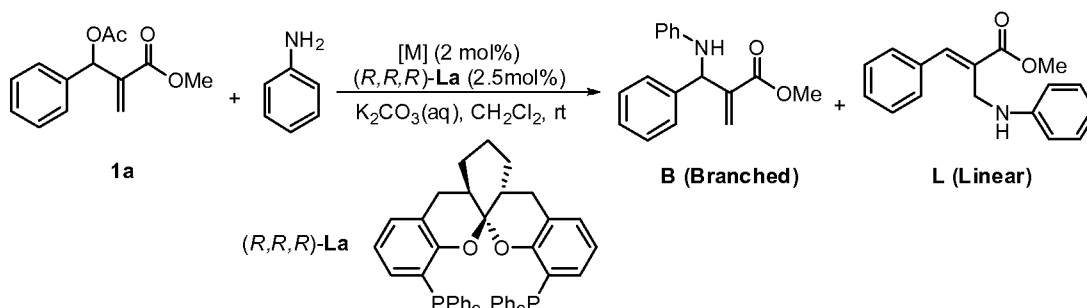
表2: 碱对不对称胺化结果的影响

	碱 (3 当量)	B 的产率(%)	B/L	B 的 ee(%)
1	---	0	0/100	-
2	K ₃ PO ₄	74	80/20	75
3	Cs ₂ CO ₃	28	91/9	77

4	K ₂ CO ₃	86	93/7	79
5	K ₂ CO ₃ (aq)	85	90/10	82
6	NEt ₃	79	82/18	78
7	ⁱ Pr ₂ NEt	71	76/34	73
8	BSA	83	89/11	78
9	TBAT	85	86/14	76

实施例3

本实施例以苯胺为亲核试剂，二氯甲烷为溶剂，双膦配体(*R,R,R*)-**La**与不同的金属钯盐现场制备催化剂，1摩尔每升碳酸钾水溶液为碱，催化底物**1a**的不对称烯丙基胺化反应。反应式如下：



5 反应如下：氩气氛围下，金属钯盐前体(0.01 mmol，对钯原子而言)和(*R,R,R*)-**La** (8.2 mg, 0.0125 mmol) 分别加入一schlenk管中，加入无水二氯甲烷 (5 mL)，室温下搅拌10分钟后，先后加入底物**1a** (117.1 mg, 0.5 mmol)，碳酸钾水溶液(1M, 1.5mL, 1.5 mmol)和苯胺(140 mg, 1.5 mmol)。室温下搅拌三小时后，用二氯甲烷萃取(3 × 10 mL)，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩后，柱层析纯化，得不对称胺化的产物。

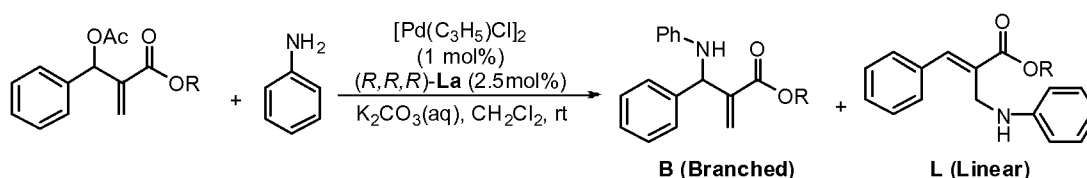
10

表3：金属钯盐前体对不对称胺化结果的影响

	[M]	B 的产率(%)	B/L	B 的 ee(%)
1	Pd ₂ (dba) ₃	85	90/10	82
2	Pd(OAc) ₂	81	89/11	81
3	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	87	93/7	67
4	Pd(CH ₃ CN) ₂ Cl ₂	89	94/6	82
5	[Pd(η ³ -C ₃ H ₅)Cl] ₂	92	96/4	84

实施例4

本实施例以苯胺为亲核试剂，二氯甲烷为溶剂，双膦配体(*R,R,R*)-**La**与[Pd(C₃H₅)Cl]₂现场制备催化剂，1摩尔每升碳酸钾水溶液为碱，催化不同酯基的底物的不对称烯丙基胺化反应。反应式如下：



15

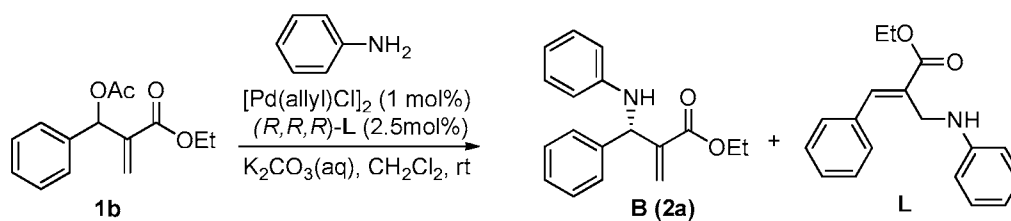
反应如下：氩气氛围下， $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ (1.8 mg, 0.005 mmol)和(*R,R,R*)-**La** (0.0125 mmol) 分别加入一schlenk管中，加入无水 CH_2Cl_2 (5 mL)，室温下搅拌10分钟后，先后加入底物 (0.5 mmol)， K_2CO_3 (1.0 M 水溶液, 1.5 mL, 1.5 mmol)和苯胺(140 mg, 1.5 mmol)。室温下搅拌三小时后，用二氯甲烷萃取(3×10 mL)，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩后，柱层析纯化，得不对称胺化的产物。

表4：底物中的酯基对不对称胺化结果的影响

	R	B 的产率(%)	B/L	B 的 ee(%)
1	Me	92%	96/4	84
2	Et	90%	94/6	93
3	^t Bu	83%	90/10	90

实施例5

本实施例以苯胺为亲核试剂，不同的双膦配体(*R,R,R*)-**L**与金属盐 $[\text{Pd}(\eta\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ 现场制备催化剂，催化底物**1b**的不对称烯丙基胺化反应，反应式如下：



反应如下：氩气氛围下， $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ (1.8 mg, 0.005 mmol)和(*R,R,R*)-**L** (0.0125 mmol) 分别加入一Schlenk管中，加入无水 CH_2Cl_2 (5 mL)，室温下搅拌10分钟后，先后加入底物**1b**(124.1 mg, 0.5 mmol)， K_2CO_3 (1.0 M 水溶液, 1.5 mL, 1.5 mmol)和苯胺(140 mg, 1.5 mmol)。室温下搅拌三小时后，用二氯甲烷萃取(3×10 mL)，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩后，柱层析纯化，得胺化产物。

表5：以不同的双膦配体(*R,R,R*)-**L**与金属钯的络合物为催化剂对底物**1b**的不对称胺化结果

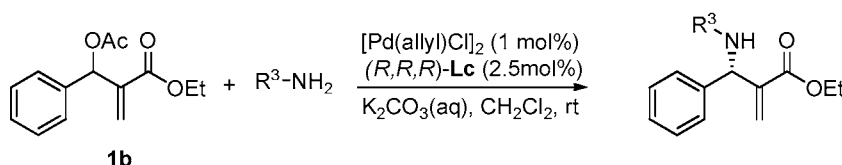
	配体	产率 of B (%)	B/L	ee (%)
1	(<i>R,R,R</i>)- La	90	94/6	(+)-94
2	(<i>R,R,R</i>)- Lb	71	90/10	(+)-59
3	(<i>R,R,R</i>)- Lc	89	92/8	(+)-96
4	(<i>R,R,R</i>)- Ld	89	91/9	(+)-95
5	(<i>R,R,R</i>)- Le	90	92/8	(+)-93
6	(<i>R,R,R</i>)- Lf	87	92/8	(+)-89
7	(<i>R,R,R</i>)- Lg	88	90/10	(+)-90
8	(<i>R,R,R</i>)- Lh	85	91/9	(+)-89
9	(<i>R,R,R</i>)- Li	80	85/15	(+)-87
10	(<i>R,R,R</i>)- Lj	82	89/11	(+)-93

11	(<i>R,R,R</i>)- Lk	87	92/8	(+)-93
12	(<i>R,R,R</i>)- Li	81	90/10	(+)-88
13	(<i>R,R,R</i>)- Lm	79	88/12	(+)-87
14	(<i>S,S,R</i>)- Ln	80	86/14	(+)-92
15	(<i>R,R,R</i>)- Lo	85	91/9	(+)-93

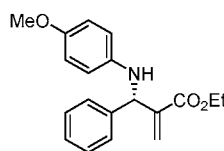
2a, $[\alpha]_D^{20} = +120.0$ (*c* 1.00, CHCl₃), 96% *ee* [由高效液相色谱测定, 手性AD-H柱; 正己烷/异丙醇 = 95:5, 1.0 mL/min, 254 nm; t_R (major) = 7.07 min; t_R (minor) = 7.81 min]. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.38-7.27 (m, 5H), 7.16 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.72 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.38 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.40 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.19-4.09 (m, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 166.1, 146.6, 140.6, 140.2, 129.1, 128.7, 127.7, 127.5, 125.9, 117.8, 113.3, 60.7, 59.0, 14.0 ppm.

实施例6

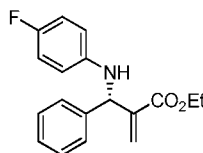
本实施例以不同的胺为亲核试剂, 双膦配体(*R,R,R*)-**Lc**与金属盐[Pd(η -C₃H₅)Cl]₂现场制备催化剂, 催化底物**1b**的不对称烯丙基胺化反应(反应式如下):



反应如下: 氩气氛围下, [Pd(C₃H₅)Cl]₂ (1.8 mg, 0.005 mmol)和(*R,R,R*)-**Lc** (9.6mg, 0.0125 mmol)分别加入一schlenk管中, 加入无水CH₂Cl₂ (5 mL), 室温下搅拌10分钟后, 先后加入底物**1b** (124.1 mg, 0.5 mmol), K₂CO₃ (1.0 M 水溶液, 1.5 mL, 1.5 mmol)和芳香胺(1.5 mmol)。室温下搅拌三小时后, 用二氯甲烷萃取(3 × 10 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后, 柱层析纯化, 得手性的胺化产物**9**。实验结果如下所示:

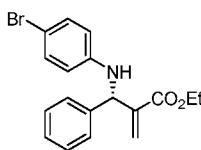


2b, 无色油状物, 88% 产率, $[\alpha]_D^{20} = +98.4$ (*c* 1.00, CHCl₃), 95% *ee* [由高效液相色谱测定, 手性AD-H柱; 正己烷/异丙醇 = 95:5, 1.0 mL/min, 254 nm; t_R (major) = 11.08 min; t_R (minor) = 12.12 min]. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.38-7.25 (m, 5H), 6.75 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.54 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.37 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.18-4.09 (m, 2H), 3.94 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 166.2, 152.2, 141.0, 140.9, 140.5, 128.6, 127.6, 127.4, 125.8, 114.7, 114.6, 60.7, 59.7, 55.7, 14.0 ppm.

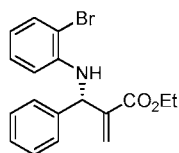


2c, 无色油状物, 89% 产率, $[\alpha]_D^{20} = +78.9$ (*c* 1.00, CHCl₃), 95% *ee* [由高效液相色谱测定, 手性AD-H柱; 正己烷/异丙醇 = 99:1, 1.0 mL/min, 254 nm; t_R (major) = 18.31 min; t_R (minor) = 22.32

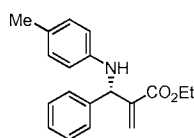
min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.37-7.25 (m, 5H), 6.86 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.51-6.48 (m, 2H), 6.37 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.16-4.13 (m, 2H), 4.08 (s, br, 1H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 166.1, 155.9 (d, $J_{\text{F,C}}$ = 234.0 Hz), 143.0 (d, $J_{\text{F,C}}$ = 1.8 Hz), 140.4 (d, $J_{\text{F,C}}$ = 23.4 Hz), 128.7 (s), 127.7 (s), 127.4 (s), 125.9 (s), 115.6 (s), 115.4 (s), 114.2 (d, $J_{\text{F,C}}$ = 7.4 Hz), 60.8, 59.5, 14.0 ppm; ^{19}F -NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -127.4 ppm.



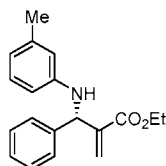
2d, 白色固体, 83% 产率. Mp 78-80 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +115.0 (c 1.00, CHCl_3), 95% ee [由高效液相色谱测定, 手性AD-H柱; 正己烷/异丙醇 = 98:2, 1.0 mL/min, 254 nm; t_{R} (major) = 16.31 min; t_{R} (minor) = 18.01 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.33-7.19 (m, 7H), 6.42 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.36 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.16-4.05 (m, 3 H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 165.9, 145.5, 140.0, 139.8, 131.7, 128.6, 127.7, 127.3, 125.9, 114.9, 109.3, 60.7, 58.8, 13.9 ppm.



2e, 无色油状物, 67% 产率, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +53.3 (c 1.00, CHCl_3), 96% ee [由高效液相色谱测定, 手性AD-H柱; 正己烷/异丙醇 = 99:1, 1.0 mL/min, 254 nm; t_{R} (major) = 7.96 min; t_{R} (minor) = 8.76 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.43-7.25 (m, 6H), 7.11 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 6.59-6.54 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.49 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.21-4.10 (m, 2H), 1.20 (t, J = 9.2 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 165.9, 143.4, 140.0, 139.9, 132.2, 128.7, 128.3, 127.8, 127.3, 125.9, 118.2, 112.4, 109.8, 60.8, 58.5, 13.9 ppm.

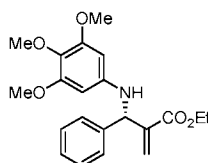


2f, 无色油状物, 91% 产率, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +95.2 (c 1.00, CHCl_3), 95% ee [由高效液相色谱测定, 手性AD-H柱; 正己烷/异丙醇 = 98:2, 1.0 mL/min, 254 nm; t_{R} (major) = 11.66 min; t_{R} (minor) = 12.88 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.37-7.22 (m, 5H), 6.96 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.37 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.18-4.03 (m, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 166.2, 144.4, 140.8, 140.4, 129.6, 128.6, 127.6, 127.4, 127.0, 125.8, 113.5, 60.7, 59.2, 20.3, 14.0 ppm.



2g, 无色油状物, 86% 产率, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +102.8 (c 1.00, CHCl_3), 96% ee [由高效液相色谱测定, 手性AD-H柱; 正己烷/异丙醇 = 99:1, 1.0 mL/min, 254 nm; t_{R} (major) = 15.11 min; t_{R} (minor) = 16.75

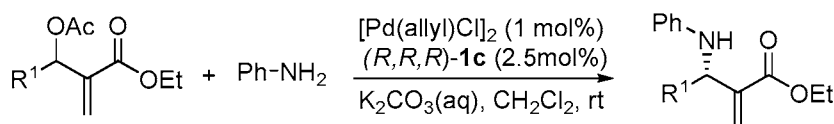
min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.37-7.23 (m, 5H), 7.04 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.40-6.38 (m, 3H), 5.93 (s, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.18-4.09 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 166.2, 146.7, 140.8, 140.3, 138.9, 129.0, 128.6, 127.6, 127.4, 125.8, 118.7, 114.1, 110.4, 60.7, 58.9, 21.5, 14.0 ppm.



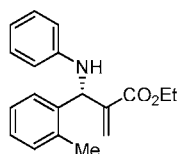
2h, 无色油状物, 85% 产率, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +86.6 (c 1.00, CHCl_3), 96% ee [由高效液相色谱测定, 手性 AD-H 柱; 正己烷/异丙醇 = 85:15, 1.0 mL/min, 254 nm; t_{R} (major) = 10.38 min; t_{R} (minor) = 12.36 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.38-7.24 (m, 5H), 6.39 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.82 (s, 2H), 5.40 (s, 1H), 4.19-4.10 (m, 3H), 3.73 (s, 9H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 166.0, 153.5, 143.3, 140.4, 130.0, 128.5, 127.5, 127.2, 125.7, 90.8, 60.7, 60.6, 59.0, 55.6, 13.8 ppm.

实施例7

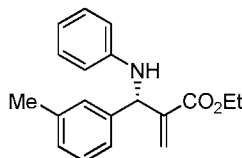
本实施例以苯胺为亲核试剂, 双膦配体(*R,R,R*)-**Lc**与金属盐 $[\text{Pd}(\eta\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ 现场制备催化剂, 催化底物**1**的不对称烯丙基胺化反应(反应式如下):



反应如下: 氩气氛围下, $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ (1.8 mg, 0.005 mmol)和(*R,R,R*)-**Lc** (9.6mg, 0.0125 mmol) 分别加入一schlenk管中, 加入无水 CH_2Cl_2 (5 mL), 室温下搅拌10分钟后, 先后加入底物**1**(0.5 mmol), K_2CO_3 (1.0 M 水溶液, 1.5 mL, 1.5 mmol)和苯胺(139.6 mg, 1.5 mmol)。室温下搅拌三小时后, 用二氯甲烷萃取(3×10 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后, 柱层析纯化, 得手性的胺化产物。实验结果如下所示:

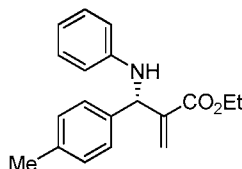


2i, 白色固体, 64% 产率. Mp 93-94 $^\circ\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +146.5 (c 1.00, CHCl_3), 91% ee [由高效液相色谱测定, 手性 AD-H 柱; 正己烷/异丙醇 = 98:2, 1.0 mL/min, 254 nm; t_{R} (major) = 6.91 min; t_{R} (minor) = 8.44 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.24-7.13 (m, 6H), 6.71 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.20-4.07 (m, 2H), 3.85 (s, br, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 166.4, 146.8, 140.0, 138.7, 136.7, 130.7, 129.1, 127.7, 126.3, 126.2, 126.0, 117.6, 112.8, 60.7, 54.7, 19.1, 14.0 ppm.

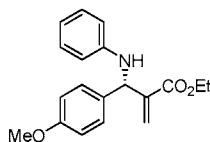


2j, 白色固体, 89% 产率. Mp 56-57 $^\circ\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +131.8 (c 1.00, CHCl_3), 97% ee [由高效液相色谱测定, 手性 AD-H 柱; 正己烷/异丙醇 = 98:2, 1.0 mL/min, 254 nm; t_{R} (major) = 9.52 min; t_{R} (minor) =

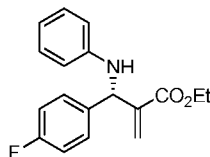
11.05 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.21-7.07 (m, 6H), 6.70 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.37 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.19-4.08 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 166.2, 146.7, 140.6, 140.2, 138.3, 129.1, 128.5, 128.4, 128.2, 125.7, 124.5, 117.7, 113.3, 60.7, 58.9, 21.4, 14.0 ppm.



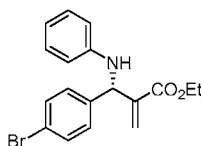
5 **2k**, 无色油状物, 90% 产率, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +129.6 (c 1.00, CHCl_3), 95% ee [由高效液相色谱测定, 手性 AD-H 柱; 正己烷/异丙醇 = 98:2, 1.0 mL/min, 254 nm; t_{R} (major) = 12.55 min; t_{R} (minor) = 14.98 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.26-7.22 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 4H), 6.70 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.36 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.18-4.09 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7.6 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 166.2, 146.7, 140.3, 137.7, 137.4, 129.3, 129.1, 127.4, 125.5, 117.7, 113.3, 60.7, 58.6, 21.0, 14.0 ppm.



15 **2l**, 无色油状物, 96% 产率, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +132.6 (c 1.00, CHCl_3), 95% ee [由高效液相色谱测定, 手性 AD-H 柱; 正己烷/异丙醇 = 98:2, 1.0 mL/min, 254 nm; t_{R} (major) = 20.63 min; t_{R} (minor) = 23.04 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.15 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.71 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.35 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.19-4.09 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 166.2, 159.0, 146.7, 140.3, 132.7, 129.0, 128.6, 125.3, 117.7, 114.0, 113.3, 60.7, 58.3, 55.2, 14.0 ppm.

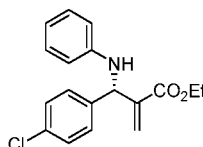


20 **2m**, 无色油状物, 96% 产率, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +89.9 (c 1.00, CHCl_3), 97% ee [由高效液相色谱测定, 手性 AD-H 柱; 正己烷/异丙醇 = 98:2, 1.0 mL/min, 254 nm; t_{R} (major) = 12.72 min; t_{R} (minor) = 13.89 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.35-7.32 (m, 2H), 7.16 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.73 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.38 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.18-4.13 (m, 3H), 1.21 (t, J = 6.8 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 166.0, 162.2 (d, J_{FC} = 244.0 Hz), 146.5 (s), 140.1 (s), 136.4 (d, J_{FC} = 2.9 Hz), 129.1 (d, J_{FC} = 7.8 Hz), 126.0 (s), 118.0 (s), 115.6 (s), 115.4 (s), 113.4 (s), 60.8, 58.3, 14.0 ppm; ^{19}F -NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -114.6 ppm.



2n, 白色固体, 85% 产率. Mp 80-81 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +94.8 (c 1.00, CHCl_3), 97% ee [由高效液相色谱测定, 手性 AD-H 柱; 正己烷/异丙醇 = 98:2, 1.0 mL/min, 254 nm; t_{R} (major) = 15.55 min; t_{R} (minor) = 17.15 min].

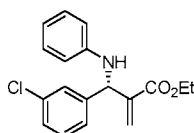
= 17.82 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.43-7.41 (m, 2H), 7.24-7.22 (m, 2H), 7.15-7.11 (m, 2H), 6.70 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.55-6.53 (m, 2H), 6.37 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.18-4.09 (m, 3H), 1.19 (t, J = 7.6 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 165.8, 146.3, 139.8, 139.6, 131.6, 129.1, 129.0, 126.2, 121.5, 117.9, 113.3, 60.8, 58.3, 13.9 ppm.



5

2o, 白色固体, 90% 产率. Mp 74-75 $^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +97.0 (c 1.00, CHCl_3), 96% ee [由高效液相色谱测定, 手性 AD-H 柱; 正己烷/异丙醇 = 98:2, 1.0 mL/min, 254 nm; t_{R} (major) = 14.26 min; t_{R} (minor) = 15.88 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.30-7.25 (m, 4H), 7.12 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.70 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.36 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.17-4.07 (m, 3H), 1.18 (t, J = 7.6 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 165.8, 146.3, 139.9, 139.1, 133.3, 129.0, 128.7, 128.6, 126.2, 117.9, 113.3, 60.7, 58.2, 13.9 ppm.

10



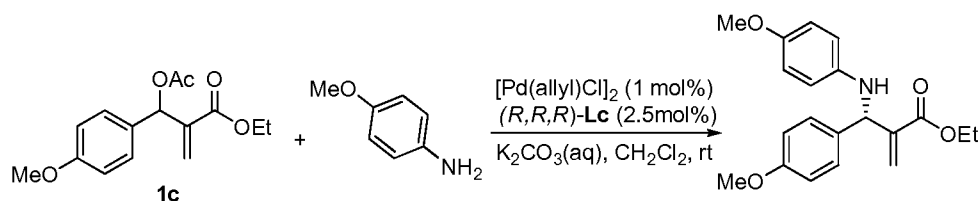
2p, 无色油状物, 83% 产率, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +94.6 (c 1.00, CHCl_3), 98% ee [由高效液相色谱测定, 手性 OD-H 柱; 正己烷/异丙醇 = 90:10, 1.0 mL/min, 254 nm; t_{R} (minor) = 5.92 min; t_{R} (major) = 6.38 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.36 (s, 1H), 7.24-7.21 (m, 3H), 7.13 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.70 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.38 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.37 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.20-4.07 (m, 3H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 165.7, 146.3, 142.7, 139.6, 134.3, 129.8, 129.0, 127.7, 127.4, 126.5, 125.6, 117.9, 113.3, 60.8, 58.3, 13.8 ppm.

15

实施例8

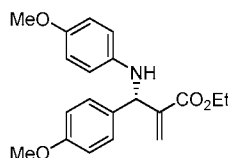
本实施例以对甲氧基苯胺为亲核试剂, 双膦配体(R,R,R)-**Lc**与金属 $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ 现场制备络合物做为催化剂, 催化底物**1c**的不对称烯丙基胺化反应(反应式如下所述):

20



反应如下: 氩气氛围下, $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ (1.8 mg, 0.005 mmol)和(R,R,R)-**Lc** (9.6mg, 0.0125 mmol) 分别加入一schlenk管中, 加入无水 CH_2Cl_2 (5 mL), 室温下搅拌10分钟后, 先后加入底物**1c** (139.1 mg, 0.5 mmol), K_2CO_3 (1.0 M 水溶液, 1.5 mL, 1.5 mmol)和对甲氧基苯胺 (185 mg, 1.5 mmol)。室温下搅拌三小时后, 用二氯甲烷萃取(3×10 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后, 柱层析纯化, 得手性的胺化产物。实验结果如下所示:

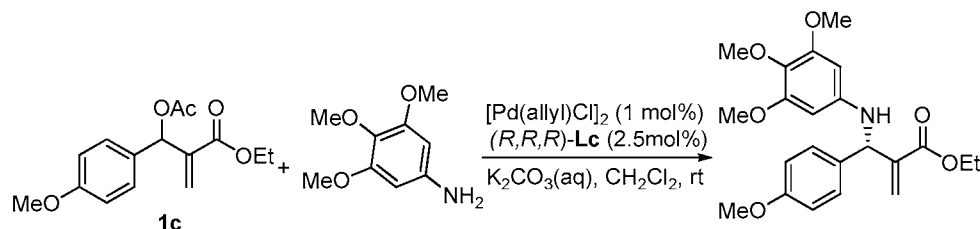
25



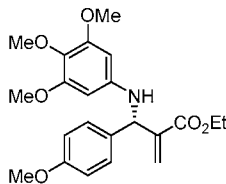
2q, 黄色固体, 91% 产率. M_p 88-89 °C, $[\alpha]_D^{20} = +67.5$ (c 1.00, $CHCl_3$), 96% ee [由高效液相色谱测定, 手性 AD-H 柱; 正己烷/异丙醇 = 95:5, 1.0 mL/min, 254 nm; t_R (major) = 21.10 min; t_R (minor) = 22.50 min]. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.52 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.34 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.18-4.07 (m, 2H), 3.90 (s, br, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 1.21 (t, J = 6.8 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ = 166.3, 159.0, 152.1, 141.0, 140.6, 132.9, 128.6, 125.3, 114.6, 114.5, 113.9, 60.6, 59.1, 55.6, 55.1, 14.0 ppm.

实施例9

本实施例以3,4,5-三甲氧基苯胺为亲核试剂, 双膦配体(*R,R,R*)-**Lc**与金属 $[Pd(C_3H_5)Cl]_2$ 现场制备络合物做为催化剂, 催化底物**1c**的不对称烯丙基胺化反应(反应式如下所述):



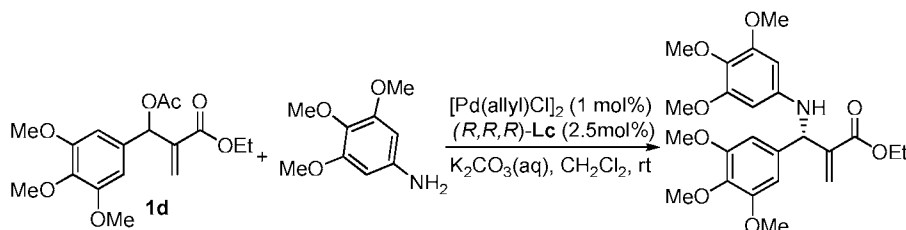
反应如下: 氩气氛围下, $[Pd(C_3H_5)Cl]_2$ (1.8 mg, 0.005 mmol)和(*R,R,R*)-**Lc** (9.6mg, 0.0125 mmol)分别加入一schlenk管中, 加入无水 CH_2Cl_2 (5 mL), 室温下搅拌10分钟后, 先后加入底物**1c** (139.1 mg, 0.5 mmol), K_2CO_3 (1.0 M 水溶液, 1.5 mL, 1.5 mmol)和3,4,5-三甲氧基苯胺(274.8 mg, 1.5 mmol)。室温下搅拌三小时后, 用二氯甲烷萃取(3×10 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后, 柱层析纯化, 得手性的胺化产物。实验结果如下所示:



2r, 无色油状物, 90% 产率, $[\alpha]_D^{20} = +101.7$ (c 1.00, $CHCl_3$), 96% ee [由高效液相色谱测定, 手性 AD-H 柱; 正己烷/异丙醇 = 90:10, 1.0 mL/min, 254 nm; t_R (major) = 25.19 min; t_R (minor) = 27.66 min]. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.35 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.82 (s, 2H), 5.35 (s, 1H), 4.23 (s, br, 1H), 4.18-4.09 (m, 2H), 3.74-3.72 (m, 12H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ = 165.9, 158.7, 153.3, 143.3, 140.5, 132.3, 129.7, 128.2, 125.0, 113.6, 90.6, 60.5, 60.4, 58.2, 55.4, 54.8, 13.7 ppm.

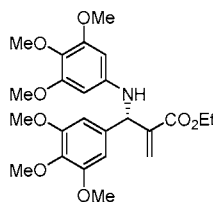
实施例10

本实施例以3,4,5-三甲氧基苯胺为亲核试剂, 双膦配体(*R,R,R*)-**Lc**与金属 $[Pd(C_3H_5)Cl]_2$ 现场制备络合物做为催化剂, 催化底物**1d**的不对称烯丙基胺化反应(反应式如下所述):



反应如下: 氩气氛围下, $[Pd(C_3H_5)Cl]_2$ (1.8 mg, 0.005 mmol)和(*R,R,R*)-**Lc** (9.6mg, 0.0125 mmol)

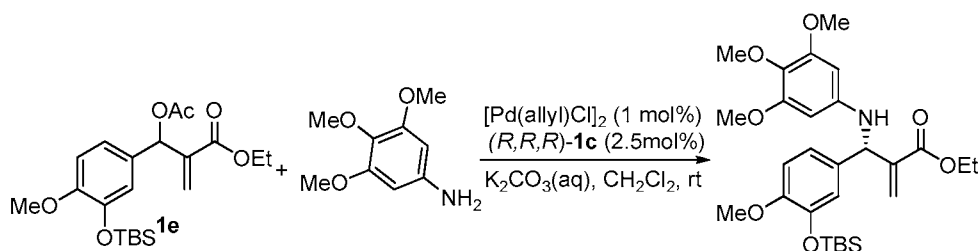
分别加入一schlenk管中,加入无水CH₂Cl₂ (5 mL),室温下搅拌10分钟后,先后加入底物**1d** (169.1 mg, 0.5 mmol), K₂CO₃ (1.0 M 水溶液, 1.5 mL, 1.5 mmol)和3,4,5-三甲氧基苯胺(274.8 mg, 1.5 mmol)。室温下搅拌三小时后,用二氯甲烷萃取(3 × 10 mL),无水硫酸钠干燥,过滤浓缩后,柱层析纯化,得手性的胺化产物。实验结果如下所示:



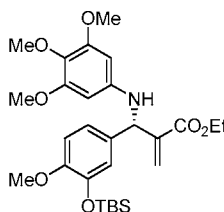
2s, 无色油状物, 92% 产率, $[\alpha]_D^{20} = +102.5$ (*c* 1.00, CHCl₃), 98% *ee* [由高效液相色谱测定, 手性 AD-H 柱; 正己烷/异丙醇 = 80:20, 1.0 mL/min, 254 nm; *t_R* (minor) = 14.57 min; *t_R* (major) = 19.44 min]. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.62 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.86 (s, 2H), 5.34 (s, 1H), 4.29 (s, br, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.82-3.74 (m, 18H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 165.9, 153.3, 152.9, 143.2, 140.1, 136.9, 135.9, 129.8, 125.4, 104.0, 90.6, 60.5, 60.4, 60.3, 59.1, 55.6, 55.4, 13.7 ppm.

实施例11

本实施例以3,4,5-三甲氧基苯胺为亲核试剂,双膦配体(*R,R,R*)-**Lc**与金属[Pd(C₃H₅)Cl]₂现场制备络合物做为催化剂,催化底物**1e**的不对称烯丙基胺化反应(反应式如下所述):



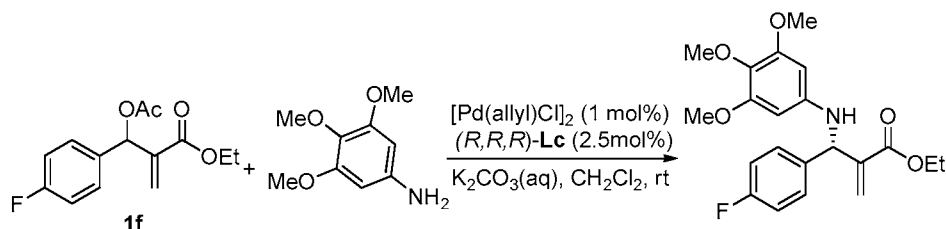
反应如下: 氩气氛围下, [Pd(C₃H₅)Cl]₂ (1.8 mg, 0.005 mmol)和(*R,R,R*)-**Lc** (9.6mg, 0.0125 mmol) 分别加入一schlenk管中,加入无水CH₂Cl₂ (5 mL),室温下搅拌10分钟后,先后加入底物**1e** (204.2 mg, 0.5 mmol), K₂CO₃ (1.0 M 水溶液, 1.5 mL, 1.5 mmol)和3,4,5-三甲氧基苯胺(274.8 mg, 1.5 mmol)。室温下搅拌三小时后,用二氯甲烷萃取(3 × 10 mL),无水硫酸钠干燥,过滤浓缩后,柱层析纯化,得手性的胺化产物。实验结果如下所示:



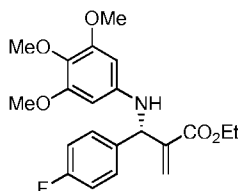
2t, 白色固体, 84% 产率. Mp 133-135 °C, $[\alpha]_D^{20} = +86.1$ (*c* 1.00, CHCl₃), 93% *ee* [由高效液相色谱测定, 手性 AS-3 柱; 正己烷/异丙醇 = 95:5, 1.0 mL/min, 254 nm; *t_R* (major) = 8.34 min; *t_R* (minor) = 10.65 min]. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.91-6.78 (m, 3H), 6.33 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.80 (s, 2H), 5.27 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.17-4.08 (m, 3H), 3.77-3.73 (m, 12H), 1.21 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.11 (s, 6H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 166.2, 153.6, 150.3, 144.8, 143.5, 140.7, 132.9, 129.9, 125.3, 120.5, 120.0, 111.8, 90.8, 60.9, 60.6, 58.4, 55.6, 55.3, 25.5, 18.3, 13.9, -4.7 ppm.

实施例12

本实施例以对氟苯胺为亲核试剂，双膦配体(*R,R,R*)-**Lc**与金属 $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ 现场制备络合物做为催化剂，催化底物**1f**的不对称烯丙基胺化反应(反应式如下所述):



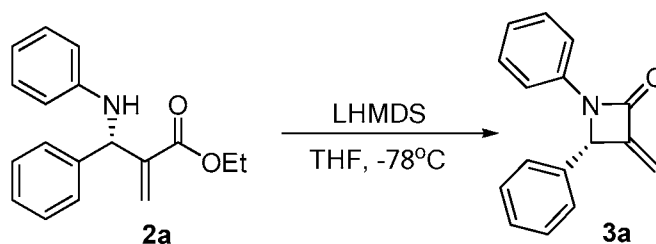
反应如下: 氩气氛围下, $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ (1.8 mg, 0.005 mmol)和(*R,R,R*)-**Lc** (9.6mg, 0.0125 mmol) 5 分别加入一schlenk管中, 加入无水 CH_2Cl_2 (5 mL), 室温下搅拌10分钟后, 先后加入底物**1f** (133.1 mg, 0.5 mmol), K_2CO_3 (1.0 M 水溶液, 1.5 mL, 1.5 mmol)和3,4,5-三甲氧基苯胺(274.8 mg, 1.5 mmol)。室温下搅拌三小时后, 用二氯甲烷萃取(3×10 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后, 柱层析纯化, 得手性的胺化产物。实验结果如下所示:



2u, 无色油状物, 82% 产率, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +67.2$ (c 1.00, CHCl_3), 94% *ee* [由高效液相色谱测定, 手性 AD-H 柱; 正己烷/异丙醇 = 95:5, 1.0 mL/min, 254 nm; t_{R} (major) = 32.84 min; t_{R} (minor) = 35.96 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.37-7.33 (m, 2H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.39 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.83 (s, 2H), 5.38 (s, 1H), 4.22-4.12 (m, 3H), 3.74-3.73 (m, 9H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 165.7, 161.8 (d, $J_{\text{F,C}}$ = 244.6 Hz), 153.4 (s), 143.1 (s), 140.3 (s), 136.2 (d, $J_{\text{F,C}}$ = 3.0 Hz), 130.0 (s), 128.7 (d, $J_{\text{F,C}}$ = 8.2 Hz), 125.7 (s), 115.1 (d, $J_{\text{F,C}}$ = 21.2 Hz), 90.8, 60.6, 60.5, 59.9, 58.2, 55.4 ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -114.6 ppm.

实施例13

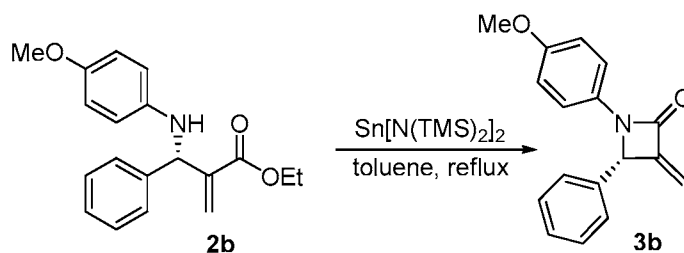
本实施例以化合物**2a**为底物, 在碱六甲基二硅基胺基锂(LHMDS)作用下环化制备 β -内酰胺。反应式如下所述:



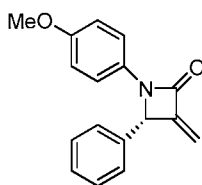
反应如下: 底物**2a**(112.5 mg, 0.4 mmol) 加入一schlenk管中, 加入无水四氢呋喃(3 mL), 冷却至-20°C, 缓慢滴加LHMDS (1.0 mol/L in hexanes, 0.6 mL, 0.6 mmol), 在-20°C下搅拌2小时后, 加入0.1 mL水淬灭反应, 二氯甲烷萃取(10mL $\times$ 3), 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后, 柱层析纯化。**3a**, 白色固体, 85% 产率. Mp 149-150 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +98.9$ (c 1.00, CHCl_3), 96% *ee* [由高效液相色谱 25 测定, 手性 OD-H 柱; 正己烷/异丙醇 = 95:5, 1.0 mL/min, 254 nm; t_{R} (minor) = 8.22 min; t_{R} (major) = 10.43 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.38-7.31 (m, 7H), 7.23 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.03 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.12 (s, 1 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 160.8, 149.7, 137.4, 136.3, 129.0, 128.9, 128.6, 126.4, 124.0, 117.0, 110.7, 63.3 ppm.

实施例14

本实施例以化合物**2b**为底物，在二(六甲基二硅基胺基)锡($\text{Sn}[\text{N}(\text{TMS})_2]_2$)作用下环化制备 β -内酰胺**3b**。反应式如下所述：



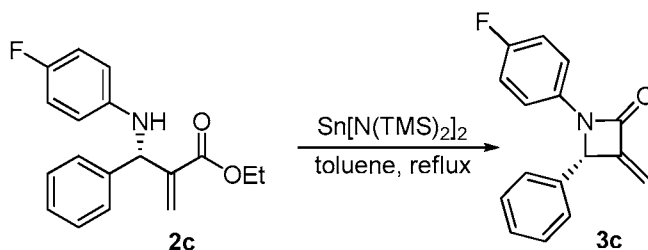
反应如下：底物**2b**(311.3 mg, 1.0 mmol)和 $\text{Sn}[\text{N}(\text{TMS})_2]_2$ (659.2 mg, 1.5 mmol)加入一Schlenk管中，加入无水甲苯(5 mL)，加热回流4小时，冷却至室温后，浓缩，柱层析纯化。



3b, 白色固体, 94% 产率. Mp 134-135 °C [lit.⁸ 127-129 °C], $[\alpha]_D^{20} = +111.0$ (c 1.64, CHCl_3), 95% ee [由高效液相色谱测定, 手性 OD-H 柱; 正己烷/异丙醇 = 90:10, 1.0 mL/min, 254 nm; t_R (minor) = 9.98 min; t_R (major) = 10.99 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.35-7.26 (m, 7H), 6.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.76 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 3.69 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 160.2, 156.0, 149.7, 136.3, 130.9, 128.8, 128.5, 126.4, 118.2, 114.2, 109.9, 63.3, 55.2 ppm.

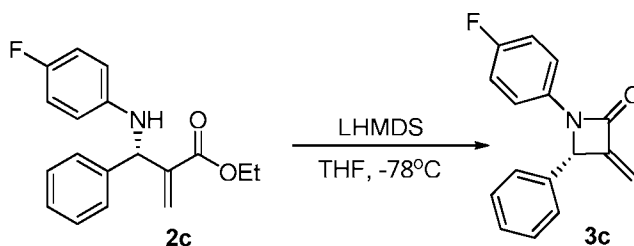
实施例15

本实施例一方面以化合物**2c**为底物，在二(六甲基二硅基胺基)锡($\text{Sn}[\text{N}(\text{TMS})_2]_2$)作用下环化制备 β -内酰胺**3c**。反应式如下所述：



反应如下：底物**2c**(299.3 mg, 1.0 mmol)和 $\text{Sn}[\text{N}(\text{TMS})_2]_2$ (659.2 mg, 1.5 mmol)加入一Schlenk管中，加入无水甲苯(5 mL)，加热回流3-12小时，冷却至室温后，浓缩，柱层析纯化得到化合物**3c**，白色固体, 79% 产率。

本实施例另一方面，以化合物**2c**为底物，在碱六甲基二硅基胺基锂(LHMDS)作用下环化制备 β -内酰胺。反应式如下所述：



反应如下：底物**2c**(119 mg, 0.4 mmol) 加入一schlenk管中，加入无水四氢呋喃(3 mL)，冷却

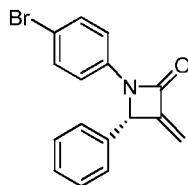
至-20°C, 缓慢滴加LHMDS (1.0 mol/L in hexanes, 0.6 mL, 0.6 mmol), 在-20°C下搅拌2小时后, 加入0.1 mL水淬灭反应, 二氯甲烷萃取(10mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后, 柱层析纯化得到化合物**3c**, 白色固体, 80% 产率。

Mp 125-126 °C, $[\alpha]_D^{20} = +95.5$ (*c* 1.48, CHCl₃), 95% *ee* [由高效液相色谱测定, 手性 OD-H 柱; 正己烷/异丙醇 = 90:10, 1.0 mL/min, 254 nm; *t_R* (minor) = 6.86 min; *t_R* (major) = 7.57 min]. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.37-7.28 (m, 7H), 6.91 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.80 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.13 (s, 1H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 160.4, 158.9 (d, *J*_(F,C) = 242 Hz), 149.6, 135.9, 133.6 (d, *J*_(F,C) = 2.6 Hz), 129.0 (s), 128.7 (s), 126.4 (s), 118.3 (d, *J*_(F,C) = 7.8 Hz), 115.7 (d, *J*_(F,C) = 22.7 Hz), 110.8 (s), 63.4 ppm; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -109.0 ppm.

实施例16

参照实施例14的方法, 制备β-内酰胺**3d**。

反应如下: 底物**2d**(360.2 mg, 1.0 mmol)和Sn[N(TMS)₂]₂(659.2 mg, 1.5 mmol)加入一Schlenk管中, 加入无水甲苯(5 mL), 加热回流3-12小时, 冷却至室温后, 浓缩, 柱层析纯化。



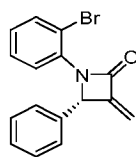
3d, 白色固体, 73% 产率. Mp 135-136 °C, $[\alpha]_D^{20} = +115.4$ (*c* 1.00, CHCl₃), 95% *ee* [由高效液相色谱测定, 手性 OD-H 柱; 正己烷/异丙醇 = 90:10, 1.0 mL/min, 254 nm; *t_R* (minor) = 7.20 min; *t_R* (major) = 7.99 min]. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.36-7.32 (m, 7H), 7.22-7.19 (m, 2H), 5.83 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.16 (s, 1H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 160.6, 149.5, 136.3, 135.8, 132.0, 129.1, 128.8, 126.4, 118.5, 116.7, 111.3, 63.4 ppm.

图1为本实施例所得到的化合物**3d**的X射线晶体衍射图, 由图1可确认所得到的化合物**3d**的绝对构型为 (*S*)。实施例13-15, 17-33制备的化合物 **3a-3c**, **3e-3u**的绝对构型通过与 (*S*)-**3d**的Cotton效应的比对确定, 绝对构型为 (*S*)。

实施例17

参照实施例14的方法, 制备β-内酰胺**3e**。

反应如下: 底物 **2e**(360.2 mg, 1.0 mmol)和 Sn[N(TMS)₂]₂(659.2 mg, 1.5 mmol)加入一 Schlenk 管中, 加入无水甲苯(5 mL), 加热回流 3-12 小时, 冷却至室温后, 浓缩, 柱层析纯化。



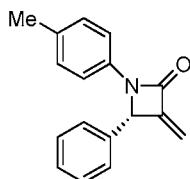
3e, 白色固体, 72% 产率. Mp 107-108 °C, $[\alpha]_D^{20} = +47.5$ (*c* 0.60, CHCl₃), 95% *ee* [由高效液相色谱测定, 手性 OD-H 柱; 正己烷/异丙醇 = 95:5, 1.0 mL/min, 254 nm; *t_R* (minor) = 9.38 min; *t_R* (major) = 11.18 min]. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.60 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.46-7.21 (m, 6H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.89 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.20 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 161.9, 150.0, 136.3, 134.3, 133.7, 128.7, 128.6, 127.9, 127.7,

127.1, 126.3, 116.1, 111.3, 66.3 ppm.

实施例18

参照实施例14的方法, 制备 β -内酰胺**3f**。

反应如下: 底物**2f**(295.3 mg, 1.0 mmol)和 $\text{Sn}[\text{N}(\text{TMS})_2]_2$ (659.2 mg, 1.5 mmol)加入一Schlenk管中, 加入无水甲苯(5 mL), 加热回流3-12小时, 冷却至室温后, 浓缩, 柱层析纯化。

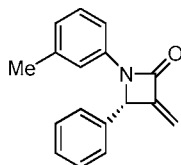


3f, 白色固体, 81% 产率. Mp 127-128 °C, $[\alpha]_D^{20} = +127.0$ (*c* 1.66, CHCl_3), 97% *ee* [由高效液相色谱测定, 手性 OD-H 柱; 正己烷/异丙醇 = 95:5, 1.0 mL/min, 254 nm; t_R (minor) = 7.86 min; t_R (major) = 9.27 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.35-7.30 (m, 5H), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.78 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.10 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 160.5, 149.8, 136.4, 134.9, 133.6, 129.5, 128.9, 128.5, 126.4, 116.9, 110.3, 63.2, 20.7 ppm.

实施例19

参照实施例14的方法, 制备 β -内酰胺**3g**。

反应如下: 底物**2g**(295.3 mg, 1.0 mmol)和 $\text{Sn}[\text{N}(\text{TMS})_2]_2$ (659.2 mg, 1.5 mmol)加入一Schlenk管中, 加入无水甲苯(5 mL), 加热回流3-12小时, 冷却至室温后, 浓缩, 柱层析纯化。

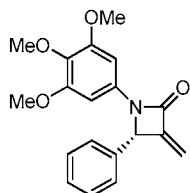


3g, 白色固体, 74% 产率. Mp 97-98 °C, $[\alpha]_D^{20} = +117.9$ (*c* 1.46, CHCl_3), 97% *ee* [由高效液相色谱测定, 手性OD-H柱; 正己烷/异丙醇 = 95:5, 1.0 mL/min, 254 nm; t_R (minor) = 7.48 min; t_R (major) = 9.28 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.38-7.30 (m, 6H), 7.10 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.80 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.36 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.12 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 160.8, 149.7, 139.0, 137.3, 136.4, 128.9, 128.7, 128.6, 126.4, 124.9, 117.8, 113.9, 110.5, 63.3, 21.3 ppm.

实施例20

参照实施例14的方法, 制备 β -内酰胺**3h**。

反应如下: 底物**2h**(371.4 mg, 1.0 mmol)和 $\text{Sn}[\text{N}(\text{TMS})_2]_2$ (659.2 mg, 1.5 mmol)加入一Schlenk管中, 加入无水甲苯(5 mL), 加热回流3-12小时, 冷却至室温后, 浓缩, 柱层析纯化。



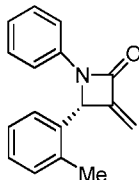
3h, 白色固体, 74% 产率. Mp 149-150 °C, $[\alpha]_D^{20} = +53.7$ (*c* 1.28, CHCl_3), 96% *ee* [由高效液相

色谱测定, 手性AD-H柱; 正己烷/异丙醇 = 85:15, 1.0 mL/min, 254 nm; t_R (minor) = 10.00 min; t_R (major) = 11.54 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.41-7.33 (m, 5H), 6.60 (s, 2H), 5.82 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.70 (s, 6H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 160.4, 153.2, 149.3, 136.2, 134.3, 133.4, 128.8, 128.6, 126.5, 110.5, 94.4, 63.6, 60.6, 55.6 ppm.

5 实施例21

参照实施例14的方法, 制备 β -内酰胺**3i**。

反应如下: 底物 **2i**(295.1 mg, 1.0 mmol)和 $\text{Sn}[\text{N}(\text{TMS})_2]_2$ (659.2 mg, 1.5 mmol)加入一 Schlenk 管中, 加入无水甲苯(5 mL), 加热回流 3-12 小时, 冷却至室温后, 浓缩, 柱层析纯化。

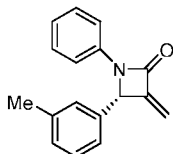


10 **3i**, 白色固体, 83% 产率. Mp 133-134 °C, $[\alpha]_D^{20} = +195.7$ (c 1.00, CHCl_3), 91% ee [由高效液相色谱测定, 手性OD-H柱; 正己烷/异丙醇 = 90:10, 1.0 mL/min, 254 nm; t_R (minor) = 6.64 min; t_R (major) = 7.60 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.31-7.18 (m, 7H), 7.15-7.11 (m, 1H), 7.06-7.01 (m, 1H), 5.79 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.18-5.17 (m, 1H), 2.51 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 160.8, 149.2, 137.4, 135.2, 133.8, 131.0, 129.0, 128.2, 126.6, 125.8, 124.0, 117.0, 110.3, 60.8, 19.4 ppm.

15 实施例22

参照实施例14的方法, 制备 β -内酰胺**3j**。

反应如下: 底物 **2j**(295.1 mg, 1.0 mmol)和 $\text{Sn}[\text{N}(\text{TMS})_2]_2$ (659.2 mg, 1.5 mmol)加入一 Schlenk 管中, 加入无水甲苯(5 mL), 加热回流 3-12 小时, 冷却至室温后, 浓缩, 柱层析纯化。

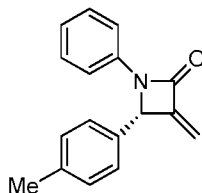


20 **3j**, 白色固体, 90% 产率. Mp 119-120 °C, $[\alpha]_D^{20} = +115.2$ (c 1.00, CHCl_3), 97% ee [由高效液相色谱测定, 手性OD-H柱; 正己烷/异丙醇 = 95:5, 1.0 mL/min, 254 nm; t_R (minor) = 6.99 min; t_R (major) = 8.75 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.35-7.33 (m, 2H), 7.25-7.11 (m, 6H), 7.04-7.00 (m, 1H), 5.80 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.12 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 160.8, 149.7, 138.7, 137.5, 136.2, 129.4, 128.9, 128.8, 126.9, 123.9, 123.6, 116.9, 110.6, 63.3, 21.2 ppm.

25 实施例23

参照实施例14的方法, 制备 β -内酰胺**3k**。

30 反应如下: 底物 **2k**(295.1 mg, 1.0 mmol)和 $\text{Sn}[\text{N}(\text{TMS})_2]_2$ (659.2 mg, 1.5 mmol)加入一 Schlenk 管中, 加入无水甲苯(5 mL), 加热回流 3-12 小时, 冷却至室温后, 浓缩, 柱层析纯化。

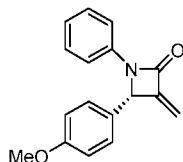


3k, 白色固体, 92% 产率. Mp 107-108 °C, $[\alpha]_D^{20} = +107.6$ (c 1.20, CHCl_3), 95% *ee* [由高效液相色谱测定, 手性OD-H柱; 正己烷/异丙醇 = 95:5, 1.0 mL/min, 254 nm; t_R (minor) = 7.03 min; t_R (major) = 8.89 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.35-7.32 (m, 2H), 7.27-7.20 (m, 4H), 7.16-7.14 (m, 2H), 7.03-6.99 (m, 1H), 5.79 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.11 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 160.9, 149.9, 138.5, 137.4, 133.3, 129.6, 128.9, 126.4, 123.9, 117.0, 110.5, 63.2, 21.0 ppm.

实施例24

参照实施例14的方法, 制备 β -内酰胺**3l**。

反应如下: 底物**2l**(311.1 mg, 1.0 mmol)和 $\text{Sn}[\text{N}(\text{TMS})_2]_2$ (659.2 mg, 1.5 mmol)加入一Schlenk管中, 加入无水甲苯(5 mL), 加热回流3-12小时, 冷却至室温后, 浓缩, 柱层析纯化。

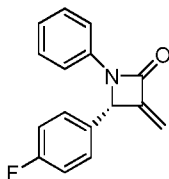


3l, 白色固体, 74% 产率. Mp 94-95 °C, $[\text{lit.}^7 \text{ } 95^\circ\text{C}] [\alpha]_D^{20} = +67.5$ (c 1.00, CHCl_3), 94% *ee* [由高效液相色谱测定, 手性OD-H柱; 正己烷/异丙醇 = 90:10, 1.0 mL/min, 254 nm; t_R (minor) = 8.27 min; t_R (major) = 10.07 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.34-7.28 (m, 4H), 7.21 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.00 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.79 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 3.74 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 160.8, 159.7, 150.0, 137.4, 128.9, 128.1, 127.8, 123.8, 116.9, 114.2, 110.4, 62.9, 55.0 ppm.

实施例25

参照实施例14的方法, 制备 β -内酰胺**3m**。

反应如下: 底物**2m**(299.1 mg, 1.0 mmol)和 $\text{Sn}[\text{N}(\text{TMS})_2]_2$ (659.2 mg, 1.5 mmol)加入一Schlenk管中, 加入无水甲苯(5 mL), 加热回流3-12小时, 冷却至室温后, 浓缩, 柱层析纯化。

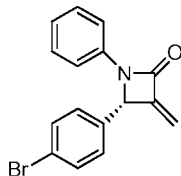


3m, 白色固体, 73% 产率. Mp 102-103 °C, $[\alpha]_D^{20} = +81.0$ (c 1.16, CHCl_3), 96% *ee* [由高效液相色谱测定, 手性OD-H柱; 正己烷/异丙醇 = 90:10, 1.0 mL/min, 254 nm; t_R (minor) = 6.88 min; t_R (major) = 8.78 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.38-7.31 (m, 4H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.06-7.01 (m, 3H), 5.82 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.14 (t, J = 1.2 Hz, 1H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 162.7 (d, J_{FC} = 246.5 Hz), 160.6 (s), 149.6 (d, J_{FC} = 1.1 Hz), 137.2 (s), 132.1 (d, J_{FC} = 3.4 Hz), 129.0 (s), 128.2 (d, J_{FC} = 8.6 Hz), 124.1 (s), 116.9 (s), 115.9 (d, J_{FC} = 21.6 Hz), 110.9 (s), 62.5 ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -112.5 ppm.

实施例26

参照实施例14的方法，制备 β -内酰胺**3n**。

反应如下：底物**2n**(359.0 mg, 1.0 mmol)和 $\text{Sn}[\text{N}(\text{TMS})_2]_2$ (659.2 mg, 1.5 mmol)加入一Schlenk管中，加入无水甲苯(5 mL)，加热回流3-12小时，冷却至室温后，浓缩，柱层析纯化。

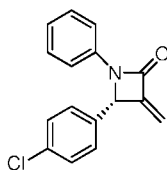


3n, 白色固体, 80% 产率. Mp 115-116 °C, $[\alpha]_D^{20} = +83.7$ (c 1.00, CHCl_3), 97% *ee* [由高效液相色谱测定, 手性OD-H柱; 正己烷/异丙醇 = 90:10, 1.0 mL/min, 254 nm; t_R (minor) = 7.12 min; t_R (major) = 9.51 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31-7.22 (m, 6H), 7.04 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.82 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.14 (t, J = 1.2 Hz, 1H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 160.4, 149.2, 137.1, 135.3, 132.1, 129.0, 128.1, 124.1, 122.6, 116.8, 111.0, 62.5 ppm.

实施例27

参照实施例14的方法，制备 β -内酰胺**3o**。

反应如下：底物**2o**(315.7 mg, 1.0 mmol)和 $\text{Sn}[\text{N}(\text{TMS})_2]_2$ (659.2 mg, 1.5 mmol)加入一Schlenk管中，加入无水甲苯(5 mL)，加热回流3-12小时，冷却至室温后，浓缩，柱层析纯化。

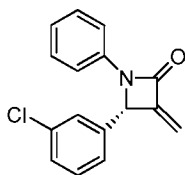


3o, 白色固体, 93% 产率. Mp 133-134 °C, $[\alpha]_D^{20} = +93.0$ (c 1.00, CHCl_3), 94% *ee* [由高效液相色谱测定, 手性OD-H柱; 正己烷/异丙醇 = 90:10, 1.0 mL/min, 254 nm; t_R (minor) = 6.87 min; t_R (major) = 9.05 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.34-7.29 (m, 6H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.03 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.81 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.13 (s, 1H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 160.4, 149.3, 137.1, 134.8, 134.4, 129.1, 129.0, 127.8, 124.1, 116.8, 111.0, 62.5 ppm.

实施例28

参照实施例14的方法，制备 β -内酰胺**3p**。

反应如下：底物**2p**(315.7 mg, 1.0 mmol)和 $\text{Sn}[\text{N}(\text{TMS})_2]_2$ (659.2 mg, 1.5 mmol)加入一Schlenk管中，加入无水甲苯(5 mL)，加热回流3-12小时，冷却至室温后，浓缩，柱层析纯化。

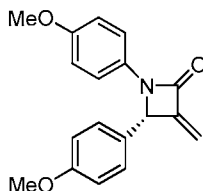


3p, 白色固体, 82% 产率. Mp 110-111 °C, $[\alpha]_D^{20} = +96.7$ (c 0.9, CHCl_3), 96% *ee* [由高效液相色谱测定, 手性OD-H柱; 正己烷/异丙醇 = 90:10, 1.0 mL/min, 254 nm; t_R (minor) = 7.11 min; t_R (major) = 8.99 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.38 (s, 1H), 7.32-7.23 (m, 7H), 7.05 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.16 (s, 1H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 160.4, 149.1, 138.5, 137.1, 134.9, 130.3, 129.1, 128.9, 126.5, 124.5, 124.2, 116.8, 111.2, 62.5 ppm.

实施例29

参照实施例14的方法, 制备 β -内酰胺**3q**。

反应如下: 底物**2q**(341.1 mg, 1.0 mmol)和 $\text{Sn}[\text{N}(\text{TMS})_2]_2$ (659.2 mg, 1.5 mmol)加入一Schlenk管中, 加入无水甲苯(5 mL), 加热回流3-12小时, 冷却至室温后, 浓缩, 柱层析纯化。

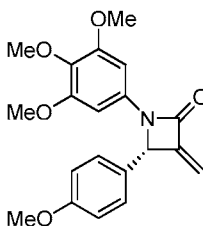


- 5 **3q**, 白色固体, 76% 产率. Mp 76-77 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +77.8$ (c 1.30, CHCl_3), 95% ee [由高效液相色谱测定, 手性OD-H柱; 正己烷/异丙醇 = 90:10, 1.0 mL/min, 254 nm; t_{R} (minor) = 13.05 min; t_{R} (major) = 14.26 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.30-7.26 (m, 4H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.76 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.09 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.70 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 160.4, 159.7, 156.0, 150.1, 130.9, 128.2, 127.9, 118.2, 114.2, 114.1, 109.8, 63.0, 55.2, 55.0 ppm.

实施例30

参照实施例14的方法, 制备 β -内酰胺**3r**。

反应如下: 底物**2r**(401.4 mg, 1.0 mmol)和 $\text{Sn}[\text{N}(\text{TMS})_2]_2$ (659.2 mg, 1.5 mmol)加入一Schlenk管中, 加入无水甲苯(5 mL), 加热回流3-12小时, 冷却至室温后, 浓缩, 柱层析纯化。

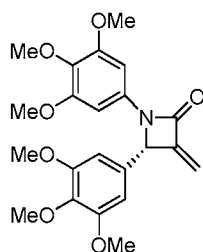


- 15 **3r**, 无色油状物, 74% 产率. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +41.5$ (c 1.00, CHCl_3), 96% ee [由高效液相色谱测定, 手性AD-H柱; 正己烷/异丙醇 = 90:10, 1.0 mL/min, 254 nm; t_{R} (minor) = 18.05 min; t_{R} (major) = 25.54 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.61 (s, 2H), 5.82 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.15 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.72 (s, 6H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 160.6, 159.8, 153.2, 149.7, 134.2, 133.5, 128.0, 127.9, 114.2, 110.3, 94.4, 63.3, 60.6, 55.7, 55.0 ppm.

实施例31

参照实施例14的方法, 制备 β -内酰胺**3s**。

- 25 反应如下: 底物**2s**(461.2 mg, 1.0 mmol)和 $\text{Sn}[\text{N}(\text{TMS})_2]_2$ (659.2 mg, 1.5 mmol)加入一Schlenk管中, 加入无水甲苯(5 mL), 加热回流3-12小时, 冷却至室温后, 浓缩, 柱层析纯化。

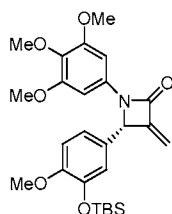


3s, 白色固体, 80% 产率. Mp 160-161 °C, $[\alpha]_D^{20} = +28.7$ (c 1.00, CHCl_3), 98% *ee* [由高效液相色谱测定, 手性AD-H柱; 正己烷/异丙醇 = 80:20, 1.0 mL/min, 254 nm; t_R (minor) = 11.81 min; t_R (major) = 13.90 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 6.63-6.62 (m, 4H), 5.85 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.22 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 3.85-3.84 (m, 9H), 3.78 (s, 3H), 3.75 (s, 6H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 160.5, 153.5, 153.2, 149.1, 138.0, 134.3, 133.5, 131.8, 110.6, 103.3, 94.4, 63.9, 60.6, 60.5, 55.9, 55.6 ppm.

实施例32

参照实施例14的方法, 制备 β -内酰胺**3t**。

反应如下: 底物**2t**(531.2 mg, 1.0 mmol)和 $\text{Sn}[\text{N}(\text{TMS})_2]_2$ (659.2 mg, 1.5 mmol)加入一Schlenk管中, 加入无水甲苯(5 mL), 加热回流3-12小时, 冷却至室温后, 浓缩, 柱层析纯化。

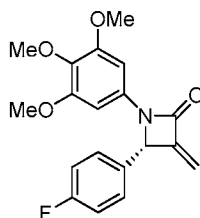


3t, 无色油状物, 92% 产率. $[\alpha]_D^{20} = +37.3$ (c 1.00, CHCl_3), 95% *ee* [由高效液相色谱测定, 手性OD-H柱; 正己烷/异丙醇 = 95:5, 1.0 mL/min, 254 nm; t_R (minor) = 5.80 min; t_R (major) = 6.74 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 6.91-6.88 (m, 1H), 6.78-6.76 (m, 2H), 6.52 (s, 2H), 5.72 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.64 (s, 6H), 0.86 (t, J = 2.8 Hz, 9H), 0.01 (d, J = 4.8 Hz, 6H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 160.5, 153.1, 151.1, 149.6, 145.2, 134.2, 133.4, 128.4, 120.1, 118.9, 111.8, 110.1, 94.5, 63.2, 60.5, 55.6, 55.1, 25.3, 18.1, -5.01 ppm.

实施例33

参照实施例14的方法, 制备 β -内酰胺**3u**。

反应如下: 底物**2u**(389.1 mg, 1.0 mmol)和 $\text{Sn}[\text{N}(\text{TMS})_2]_2$ (659.2 mg, 1.5 mmol)加入一Schlenk管中, 加入无水甲苯(5 mL), 加热回流3-12小时, 冷却至室温后, 浓缩, 柱层析纯化。



3u, 白色固体, 82% 产率. Mp 134-135 °C, $[\alpha]_D^{20} = +43.5$ (c 1.50, CHCl_3), 94% *ee* [由高效液相色谱测定, 手性AD-H柱; 正己烷/异丙醇 = 85:15, 1.0 mL/min, 254 nm; t_R (minor) = 10.03 min; t_R (major) = 12.07 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.42-7.38 (m, 2H), 7.09 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.57 (s, 2H), 5.84 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.17 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.73 (s, 6H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 162.7 (d, J_{FC} = 246.9 Hz), 160.4 (s), 153.3 (s), 149.4 (d, J_{FC} = 1.2 Hz), 134.5 (s), 133.3 (s), 132.1 (d, J_{FC} = 3.4 Hz), 128.3 (d, J_{FC} = 8.1 Hz), 115.9 (d, J_{FC} = 21.9 Hz), 110.8 (s), 94.5, 62.9, 60.7, 55.8 ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -112.3 ppm.

实施例34 体外细胞抑制试验

收集对数期白血病细胞HL60细胞, 调整细胞悬液浓度, 使细胞浓度为 $2.5 \times 10^4/\text{ml}$, 每孔(96

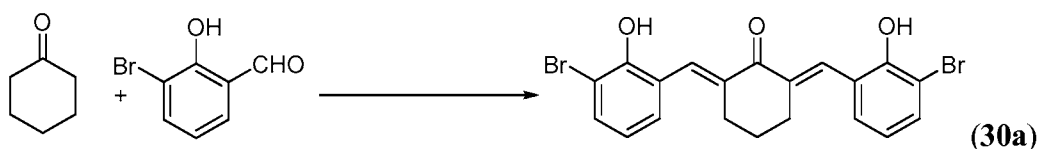
孔板)加入细胞悬液90 μ l,加入不同浓度梯度的式3a~3u化合物10 μ l/孔,每个浓度接种4孔作为重复实验,以提高实验数据的准确性。另外,每块板上另设一个调零孔(只加培养液,不含细胞和药物)。培养箱内继续培养到第3天,采用四氮唑盐(Methyl-Thiazol-Tetrazolium, MTT)还原法检测式3a~3u化合物对白血病细胞HL60细胞的抑制作用,测得化合物3a-3u对白血病细胞HL60半数抑制浓度(IC₅₀)。

结果表明,化合物3a-3u对白血病细胞HL60半数抑制浓度(IC₅₀)低于80 μ g/mL,其中化合物3b、3c、3t、3l、3s、3u等对白血病细胞HL60半数抑制浓度(IC₅₀)为约20-30 μ g/mL;化合物3g、3h、3j、3k、3m、3r等对白血病细胞HL60半数抑制浓度(IC₅₀)为约0.1-10 μ g/mL;3g、3h、3k、3m、3r等对白血病细胞HL60半数抑制浓度(IC₅₀) $\leq$ 1 μ g/mL。

收集对数期肺癌细胞A549,调整细胞悬液浓度,使细胞浓度为 2×10^4 /ml,每孔(96孔板)加入细胞悬液100 μ l,使每孔内的细胞数为4000个。培养箱内培养24h细胞贴壁后,吸出培养液加入不同浓度梯度的式3a~3u化合物各100 μ l,每个浓度接种4孔作为重复实验,以提高实验数据的准确性。并设定相应溶媒对照及无细胞调零孔。培养箱内继续培养72h,采用磺酰罗丹明B(sulforhodamine B, SRB)蛋白染色法测定式3a~3u化合物对肺癌细胞A549的抑制作用,倾去培养液,加入冰预冷的10%的三氯乙酸溶液固定细胞,4 $^{\circ}$ C放置1h后用蒸馏水洗涤5次,空气中自然干燥。然后加入4 mg/ml的SRB (Sigma, St Louis, MO, USA)溶液,室温中染色15 min,去染色液,用1%冰醋酸洗涤5次,空气干燥。最后加入Tris溶液(pH 10.5),可调波长式微孔板酶标仪(VERSAmaxTM, Molecular Device Corporation, Sunnyvale, CA, USA)在515 nm波长下测定OD值,IC₅₀值采用Logit法计算。

结果表明,化合物3a-3u对肺癌细胞A549半数抑制浓度(IC₅₀)低于85 μ g/mL,其中化合物3c、3e、3f、3q等对肺癌细胞A549半数抑制浓度(IC₅₀)为约20-50 μ g/mL;化合物3i、3j、3l、3m、3t、3u、3g等对肺癌细胞A549半数抑制浓度(IC₅₀)为约0.1-20 μ g/mL;其中3i、3j、3l、3m等对肺癌细胞A549半数抑制浓度(IC₅₀) $\leq$ 10 μ g/mL。

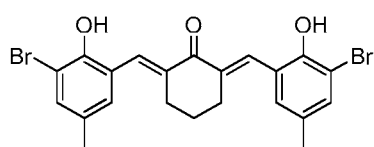
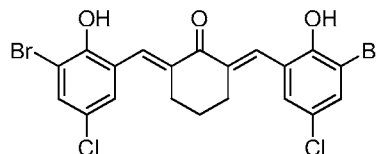
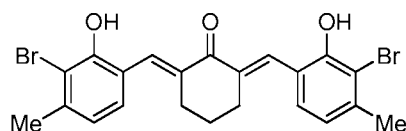
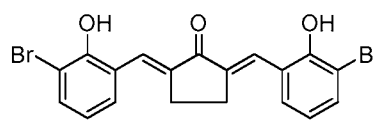
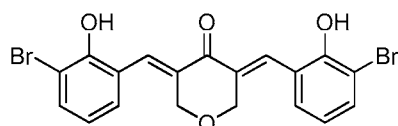
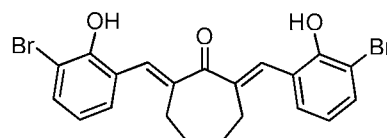
实施例35 式30a化合物的制备



向 50mL 单口瓶中加入 3-溴水杨醛(10.25g, 51.0mmol), 环己酮 (2.5mL, 25.0mmol), 乙醇 (20.0 mL), 氢氧化钠水溶液(20 wt%, 15mL), 室温搅拌 24 小时; 向反应体系中加入 100mL 蒸馏水, 用浓度为 6mol/L 的盐酸水溶液中和至 pH = 5, 过滤, 固体用蒸馏水洗涤后干燥; 用丙酮-石油醚重结晶, 得 4.6g 黄色固体式 30a 化合物, 产率 60%。

30a, mp 174-175 $^{\circ}$ C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.62 (s, br, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.86 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.76 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H), 1.68-1.62 (m, 2H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 188.9, 152.5, 137.1, 133.3, 131.5, 129.5, 125.8, 120.9, 111.8, 28.0, 22.8 ppm.

参考实施例 35 的制备方法, 分别制备了式 30b、30c、30d、30h、30i、30j 化合物。

**30b****30c****30d****30h****30i****30j**

30b, mp 194-195°C. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.32 (s, br, 2H), 7.72 (s, 2H), 7.35 (s, 2H), 7.07 (s, 2H), 2.75 (t, $J = 5.2$ Hz, 4H), 2.22 (s, 6H), 1.66-1.63 (m, 2H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 188.8, 150.2, 136.9, 133.4, 131.6, 129.9, 129.7, 125.5, 111.7, 28.0, 22.8, 19.7 ppm.

30c, mp 123-125°C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.94 (s, br, 2H), 7.65-7.63 (m, 4H), 7.28 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 2.73 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 1.67-1.64 (m, 2H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 188.5, 151.7, 138.0, 132.1, 130.5, 128.6, 126.8, 123.6, 112.5, 27.8, 22.5 ppm.

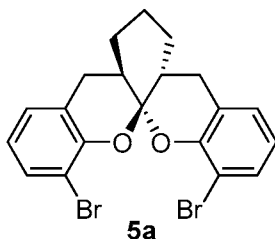
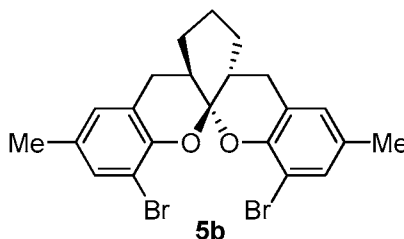
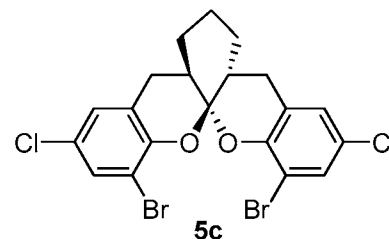
30d, mp 110-111°C; ^1H NMR (300 MHz, $\text{acetone}-d_6$) δ 9.05 (s, 2H), 7.84 (s, 2H), 7.45 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 7.34 (dd, $J = 9.0$ Hz, 2.4 Hz, 2H), 2.88 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 3.36 (s, 6H), 1.82-1.74 (m, 2H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{acetone}-d_6$) δ 189.2, 156.5, 138.0, 133.3, 133.1, 131.1, 126.2, 118.4, 111.5, 29.1, 23.9, 20.1 ppm.

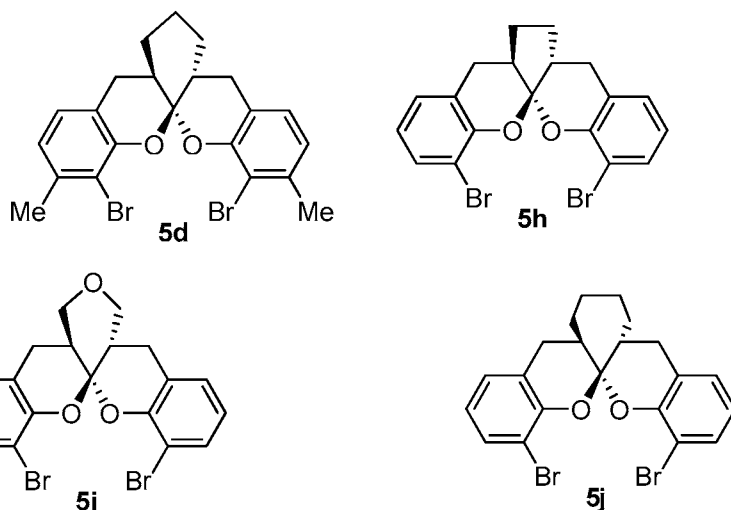
30h, mp 184-185°C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.91 (s, 2H), 7.72 (s, 2H), 7.53 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 6.88 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.69 (t, $J = 5.2$ Hz, 4H), 1.71-1.61 (m, 2H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 189.5, 151.4, 136.1, 131.1, 129.7, 128.6, 126.1, 123.6, 122.8, 26.5 ppm.

30i, mp 171-173°C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.03 (s, 2H), 7.81 (s, 2H), 7.63 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H), 6.90 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 4.82 (s, 4H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 184.1, 156.8, 133.1, 131.8, 130.8, 129.5, 121.0, 119.6, 115.4, 67.6 ppm.

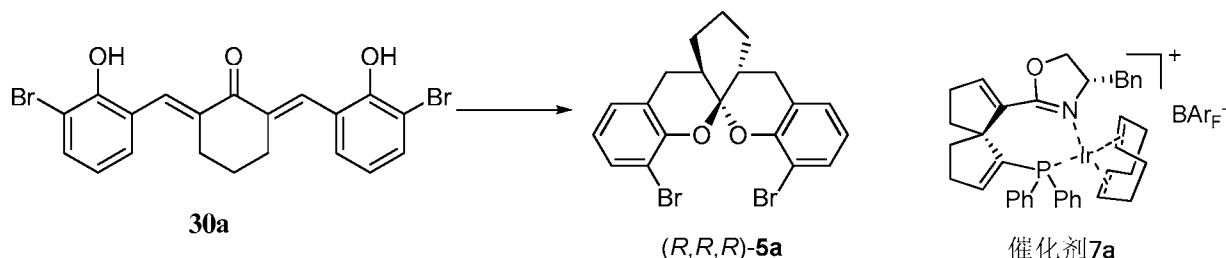
30j, mp 145-146 °C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{acetone}-d_6$) δ 8.99 (s, 2H), 7.63 (s, 2H), 7.41 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.21-7.17 (m, 2H), 6.90 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.77-2.67 (m, 4H), 1.98-1.84 (m, 4H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{acetone}-d_6$) δ 198.1, 155.1, 142.5, 131.8, 129.7, 129.3, 122.5, 118.6, 114.9, 28.9, 26.5 ppm.

以下化合物的制备通过实施例 36 进行说明。

**5a****5b****5c**



实施例 36



5 以实施例 35 制备的化合物 **30a** 为氢化底物, 以化合物 **7a** 为催化剂(催化剂 **7a**), 制备手性芳香螺缩酮化合物(**R,R,R**)-**5a**。反应如下: **30a**(46.4mg, 0.1mmol), 催化剂 **7a**(1.6mg, 0.001mmol), 2mL 无水二氯甲烷加入到氢化瓶中, 在手套箱中转移到高压反应釜。置换氢气三次后, 充入氢气至 50 大气压, 室温反应 24 小时。放空氢气后, 打开反应釜, 减压除去溶剂, 由核磁粗谱确定产物的顺反比, 残余物经柱层析分离。得到(**R,R,R**)-**5a** 的产率为 93%, ee 值为>99%。

10 图 2 为本实施例所得到的化合物的 X 射线晶体衍射图, 由图 2 可确认所得到的化合物反式-**5a** 的绝对构型为(**R,R,R**), 以下各实施例中制备的手性芳香螺缩酮化合物 **5b-5j** 的绝对构型通过与 (**R,R,R**)-**5a** 的 Cotton 效应的比对确定。

15 (**R,R,R**)-**5a**, 白色固体, mp 97-98°C; $[\alpha]_D^{20} = -85.2$ (c 0.80, CHCl_3), >99% ee[由高效液相色谱测定手性 AD-H 柱; 正己烷/异丁醇 = 99 : 1, 0.5 mL/min, 230 nm; t_R (major) = 11.74 min; t_R (minor) = 13.10 min]. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (dd, $J = 8.1, 0.9$ Hz, 2H), 7.03 (dd, $J = 7.5, 0.6$ Hz, 2H), 6.77 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.05 (dd, $J = 16.8, 6.3$ Hz, 2H), 2.70 (dd, $J = 16.8$ Hz, 7.2 Hz, 2H), 2.40-2.36 (m, 2H), 1.85-1.80 (m, 2H), 1.62-1.50 (m, 4H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 148.5, 131.0, 128.3, 122.6, 121.7, 110.8, 101.9, 33.3, 27.8, 27.3, 19.1 ppm; IR (neat) ν 3058, 2924, 2853, 1566, 1447, 1358, 1329, 1223, 1178, 1149, 1117, 960, 879, 774, 717, 647, 624 cm^{-1} ; HRMS-EI (m/z) M^+ calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Br}_2$ 447.9674 found 447.9678。

20 催化剂 **7a** 参照文献 Angew. Chem. Int. Ed. 2009, 48, 5345 的方法制备。

以实施例 35 制备的化合物 **30b** 为氢化底物, 以化合物 **7a** 为催化剂, 制备手性芳香螺缩酮化合物(**R,R,R**)-**5b**。反应如下: **30b**(49.2 mg, 0.1mmol), 催化剂 **7a**(4.8mg, 0.003mmol), 2mL 无水二氯甲烷加入到氢化瓶中, 在手套箱中转移到高压反应釜。置换氢气三次后, 充入氢气至 50 25 大气压, 室温反应 24 小时。放空氢气后, 打开反应釜, 减压除去溶剂, 由核磁粗谱确定产物的

顺反比, 残余物经柱层析分离。得到(*R,R,R*)-**5b** 的产率为 85%, ee 值为>99%。

(*R,R,R*)-**5b**, 白色固体, mp 237-238°C, $[\alpha]_D^{20} = -98.8$ (*c* 1.26, CHCl₃), >99% ee [由高效液相色谱测定手性 AD-H 柱; 正己烷/异丁醇 = 99 : 1, 1.0 mL/min, 230 nm; t_R (major) = 4.95 min; t_R (minor) = 7.17 min]. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.17 (s, 2H), 6.82 (s, 2H), 2.99 (dd, *J* = 16.4, 6.0 Hz, 2H), 2.63 (dd, *J* = 16.4, 7.2 Hz, 2H), 2.35-2.32 (m, 2H), 2.24 (s, 6H), 1.83-1.79 (m, 2H), 1.59-1.46 (m, 4H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 146.2, 131.3, 131.2, 128.8, 122.1, 110.3, 101.8, 33.2, 27.7, 27.2, 20.2, 19.0 ppm.

以实施例 35 制备的化合物 **30c** 为氢化底物, 以化合物 **7a** 为催化剂, 制备手性芳香螺缩酮化合物(*R,R,R*)-**5c**。反应如下: **30c**(53.3mg, 0.1mmol), 催化剂 **7a**(4.8mg, 0.003mmol), 2mL 无水二氯甲烷加入到氢化瓶中, 在手套箱中转移到高压反应釜。置换氢气三次后, 充入氢气至 50 大气压, 室温反应 24 小时。放空氢气后, 打开反应釜, 减压除去溶剂, 由核磁粗谱确定产物的顺反比, 残余物经柱层析分离。得到(*R,R,R*)-**5c** 的产率为 86%, ee 值>99%。

(*R,R,R*)-**5c**, 白色固体, mp 200-202°C; $[\alpha]_D^{20} = -75.8$ (*c* 0.90, CHCl₃), >99% ee [由高效液相色谱测定手性 AD-H 柱; 正己烷/异丁醇 = 98 : 2, 1.0 mL/min, 230 nm; t_R (major) = 5.37 min; t_R (minor) = 5.97 min]. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.00 (dd, *J* = 16.8 Hz, 6.0 Hz, 2H), 2.67 (dd, *J* = 16.8 Hz, 7.2 Hz, 2H), 2.36-2.32 (m, 2H), 1.85-1.80 (m, 2H), 1.61-1.47 (m, 4H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 147.2, 130.5, 128.0, 126.0, 123.6, 111.2, 102.2, 33.1, 27.6, 27.2, 18.9 ppm.

以实施例 35 制备的化合物 **30d** 为氢化底物, 以化合物 **7a** 为催化剂, 制备手性芳香螺缩酮化合物(*R,R,R*)-**5d**。反应如下: **30d**(49.2mg, 0.1mmol), 催化剂 **7a**(3.2mg, 0.002mmol), 2mL 无水二氯甲烷加入到氢化瓶中, 在手套箱中转移到高压反应釜。置换氢气三次后, 充入氢气至 50 大气压, 室温反应 24 小时。放空氢气后, 打开反应釜, 减压除去溶剂, 由核磁粗谱确定产物的顺反比, 残余物经柱层析分离。得到(*R,R,R*)-**5d** 的产率为 88%, ee 值>99%。

(*R,R,R*)-**5d**, 白色固体, mp 160-161°C; $[\alpha]_D^{20} = -33.1$ (*c* 1.00, CHCl₃), >99% ee [由高效液相色谱测定手性 AD-H 柱; 正己烷/异丁醇 = 90 : 10, 1.0 mL/min, 230 nm; t_R (minor) = 4.99 min; t_R (major) = 7.57 min]. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.20-7.18 (m, 2H), 6.82-6.78 (m, 2H), 2.90 (dd, *J* = 16.5, 6.0 Hz, 2H), 2.65 (dd, *J* = 17.1, 7.5 Hz, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.29-2.26 (m, 2H), 1.83-1.77 (m, 2H), 1.61-1.47 (m, 4H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 150.9, 131.8, 130.2, 123.0, 118.5, 113.0, 100.8, 33.1, 27.9, 26.8, 20.1, 19.1 ppm.

以实施例 35 制备的化合物 **30h** 为氢化底物, 以化合物 **7a** 作为催化剂, 制备光学活性的手性芳香螺缩酮化合物(*R,R,R*)-**5h**。反应如下: **30h**(45.0mg, 0.1mmol), 催化剂 **7a**(4.8mg, 0.003mmol), 2mL 无水二氯甲烷加入到氢化瓶中, 在手套箱中转移到高压反应釜。置换氢气三次后, 充入氢气至 50 大气压, 室温反应 24 小时。放空氢气后, 打开反应釜, 减压除去溶剂, 残余物经柱层析分离。得到(*R,R,R*)-**5h**, 产率 60%。ee 值 95%。经过一步重结晶后, 可达>99% ee。

(*R,R,R*)-**5h**, 白色固体, mp 111-112°C; $[\alpha]_D^{20} = +98.4$ (*c* 1.00, CHCl₃), >99% ee [由高效液相色谱测定, 手性 AD-H 柱; 正己烷/异丁醇 = 95:5, 1.0 mL/min, 254 nm; t_R (major) = 11.08 min; t_R (minor) = 12.12 min]. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.12-7.08 (m, 4H), 6.96-6.88 (m, 2H), 2.79 (dd, *J* = 14.2, 4.6 Hz, 2H), 2.32-2.29 (m, 2H), 1.21-1.95 (m, 2H), 1.78-1.71 (m, 2H), 1.56-1.47 (m, 2H) ppm.

以实施例 35 制备的化合物 **30i** 为氢化底物, 以化合物 **7a** 作为催化剂, 制备光学活性的手性芳香螺缩酮化合物 (*S,S,R*)-**5i**。反应如下: **30i**(46.6mg, 0.1mmol), 催化剂 **7a**(4.8mg, 0.003mmol),

2mL 无水二氯甲烷加入到氢化瓶中, 在手套箱中转移到高压反应釜。置换氢气三次后, 充入氢气至 50 大气压, 室温反应 24 小时。放空氢气后, 打开反应釜, 减压除去溶剂, 由核磁粗谱确定产物的顺反比, 残余物经柱层析分离。得到(*S,S,R*)-**5i**, 产率 70%, ee 值为 96%。经过一步重结晶后>99% ee。

5 (*S,S,R*)-**5i**, 白色固体, mp 147-149°C; $[\alpha]_D^{20} = -23.9$ (*c* 0.90, CHCl₃), >99% ee [由高效液相色谱测定, 手性 AD-H 柱; 正己烷/异丁醇 = 98:2, 1.0 mL/min, 254 nm; t_R (major) = 16.31 min; t_R (minor) = 18.01 min]. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.14-7.09 (m, 2H), 6.97-6.87 (m, 4H), 3.99 (dd, *J* = 16.2, 4.8 Hz, 2H), 3.61 (dd, *J* = 15.6, 5.9 Hz, 2H), 3.05 (dd, *J* = 16.8, 6.4 Hz, 2H), 2.83-2.79 (m, 2H), 2.41-2.37 (m, 2H) ppm.

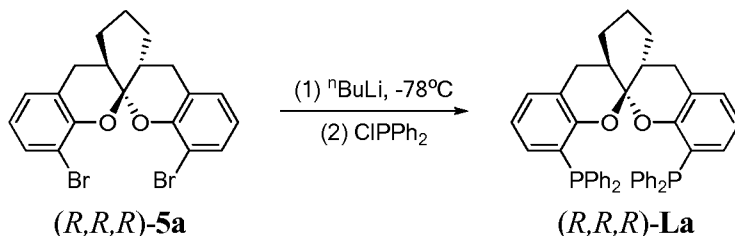
10 以实施例 35 制备的化合物 **30j** 为氢化底物, 以化合物 **7a** 作为催化剂, 制备光学活性的手性芳香螺缩酮化合物(*R,R,R*)-**5j**。反应如下: **30j**(47.8 mg, 0.1mmol), 催化剂 **7a**(4.8mg, 0.003mmol), 2mL 无水二氯甲烷加入到氢化瓶中, 在手套箱中转移到高压反应釜。置换氢气三次后, 充入氢气至 50 大气压, 室温反应 24 小时。放空氢气后, 打开反应釜, 减压除去溶剂, 由核磁粗谱确定产物的顺反比, 残余物经柱层析分离。得到(*R,R,R*)-**5j**, 产率 60%, ee 值>99%。

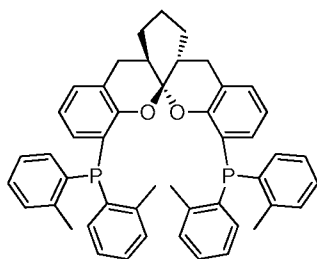
15 (*R,R,R*)-**5j**, 白色固体, mp 124-125°C; $[\alpha]_D^{20} = -45.1$ (*c* 1.10, CHCl₃), >99% ee [由高效液相色谱测定手性 AD-H 柱; 正己烷/异丁醇 = 95 : 5, 1.0 mL/min, 230 nm; t_R (minor) = 4.86 min; t_R (major) = 7.09 min]. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.09 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 6.99 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.89-6.83 (m, 2H), 2.68 (dd, *J* = 16.8, 4.8 Hz, 2H), 2.31-2.23 (m, 2H), 1.99-1.98 (m, 2H), 1.79-1.71 (m, 4H), 1.62-1.47 (m, 4H) ppm.

20 通过以下实施例描述(*R,R,R*)-**La** ~(*R,R,R*)-**Lo** 的制备方法。

实施例 37

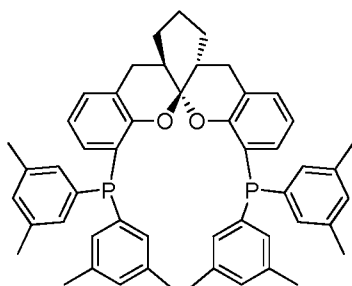
(*R,R,R*)-**La** 的制备, 反应路线如下所示。



**(*R,R,R*)-Lb**

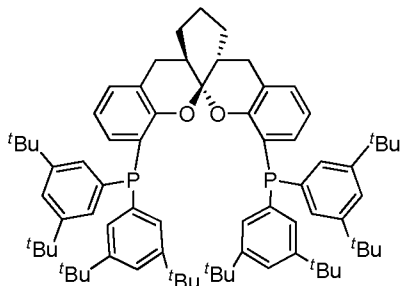
(*R,R,R*)-**Lb**, 白色固体, 40% 产率. Mp 125-127 °C, $[\alpha]_D^{20} = +143.5$ (*c* 1.00, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.24-7.12 (m, 8H), 7.05 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 6.88-6.85 (m, 4H), 6.79-6.72 (m, 4H), 6.53-6.50 (m, 2H), 2.39 (s, 6H), 2.34-2.23 (m, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.99-1.95 (m, 2H), 1.34-1.15 (m, 8H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 153.5 (d, *J*_(P,C) = 15.2 Hz), 143.2 (d, *J*_(P,C) = 28.3 Hz), 142.7 (d, *J*_(P,C) = 25.9 Hz), 135.3 (d, *J*_(P,C) = 11.4 Hz), 134.9 (d, *J*_(P,C) = 13.8 Hz), 133.5 (d, *J*_(P,C) = 40.1 Hz), 131.0 (d, *J*_(P,C) = 2.9 Hz), 130.0-129.6 (m), 128.3 (d, *J*_(P,C) = 15.8 Hz), 125.8 (d, *J*_(P,C) = 24.0 Hz), 123.3 (d, *J*_(P,C) = 12.7 Hz), 120.6-120.5 (m), 101.4, 33.3, 27.7, 26.6, 21.2 (d, *J*_(P,C) = 21.1 Hz), 21.0 (d, *J*_(P,C) = 23.7 Hz), 19.3 ppm; ³¹P(121 MHz, CDCl₃) δ -33.4 ppm.

采用上述相同的试验方法, 不同之处在于由二(3, 5-二甲基苯基)氯化磷代替二苯基氯化磷, 制备得到手性芳香螺缩酮骨架双膦配体(*R,R,R*)-**Lc**

**(*R,R,R*)-Lc**

(*R,R,R*)-**Lc**, 白色固体, 70% 产率. Mp 102-103 °C, $[\alpha]_D^{20} = +166.5$ (*c* 1.00, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 6.93-6.84 (m, 14H), 6.73 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 6.47 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.45-2.38 (m, 4H), 2.24 (s, 12H), 2.21 (s, 12H), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.30-1.26 (m, 2H), 1.12-1.07 (m, 4H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 153.1 (d, *J*_(P,C) = 14.7 Hz), 137.3 (d, *J*_(P,C) = 7.4 Hz), 137.2 (d, *J*_(P,C) = 7.8 Hz), 136.9 (d, *J*_(P,C) = 10.2 Hz), 136.5 (d, *J*_(P,C) = 10.9 Hz), 132.1 (s), 131.8 (s), 131.5 (s), 130.8 (d, *J*_(P,C) = 1.5 Hz), 130.2 (s), 129.8 (d, *J*_(P,C) = 41.7 Hz), 125.5 (d, *J*_(P,C) = 14.2 Hz), 120.1 (s), 120.1 (d, *J*_(P,C) = 1.7 Hz), 101.1, 33.4, 27.3, 26.7, 21.3, 21.2, 19.5 ppm; ³¹P(121 MHz, CDCl₃) δ -15.2 ppm.

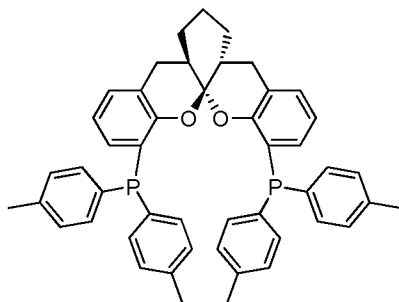
采用上述相同的试验方法, 不同之处在于由二(3,5-二叔丁基苯基)氯化磷代替二苯基氯化磷, 制备得到手性芳香螺缩酮骨架双膦配体(*R,R,R*)-**Ld**。

**(*R,R,R*)-Ld**

(*R,R,R*)-**Ld**, 白色固体, 45% 产率. Mp 100-101 °C, $[\alpha]_D^{20} = +140.5$ (*c* 1.00, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.91-6.82 (m, 14H), 6.69 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 6.37 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.41-2.32 (m, 4H), 2.28 (s, 36H), 2.15 (s, 36H), 2.10-1.97 (m, 2H), 1.30-1.28 (m, 2H), 1.11-1.09 (m, 4H) ppm; ¹³C

NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 155.1 (d, $J_{\text{P,C}}$ = 15.0 Hz), 139.5 (d, $J_{\text{P,C}}$ = 8.4 Hz), 137.7 (d, $J_{\text{P,C}}$ = 8.0 Hz), 136.1 (d, $J_{\text{P,C}}$ = 10.8 Hz), 135.4 (d, $J_{\text{P,C}}$ = 11.2 Hz), 133.4 (s), 131.8 (s), 130.9 (s), 130.8 (d, $J_{\text{P,C}}$ = 12.0 Hz), 130.4 (s), 129.6 (d, $J_{\text{P,C}}$ = 42.2 Hz), 126.5 (d, $J_{\text{P,C}}$ = 16.2 Hz), 120.9 (s), 120.4 (d, $J_{\text{P,C}}$ = 2.2 Hz), 99.1, 33.4, 29.8, 27.3, 26.7, 25.6, 21.3, 21.2, 19.5 ppm; ^{31}P (121 MHz, CDCl_3) δ -17.8 ppm.

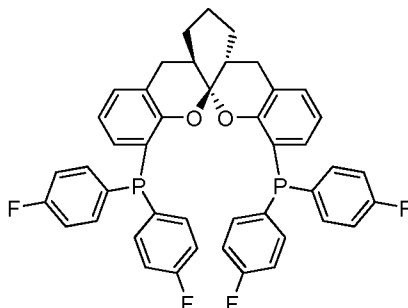
- 5 采用上述相同的试验方法, 不同之处在于由二(对甲基苯基)氯化膦代替二苯基氯化膦, 制备得到手性芳香螺缩酮骨架双膦配体(*R,R,R*)-**Le**。



(*R,R,R*)-**Le**

- 10 (*R,R,R*)-**Le**, 白色固体, 67% 产率. Mp 90-92 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +118.5 (*c* 1.00, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.21-7.14 (m, 8H), 7.10-7.07 (m, 8H), 6.87 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.73 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.54 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.36-2.25 (m, 16H), 1.96-1.92 (m, 2H), 1.32-1.26 (m, 2H), 1.19-1.15 (m, 4H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 153.1 (d, $J_{\text{P,C}}$ = 14.5 Hz), 138.2 (s), 137.8 (s), 134.3-133.8 (m), 133.4 (d, $J_{\text{P,C}}$ = 10.4 Hz), 130.8 (d, $J_{\text{P,C}}$ = 2.6 Hz), 129.7 (s), 129.0-128.9 (m), 125.5 (d, $J_{\text{P,C}}$ = 14.0 Hz), 120.3-120.2 (m), 101.2, 33.4, 27.6, 26.7, 21.3, 19.4 ppm; ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ -17.9 ppm.

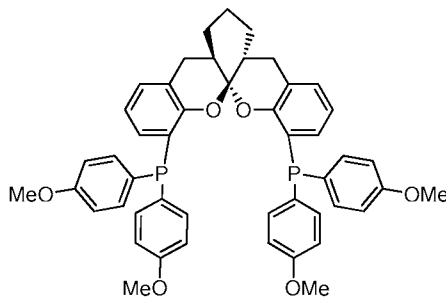
- 15 采用上述相同的试验方法, 不同之处在于由二(对氟苯基)氯化膦代替二苯基氯化膦, 制备得到手性芳香螺缩酮骨架双膦配体(*R,R,R*)-**Lf**。



(*R,R,R*)-**Lf**

- 20 (*R,R,R*)-**Lf**, 白色固体, 80% 产率. Mp 76-77 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +88.0 (*c* 1.00, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.27-7.20 (m, 8H), 6.99-6.93 (m, 10H), 6.76 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.49-6.46 (m, 2H), 2.50-2.39 (m, 4H), 2.01-1.94 (m, 2H), 1.33-1.32 (m, 2H), 1.20-1.11 (m, 4H) ppm; ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ -17.8 ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -112.3, -112.5 ppm.

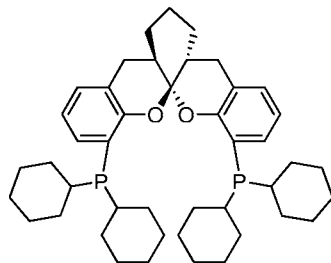
采用上述相同的试验方法, 不同之处在于由二(对甲氧基苯基)氯化膦代替二苯基氯化膦, 制备得到手性芳香螺缩酮骨架双膦配体(*R,R,R*)-**Lg**。



(*R,R,R*)-**Lg**

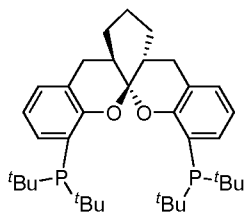
(*R,R,R*)-**Lg**, 白色固体, 65% 产率. Mp 91-92 °C, $[\alpha]_D^{20} = +122.5$ (*c* 1.00, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.26-7.19 (m, 8H), 6.88-6.87 (m, 2H), 6.84-6.81 (m, 8H), 6.73 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.51 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.71 (s, 6H), 2.35-2.31 (m, 4H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.31-1.26 (m, 3H), 1.20-1.16 (m, 3H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 159.8 (d, *J*_(P,C) = 38.8 Hz), 152.8 (d, *J*_(P,C) = 13.9 Hz), 135.5-135.0 (m), 130.4 (s), 129.5 (s), 128.3 (d, *J*_(P,C) = 8.1 Hz), 127.6 (d, *J*_(P,C) = 9.0 Hz), 125.8 (d, *J*_(P,C) = 13.3 Hz), 120.1 (d, *J*_(P,C) = 1.6 Hz), 113.8-113.7 (m), 101.0, 55.0, 54.9, 33.4, 27.6, 26.6, 19.3 ppm; ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ -18.8 ppm.

采用上述相同的试验方法, 不同之处在于由二环己基氯化磷代替二苯基氯化磷, 制备得到手性芳香螺缩酮骨架双膦配体(*R,R,R*)-**Lh**。

(*R,R,R*)-**Lh**

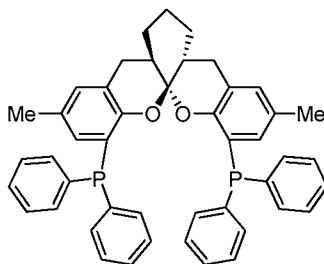
(*R,R,R*)-**Lh**, 白色固体, 55% 产率. Mp 95-96 °C, $[\alpha]_D^{20} = +88.5$ (*c* 1.00, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.21-7.15 (m, 4H), 6.89-6.85 (m, 2H), 2.39-2.30 (m, 8H), 1.98-1.87 (m, 6H), 1.30-1.25 (m, 18H), 1.23-1.14 (m, 20 H) ppm; ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ -21.6 ppm.

采用上述相同的试验方法, 不同之处在于由二叔丁基氯化磷代替二苯基氯化磷, 制备得到手性芳香螺缩酮骨架双膦配体(*R,R,R*)-**Li**。

(*R,R,R*)-**Li**

(*R,R,R*)-**Li**, 白色固体, 81% 产率. $[\alpha]_D^{20} = +78.1$ (*c* 1.00, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.28-7.21 (m, 2H), 6.99-6.81 (m, 4H), 2.38-2.21 (m, 4H), 1.98-1.88 (m, 6H), 1.66-1.45 (m, 14H), 1.30-1.29 (m, 8H), 1.17-1.15 (m, 16H) ppm; ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ -22.8 ppm.

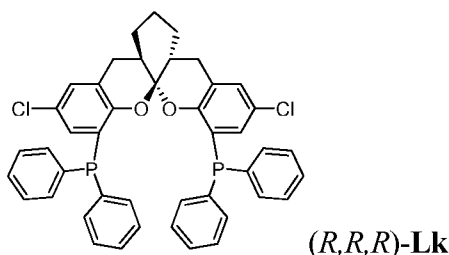
采用上述相同的试验方法, 不同之处在于以(*R,R,R*)-**5b**为原料, 制备手性芳香螺缩酮骨架双膦配体(*R,R,R*)-**Lj**。

(*R,R,R*)-**Lj**

(*R,R,R*)-**Lj**, 白色固体, 70% 产率. Mp 98-100 °C, $[\alpha]_D^{20} = +109.3$ (*c* 1.00, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.31-7.24 (m, 20H), 6.69 (s, 2H), 6.35 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.31-2.26 (m, 4H), 2.11 (s, 6H), 1.92-1.86 (m, 2H), 1.28-1.25 (m, 2H), 1.16-1.13 (m, 4H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 151.2, 151.1, 137.3, 137.2, 137.0, 136.9, 134.3, 134.1, 133.9, 133.7, 131.5, 131.4, 130.6, 129.2, 128.9, 128.4, 128.1, 128.0, 125.2, 124.4, 124.3, 120.1, 101.2, 33.4, 27.7, 26.7, 20.6, 19.4 ppm; ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ -22.8 ppm.

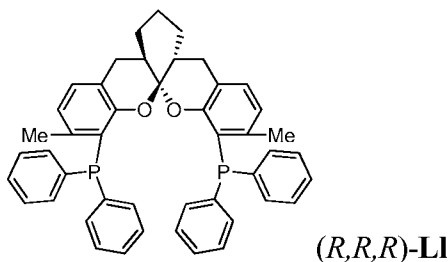
MHz, CDCl₃) δ -15.3 ppm.

采用上述相同的试验方法, 不同之处在于以(*R,R,R*)-**5c** 为原料, 制备手性芳香螺缩酮骨架双膦配体(*R,R,R*)-**Lk**。

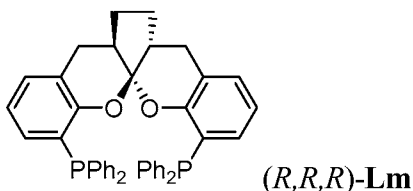


- 5 (*R,R,R*)-**Lk**, 白色固体, 65% 产率. Mp 98-100 °C, $[\alpha]_D^{20} = +101.1$ (*c* 1.00, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.24 (m, 20H), 6.85 (s, 2H), 6.46-6.44 (m, 2H), 2.34-2.19 (m, 4H), 1.91-1.85 (m, 2H), 1.28-1.26 (m, 2H), 1.14-1.11 (m, 4H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 151.4, 151.3, 136.2, 136.1, 135.6, 135.5, 134.2, 134.05, 134.02, 133.8, 130.2, 130.1, 129.4, 128.9, 128.6, 128.46, 128.42, 128.38, 128.34, 127.7, 127.5, 125.5, 122.02, 122.01, 101.6, 33.2, 27.5, 26.6, 19.2 ppm; ³¹P(162 MHz, CDCl₃) δ -15.5 ppm.
- 10

采用上述相同的试验方法, 不同之处在于以(*R,R,R*)-**5d** 为原料, 制备手性芳香螺缩酮骨架双膦配体(*R,R,R*)-**LI**。

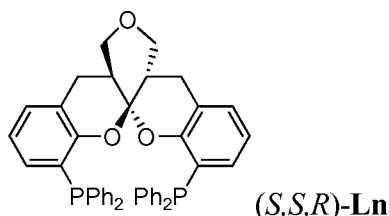


- (*R,R,R*)-**LI**, 白色固体, 47% 产率. Mp 110-112 °C, $[\alpha]_D^{20} = +100.3$ (*c* 0.90, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.24 (m, 20H), 6.88-6.79 (m, 2H), 6.56-6.37 (m, 2H), 2.36-2.29 (m, 4H), 2.18 (s, 6H), 1.94-1.83 (m, 2H), 1.29-1.21 (m, 2H), 1.17-1.12 (m, 4H) ppm; ³¹P(162 MHz, CDCl₃) δ -14.6 ppm.
- 15
- 采用上述相同的试验方法, 不同之处在于以(*R,R,R*)-**5h** 为原料, 制备手性芳香螺缩酮骨架双膦配体(*R,R,R*)-**Lm**。



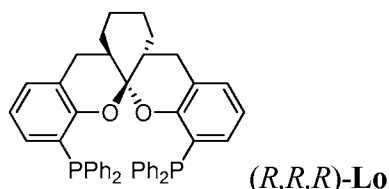
- 20 (*R,R,R*)-**Lm**, 白色固体, 75% 产率. Mp 109-111 °C, $[\alpha]_D^{20} = +83.1$ (*c* 1.00, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.17 (m, 20H), 6.95 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.76 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.58 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.45 (dd, *J* = 16.0 Hz, 6.4 Hz, 2H), 2.28 (dd, *J* = 16.0 Hz, 6.8 Hz, 2H), 1.98-1.95 (m, 2H), 1.47-1.43 (m, 2H), 1.12-1.08 (m, 2H) ppm; ³¹P(162 MHz, CDCl₃) δ -15.5 ppm.

- 采用上述相同的试验方法, 不同之处在于以(*S,S,R*)-**5i** 为原料, 制备手性芳香螺缩酮骨架双膦配体(*S,S,R*)-**Ln**。
- 25



(S,S,R)-Ln, 白色固体, 79% 产率. Mp 111-112 °C, $[\alpha]_D^{20} = +75.2$ (c 1.10, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.16 (m, 20H), 6.99-6.81 (m, 4H), 6.63-6.58 (m, 2H), 3.34-3.31 (m, 4H), 2.48-2.44 (m, 2H), 2.32-2.29 (m, 2H), 1.48-1.41 (m, 2H) ppm; ³¹P(162 MHz, CDCl₃) δ -17.3 ppm.

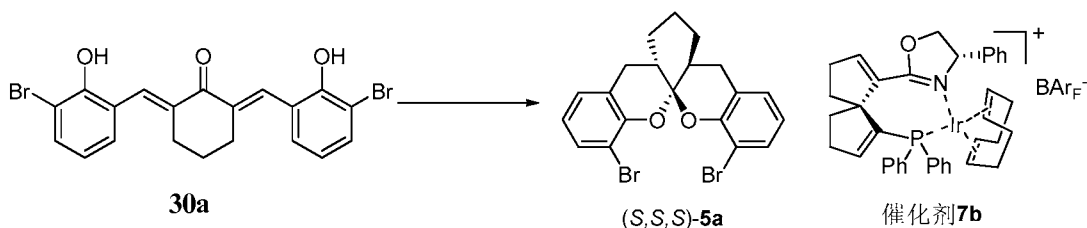
5 采用上述相同的试验方法, 不同之处在于以(R,R,R)-5j 为原料, 制备手性芳香螺缩酮骨架双膦配体(R,R,R)-Lo。



(R,R,R)-Lo, 白色固体, 81% 产率. Mp 89-92 °C, $[\alpha]_D^{20} = +112.2$ (c 1.30, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.14 (m, 20H), 6.91-6.85 (m, 2H), 6.76-6.58 (m, 4H), 2.46-2.41 (m, 2H), 2.34-2.31 (m, 2H), 1.48-1.41 (m, 6H), 1.22-1.09 (m, 4H) ppm; ³¹P(162 MHz, CDCl₃) δ -13.4 ppm.

10

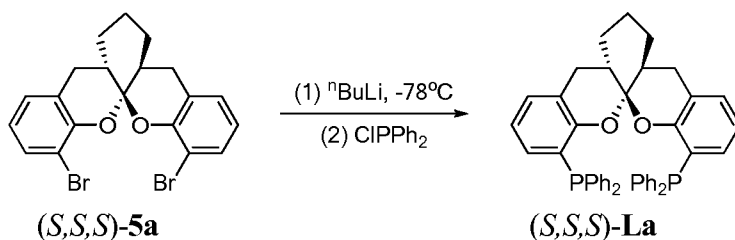
实施例 37 (S,S,S)-5a 和(S,S,S)-La 的制备



以实施例 35 制备的化合物 **30a** 为氢化底物, 以化合物 **7b** 为催化剂, 制备手性芳香螺缩酮化合物(S,S,S)-5a。反应如下: **30a**(46.4mg, 0.1mmol), 催化剂 **7b**(1.6mg, 0.001mmol), 2mL 无水二氯甲烷加入到氢化瓶中, 在手套箱中转移到高压反应釜。置换氢气三次后, 充入氢气至 50 大气压, 室温反应 24 小时。放空氢气后, 打开反应釜, 减压除去溶剂, 由核磁粗谱确定产物的顺反比, 残余物经柱层析分离。得到(S,S,S)-5a 的产率为 91%, ee 值为>99%。

15

催化剂 **7b** 参照文献 Angew. Chem. Int. Ed. 2009, 48, 5345 的方法制备。

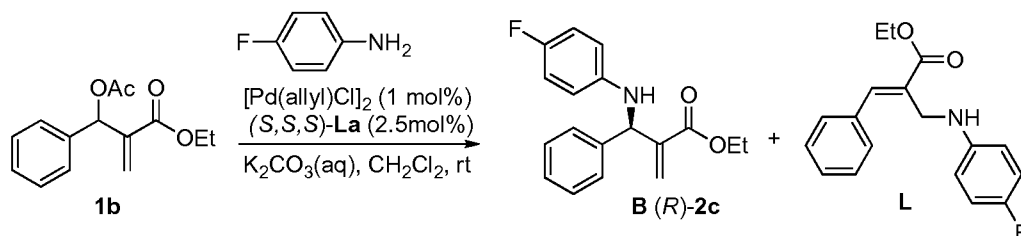


20 50mL schlenk 管无水无氧处理后, 加入底物(S,S,S)-5a (350 mg, 0.77 mmol), 无水四氢呋喃(6 mL), 冷却至-78°C 下, 缓慢滴加正丁基锂(0.8 mL, 2.5 M 己烷, 1.9 mmol), 反应混合物在-78°C 下搅拌半小时后, 缓慢滴加二苯基氯化膦(0.36 mL, 1.9 mmol), 加完后自然升至室温, 在室温下搅拌 10 小时。加入 15mL 蒸馏水淬灭反应后, 用二氯甲烷萃取(3 × 20 mL), 有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤浓缩, 残余物柱层析纯化, 得目标产物(S,S,S)-La (375 mg, 72% 产率)。

25

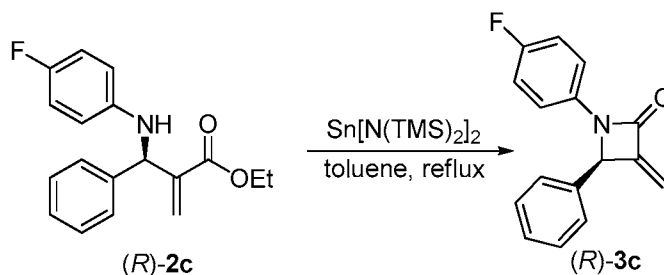
实施例 38

参考实施例 6 的方法, 以对氟苯胺为亲核试剂, 双膦配体(*S,S,S*)-**La** 与金属盐 $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ 现场制备络合物做为催化剂, 催化底物 **1b** 的不对称烯丙基胺化反应, 得到式(*R*)-**2c** 化合物。



(*R*)-**2c**, 无色油状物, 86%产率, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -78.6$ (*c* 1.00, CHCl_3), 95% *ee* [由高效液相色谱测定, 手性 AD-H 柱; 正己烷/异丙醇 = 99:1, 1.0 mL/min, 254 nm; t_{R} (minor) = 18.31 min; t_{R} (major) = 22.32 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.37-7.25 (m, 5H), 6.86 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.51-6.48 (m, 2H), 6.37 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.16-4.13 (m, 2H), 4.08 (s, br, 1H), 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 166.1, 155.9 (d, $J_{\text{F,C}}$ = 234.0 Hz), 143.0 (d, $J_{\text{F,C}}$ = 1.8 Hz), 140.4 (d, $J_{\text{F,C}}$ = 23.4 Hz), 128.7 (s), 127.7 (s), 127.4 (s), 125.9 (s), 115.6 (s), 115.4 (s), 114.2 (d, $J_{\text{F,C}}$ = 7.4 Hz), 60.8, 59.5, 14.0 ppm; ^{19}F -NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -127.4 ppm.

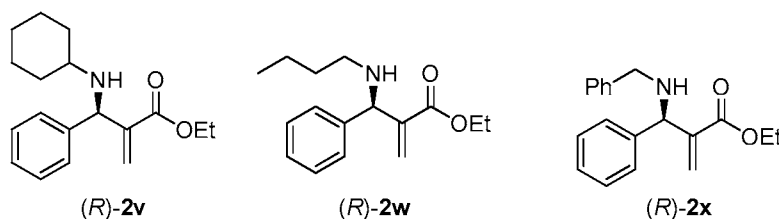
参考实施例 14 的方法, 以式(*R*)-**2c** 化合物为底物, 制备 β -内酰胺式(*R*)-**3c** 化合物。



(*R*)-**3c**, 白色固体, 84% 产率. Mp 125-126°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -95.5$ (*c* 1.40, CHCl_3), 95% *ee* [由高效液相色谱测定, 手性 OD-H 柱; 正己烷/异丙醇 = 90:10, 1.0 mL/min, 254 nm; t_{R} (major) = 6.80 min; t_{R} (minor) = 7.56 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.37-7.28 (m, 7H), 6.91 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.80 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.13 (s, 1H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 160.4, 158.9 (d, $J_{\text{F,C}}$ = 242 Hz), 149.6, 135.9, 133.6 (d, $J_{\text{F,C}}$ = 2.6 Hz), 129.0 (s), 128.7 (s), 126.4 (s), 118.3 (d, $J_{\text{F,C}}$ = 7.8 Hz), 115.7 (d, $J_{\text{F,C}}$ = 22.7 Hz), 110.8 (s), 63.4 ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -109.0 ppm.

实施例 39

参考实施例 6 的方法, 分别以环己胺、正丁胺和苄胺为亲核试剂, 双膦配体(*S,S,S*)-**La** 与金属盐 $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ 现场制备络合物做为催化剂, 催化底物 **1b** 的不对称烯丙基胺化反应, 分别得到式(*R*)-**2v**, (*R*)-**2w**, (*R*)-**2x** 化合物。



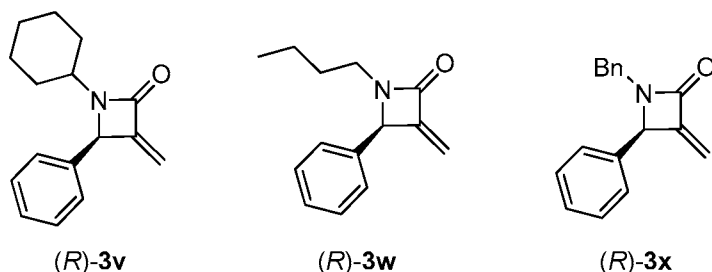
(*R*)-**2v**, 无色油状物, 74% 产率, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -74.3$ (*c* 1.30, CHCl_3), 94% *ee* [由高效液相色谱测定, 手性 AD-H 柱; 正己烷/异丙醇 = 99:1, 1.0 mL/min, 230 nm; t_{R} (minor) = 6.46 min; t_{R} (major) = 7.29 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.34-7.22 (m, 5H), 6.32 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.14-4.10 (m, 2H), 2.39-2.31 (m, 1H), 1.19-1.82 (m, 2H), 1.74-1.67 (m, 2H), 1.25-1.11 (m, 9H) ppm.

(*R*)-**2w**, 无色油状物, 73% 产率, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -83.1$ (c 1.00, CHCl_3), 91% *ee* [由高效液相色谱测定, 手性 AD-H 柱; 正己烷/异丙醇 = 99:1, 1.0 mL/min, 230 nm; t_{R} (minor) = 6.51 min; t_{R} (major) = 7.18 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.36-7.22 (m, 5H), 6.33 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.14-4.10 (m, 2H), 2.57-2.48 (m, 2H), 1.49-1.43 (m, 2H), 1.36-1.30 (m, 2H), 1.25-1.19 (m, 3H), 0.88 (t, J = 7.6 Hz, 3H) ppm.

(*R*)-**2x**, 无色油状物, 71% 产率, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -74.3$ (c 1.30, CHCl_3), 91% *ee* [由高效液相色谱测定, 手性 OD-H 柱; 正己烷/异丙醇 = 95:5, 1.0 mL/min, 230 nm; t_{R} (minor) = 4.38 min; t_{R} (major) = 5.37 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.39-7.18 (m, 10H), 6.34 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.11-4.04 (m, 2H), 3.69 (dd, J = 22.4 Hz, 13.2 Hz, 2H), 1.16 (t, J = 6.8 Hz, 3H) ppm.

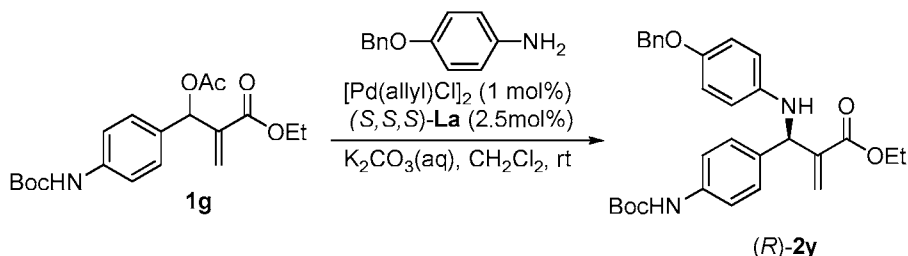
实施例 40

参考实施例 14 的方法, 分别以式(*R*)-**2v**、(*R*)-**2w**、(*R*)-**2x** 化合物为底物, 制备 β -内酰胺式(*R*)-**3v**、(*R*)-**3w**、(*R*)-**3x** 化合物。



(*R*)-**3v**, 73% 产率。EI-MS (70 eV) (m/z) 341 (M^+)。(*R*)-**3w**, 79% 产率。EI-MS (70 eV) (m/z) 215 (M^+)。(*R*)-**3x**, 60% 产率。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.34-7.14 (m, 10H), 5.73 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.90 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.88 (d, J = 15.2 Hz, 1H) ppm。

实施例 41

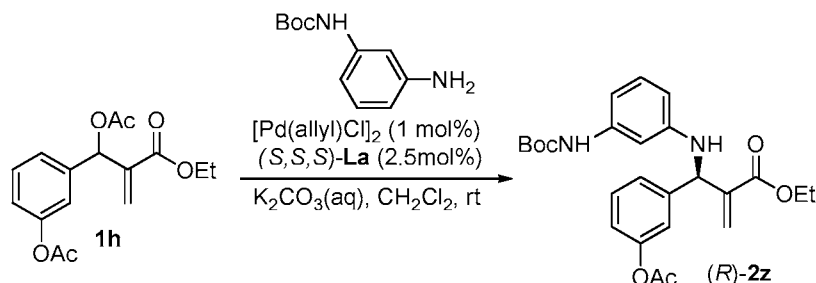


参考实施例 6 的方法, 以对苄氧基苯胺为亲核试剂, 双膦配体(*S,S,S*)-**La** 与金属 $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ 现场制备络合物做为催化剂, 催化底物 **1g** 的不对称烯丙基胺化反应, 得到式(*R*)-**2y** 化合物。

(*R*)-**2y**, 无色油状物, 87% 产率, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -78.9$ (c 1.20, CHCl_3), 94% *ee* [由高效液相色谱测定, 手性 OD-H 柱; 正己烷/异丙醇 = 90:10, 1.0 mL/min, 254 nm; t_{R} (minor) = 9.81 min; t_{R} (major) = 12.21 min]. EI-MS (70 eV) (m/z) 502 (M^+)。

实施例 42

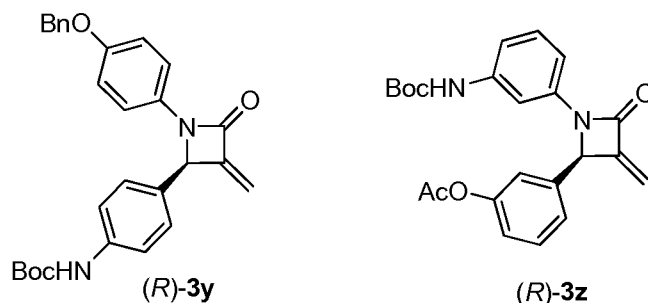
参考实施例 6 的方法, 以间-叔丁氧基羰基胺基苯胺为亲核试剂, 双膦配体(*S,S,S*)-**La** 与金属盐 $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ 现场制备络合物做为催化剂, 催化底物 **1h** 的不对称烯丙基胺化反应, 得到式(*R*)-**2z** 化合物。



(*R*)-**2z**, 无色油状物, 89% 产率, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -98.2$ (c 1.15, CHCl_3), 93% *ee* [由高效液相色谱测定, 手性 AD-H 柱; 正己烷/异丙醇 = 95:5, 1.0 mL/min, 254 nm; t_{R} (minor) = 13.83 min; t_{R} (major) = 15.34 min]. EI-MS (70 eV) (m/z) 454 (M^+).

5 实施例 43

参考实施例 14 的方法, 分别以式(*R*)-**2y**、(*R*)-**2z** 化合物为底物, 制备 β -内酰胺式(*R*)-**3y**、(*R*)-**3z** 化合物。



(*R*)-**3y**, 73% 产率。EI-MS (70 eV) (m/z) 456 (M^+)。(*R*)-**3z**, 79% 产率。EI-MS (70 eV) (m/z) 408 (M^+)。

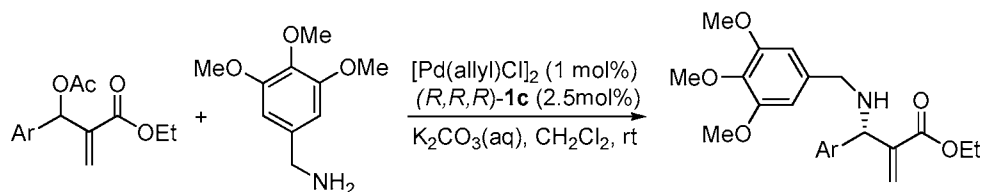
10 实施例 44

采用实施例 34 的方法对实施例 40 和 43 制备的化合物的抑制肿瘤细胞作用进行测试。

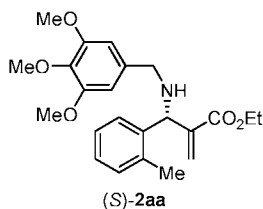
结果显示实施例 40 和 43 制备的化合物对白血病细胞 HL60 的抑制作用表现出 IC_{50} 值低于 $60 \mu\text{g/mL}$, 而(*R*)-**3y**和(*R*)-**3z**两种化合物表现出 IC_{50} 值范围甚至低于 $10 \mu\text{g/mL}$; 实施例 40 和 43 制备的化合物对肺癌细胞 A549 的抑制作用表现出 IC_{50} 值低于 $55 \mu\text{g/mL}$, 而(*R*)-**3v**、(*R*)-**3w**化合物表现出 IC_{50} 值范围甚至低于 $15 \mu\text{g/mL}$, 具有较好的对肿瘤细胞的抑制作用。

15 实施例 45

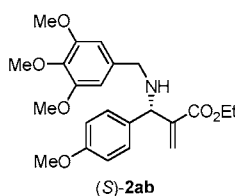
参考实施例 6 的方法, 以 3,4,5-三甲氧基苄胺为亲核试剂, 双膦配体(*R,R,R*)-**Lc** 与金属盐 $[\text{Pd}(\eta\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ 现场制备催化剂, 催化底物的不对称烯丙基胺化反应(反应式如下):



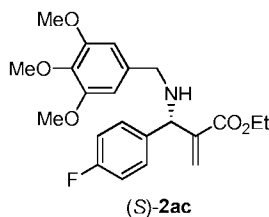
20 反应如下: 氩气氛围下, $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ (1.8 mg, 0.005 mmol) 和(*R,R,R*)-**Lc** (9.6mg, 0.0125 mmol) 分别加入一 schlenk 管中, 加入无水 CH_2Cl_2 (5 mL), 室温下搅拌 10 分钟后, 先后加入底物 (0.5 mmol), K_2CO_3 (1.0 M 水溶液, 1.5 mL, 1.5 mmol) 和 3,4,5-三甲氧基苄胺 (295 mg, 1.5 mmol)。室温下搅拌三小时后, 用二氯甲烷萃取 ($3 \times 10 \text{ mL}$), 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后, 柱层析纯化, 得手性的胺化产物。实验结果如下所示:



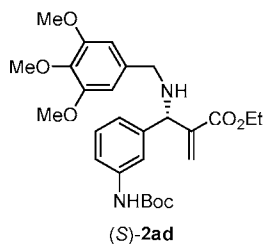
2aa, 无色油状物, 84% 产率, $[\alpha]_D^{20} = +76.3$ (c 1.00, CHCl_3), 95% ee [由高效液相色谱测定, 手性 AD-H 柱; 正己烷/异丙醇 = 85:15, 1.0 mL/min, 254 nm; t_R (major) = 14.28 min; t_R (minor) = 16.32 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.48-7.26 (m, 4H), 6.22 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.12-4.08 (m, 2H), 3.99-3.91 (m, 9H), 3.87-3.76 (m, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.23 (t, J = 7.8 Hz, 3H) ppm.



2ab, 无色油状物, 89% 产率, $[\alpha]_D^{20} = +96.2$ (c 1.00, CHCl_3), 97% ee [由高效液相色谱测定, 手性 AD-H 柱; 正己烷/异丙醇 = 80:20, 1.0 mL/min, 254 nm; t_R (major) = 13.12 min; t_R (minor) = 15.55 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.51-7.32 (m, 4H), 6.12 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.80 (s, 2H), 5.45 (s, 1H), 4.22-4.12 (m, 12H), 3.98-3.81 (m, 2H), 3.89-3.71 (m, 2H), 1.21 (t, J = 8.4 Hz, 3H) ppm.



2ac, 无色油状物, 81% 产率, $[\alpha]_D^{20} = +73.1$ (c 1.00, CHCl_3), 92% ee [由高效液相色谱测定, 手性 AD-H 柱; 正己烷/异丙醇 = 90:10, 1.0 mL/min, 254 nm; t_R (major) = 15.78 min; t_R (minor) = 17.23 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.61-7.28 (m, 4H), 6.15 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.79 (s, 2H), 5.48 (s, 1H), 4.31-4.22 (m, 9H), 3.97-3.86 (m, 2H), 3.82-3.75 (m, 2H), 1.25 (t, J = 9.2 Hz, 3H) ppm.



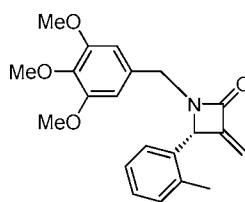
2ad, 无色油状物, 78% 产率, $[\alpha]_D^{20} = +63.9$ (c 1.00, CHCl_3), 94% ee [由高效液相色谱测定, 手性 OD-H 柱; 正己烷/异丙醇 = 80:20, 1.0 mL/min, 254 nm; t_R (major) = 10.52 min; t_R (minor) = 13.42 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.66-7.28 (m, 3H), 7.14 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.80 (s, 2H), 5.51 (s, 1H), 4.33-4.24 (m, 9H), 3.95-3.81 (m, 2H), 3.79-3.71 (m, 2H), 1.30 (s, 9H), 1.25 (t, J = 9.2 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H) ppm.

使用配体(S,S,S)-1c 可相应制备R构型的化合物(R)-2aa, 2ab, 2ac, 2ad.

使用消旋的配体可相应制备消旋化合物**2aa**, **2ab**, **2ac**, **2ad**.

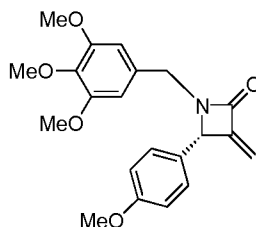
实施例 46

参考实施例14的方法, 分别以式**(S)-2aa**, **2ab**, **2ac**, **2ad**化合物为底物, 制备 β -内酰胺式**(S)-3aa**, **3ab**, **3ac**, **3ad**化合物。反应如下: 底物(1.0 mmol)和 $\text{Sn}[\text{N}(\text{TMS})_2]_2$ (659.2 mg, 1.5 mmol)加入一Schlenk管中, 加入无水甲苯(5 mL), 加热回流3-12小时, 冷却至室温后, 浓缩, 柱层析纯化。



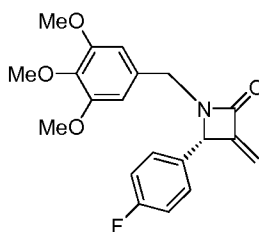
(S)-**3aa**

3aa, 白色固体, 79% 产率. $[\alpha]_D^{20} = +41.2$ (c 1.00, CHCl_3), 94% *ee* [由高效液相色谱测定, 手性AD-H柱; 正己烷/异丙醇 = 85:15, 1.0 mL/min, 254 nm; t_R (minor) = 11.23 min; t_R (major) = 13.05 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.45-7.39 (m, 2H), 7.15-7.05 (m, 2H), 6.59 (s, 2H), 5.85 (s, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 3.77-3.73 (m, 9H), 3.69-3.61 (m, 2H), 1.54 (s, 3H) ppm.



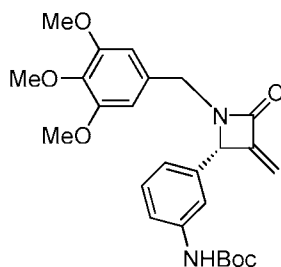
(S)-**3ab**

3ab, 白色固体, 82% 产率. $[\alpha]_D^{20} = +87.2$ (c 1.00, CHCl_3), 93% *ee* [由高效液相色谱测定, 手性OD-H柱; 正己烷/异丙醇 = 85:15, 1.0 mL/min, 254 nm; t_R (minor) = 15.21 min; t_R (major) = 17.11 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.51-7.38 (m, 2H), 7.17-7.02 (m, 2H), 6.62 (s, 2H), 5.89 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 3.82-3.70 (m, 12H), 3.65-3.60 (m, 2H) ppm.



(S)-**3ac**

3ac, 白色固体, 86% 产率. $[\alpha]_D^{20} = +65.1$ (c 1.10, CHCl_3), 92% *ee* [由高效液相色谱测定, 手性OD-H柱; 正己烷/异丙醇 = 90:10, 1.0 mL/min, 254 nm; t_R (minor) = 11.14 min; t_R (major) = 13.24 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.61-7.46 (m, 4H), 6.68 (s, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 3.90-3.87 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 6H) ppm.



(S)-3ad

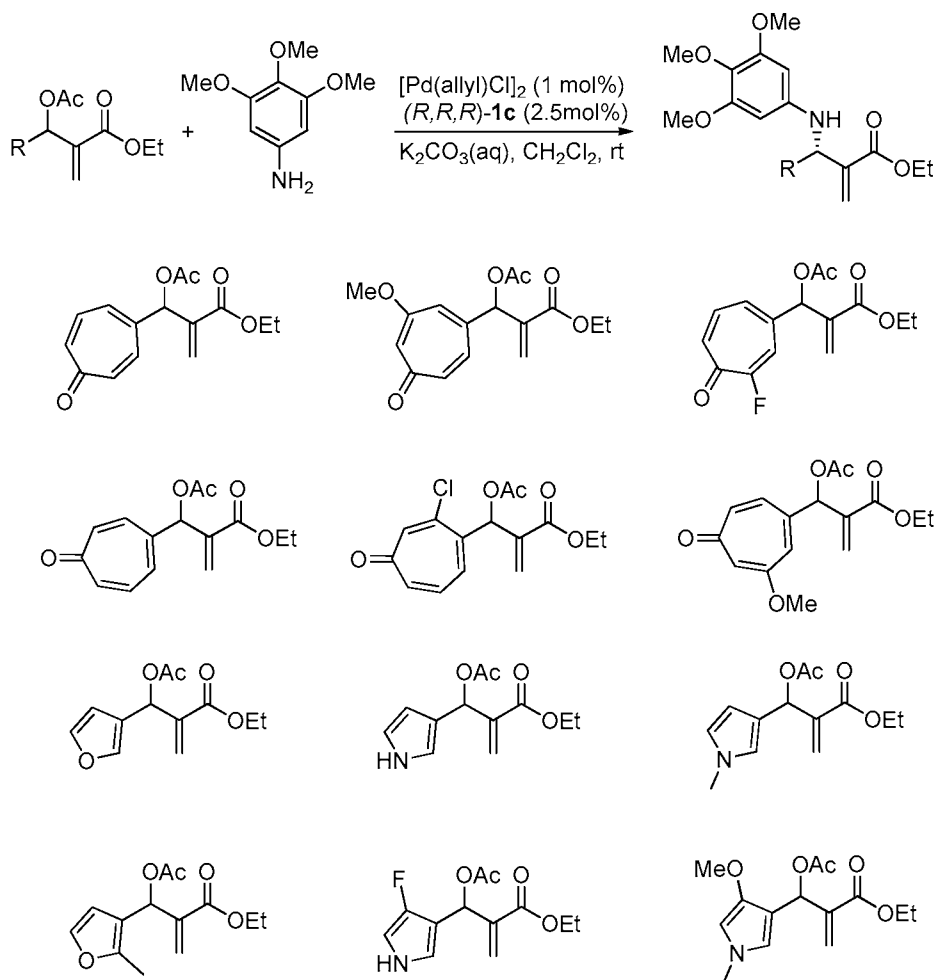
3ad, 白色固体, 79% 产率. $[\alpha]_D^{20} = +77.2$ (c 1.33, CHCl_3), 91% *ee* [由高效液相色谱测定, 手性 OD-H 柱; 正己烷/异丙醇 = 80:20, 1.0 mL/min, 254 nm; t_R (minor) = 18.22 min; t_R (major) = 19.35 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.71-7.52 (m, 3H), 7.13 (s, 1H), 6.68 (s, 2H), 5.87 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 3.91-3.82 (m, 2H), 3.78 (s, 6H), 3.77 (s, 3H), 1.72 (s, 9H), 0.9 (s, 6H)ppm.

从 *R* 构型的化合物 (*R*)-**2aa**, **2ab**, **2ac**, **2ad** 为底物出发, 可相应制备 (*R*) 构型的产物 (*R*)-**3aa**, **3ab**, **3ac**, **3ad**。

从消旋化合物 **2aa**, **2ab**, **2ac**, **2ad** 为底物出发, 可相应制备消旋的产物 (*R*)-**3aa**, **3ab**, **3ac**, **3ad**。

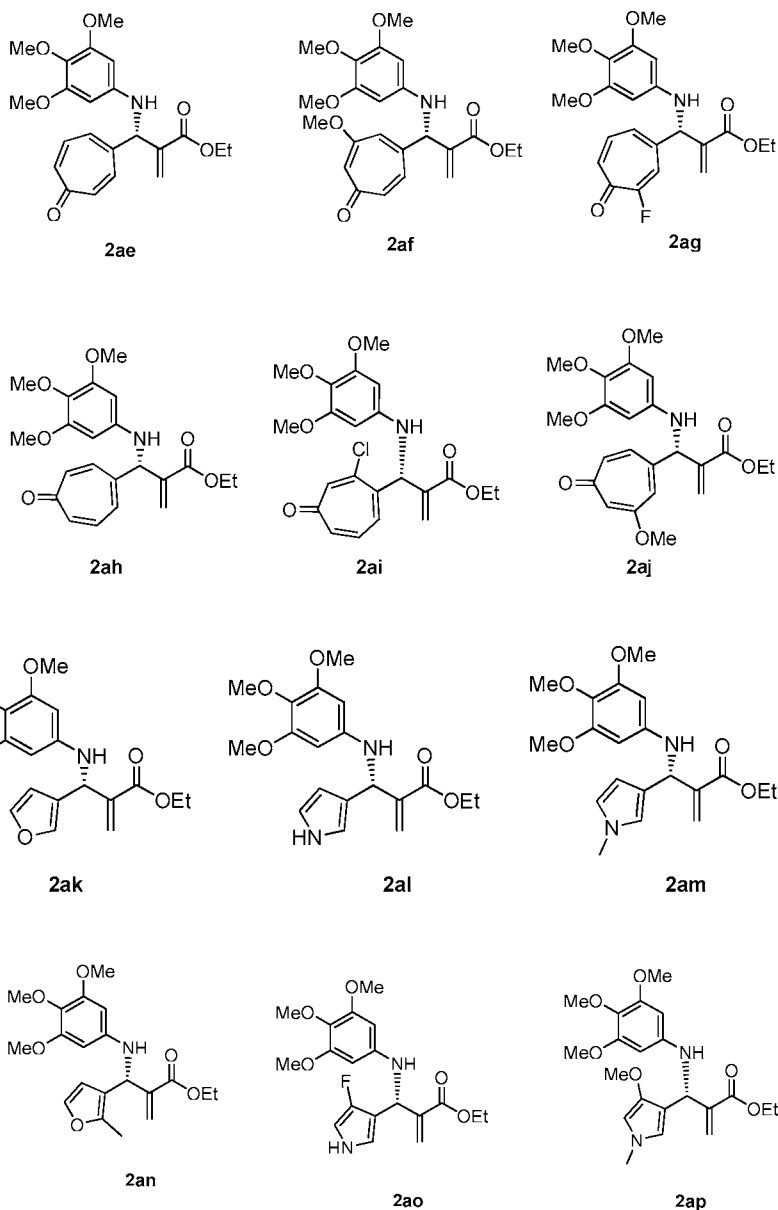
实施例 47

参考实施例 6 的方法, 以 3,4,5-三甲氧基苯胺为亲核试剂, 双膦配体 (*R,R,R*)-**Lc** 与金属盐 $[\text{Pd}(\eta\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ 现场制备催化剂, 催化以下底物的不对称烯丙基胺化反应(反应式如下):



反应如下: 氩气氛围下, $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ (1.8 mg, 0.005 mmol) 和 (*R,R,R*)-**Lc** (9.6mg, 0.0125 mmol)

分别加入一schlenk管中, 加入无水CH₂Cl₂ (5 mL), 室温下搅拌10分钟后, 先后加入底物 (0.5 mmol), K₂CO₃ (1.0 M 水溶液, 1.5 mL, 1.5 mmol)和3,4,5-三甲氧基苯胺(274 mg, 1.5 mmol)。室温下搅拌三小时后, 用二氯甲烷萃取(3 × 10 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后, 柱层析纯化, 得手性的胺化产物。实验结果如下所示:



2ae, 无色油状物, 90% 产率, $[\alpha]_D^{20} = +100.7$ (*c* 1.10, CHCl₃), 96% *ee* [由高效液相色谱测定, 手性 AD-H 柱; 正己烷/异丙醇 = 90:10, 1.0 mL/min, 254 nm; *t_R* (major) = 12.19 min; *t_R* (minor) = 13.86 min]. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.28-6.84 (m, 5H), 6.31 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.89 (s, 2H), 5.43 (s, 1H), 4.18-4.09 (m, 2H), 3.79-3.77 (m, 9H), 1.21 (t, *J* = 7.8 Hz, 3H) ppm.

2af, 无色油状物, 81% 产率, $[\alpha]_D^{20} = +95.2$ (*c* 1.10, CHCl₃), 95% *ee* [由高效液相色谱测定, 手性 OD-H 柱; 正己烷/异丙醇 = 90:10, 1.0 mL/min, 254 nm; *t_R* (major) = 11.16 min; *t_R* (minor) = 13.72 min]. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.28 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.89 (s, 2H), 5.43 (s, 1H), 4.17-4.01 (m, 2H), 3.81-3.79 (m, 9H), 3.69 (s, 3H), 1.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H) ppm.

2ag, 无色油状物, 78% 产率, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +92.2$ (c 1.20, CHCl_3), 95% *ee* [由高效液相色谱测定, 手性 OD-H 柱; 正己烷/异丙醇 = 90:10, 1.0 mL/min, 254 nm; t_{R} (major) = 9.18 min; t_{R} (minor) = 10.61 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.28-7.12 (m, 3H), 6.98 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.79 (s, 2H), 5.40 (s, 1H), 4.19-4.03 (m, 2H), 3.79-3.73 (m, 9H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm.

5 **2ah**, 无色油状物, 83% 产率, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +76.1$ (c 0.90, CHCl_3), 92% *ee* [由高效液相色谱测定, 手性 AD-H 柱; 正己烷/异丙醇 = 90:10, 1.0 mL/min, 254 nm; t_{R} (major) = 8.12 min; t_{R} (minor) = 9.50 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.29-7.11 (m, 3H), 6.97 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.73 (s, 2H), 5.41 (s, 1H), 4.17-4.02 (m, 2H), 3.84-3.80 (m, 9H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm.

10 **2ai**, 无色油状物, 77% 产率, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +56.7$ (c 1.25, CHCl_3), 91% *ee* [由高效液相色谱测定, 手性 AD-H 柱; 正己烷/异丙醇 = 90:10, 1.0 mL/min, 254 nm; t_{R} (major) = 7.15 min; t_{R} (minor) = 8.52 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.29 (s, 1H), 7.11-6.97 (m, 3H), 6.81 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.79 (s, 2H), 5.45 (s, 1H), 4.12-4.00 (m, 2H), 3.78-3.71 (m, 9H), 1.27 (t, J = 8.2 Hz, 3H) ppm.

2aj, 无色油状物, 71% 产率, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +98.9$ (c 1.20, CHCl_3), 94% *ee* [由高效液相色谱测定, 手性 AD-H 柱; 正己烷/异丙醇 = 85:15, 1.0 mL/min, 254 nm; t_{R} (major) = 11.5 min; t_{R} (minor) = 12.2 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.27 (s, 1H), 7.19 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.82 (s, 2H), 5.48 (s, 1H), 4.17-4.01 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (s, 6H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm.

2ak, 无色油状物, 83% 产率, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +103.9$ (c 1.20, CHCl_3), 94% *ee* [由高效液相色谱测定, 手性 OD-H 柱; 正己烷/异丙醇 = 85:15, 1.0 mL/min, 254 nm; t_{R} (major) = 17.8 min; t_{R} (minor) = 19.2 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.12-7.09 (m, 3H), 6.81 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.80 (s, 2H), 5.42 (s, 1H), 4.12-4.02 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 6H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm.

2al, 无色油状物, 80% 产率, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +101.4$ (c 1.15, CHCl_3), 95% *ee* [由高效液相色谱测定, 手性 OD-H 柱; 正己烷/异丙醇 = 85:15, 1.0 mL/min, 254 nm; t_{R} (major) = 20.8 min; t_{R} (minor) = 22.5 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.11-7.05 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.75 (s, 2H), 5.35 (s, 1H), 4.10-4.00 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.71 (s, 6H), 1.20 (t, J = 6.8 Hz, 3H) ppm.

2am, 无色油状物, 71% 产率, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +77.2$ (c 1.00, CHCl_3), 91% *ee* [由高效液相色谱测定, 手性 OD-H 柱; 正己烷/异丙醇 = 85:15, 1.0 mL/min, 254 nm; t_{R} (major) = 20.4 min; t_{R} (minor) = 21.9 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.15-7.04 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.79 (s, 2H), 5.42 (s, 1H), 4.21-4.10 (m, 2H), 3.95 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (s, 6H), 1.21 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm.

2an, 无色油状物, 78% 产率, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +78.1$ (c 1.00, CHCl_3), 94% *ee* [由高效液相色谱测定, 手性 AD-H 柱; 正己烷/异丙醇 = 85:15, 1.0 mL/min, 254 nm; t_{R} (major) = 26.4 min; t_{R} (minor) = 28.9 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.13 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 5.41 (s, 1H), 4.20-4.09 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm.

2ao, 无色油状物, 82% 产率, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +88.1$ (c 1.00, CHCl_3), 96% *ee* [由高效液相色谱测定, 手性 AD-H 柱; 正己烷/异丙醇 = 85:15, 1.0 mL/min, 254 nm; t_{R} (major) = 13.5 min; t_{R} (minor) = 15.4 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.11 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.68 (s, 2H), 5.37 (s, 1H), 4.19-4.03 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (s, 6H), 1.20 (t, J = 6.8 Hz, 3H) ppm.

40 **2ap**, 无色油状物, 82% 产率, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +90.5$ (c 1.00, CHCl_3), 91% *ee* [由高效液相色谱测定, 手性

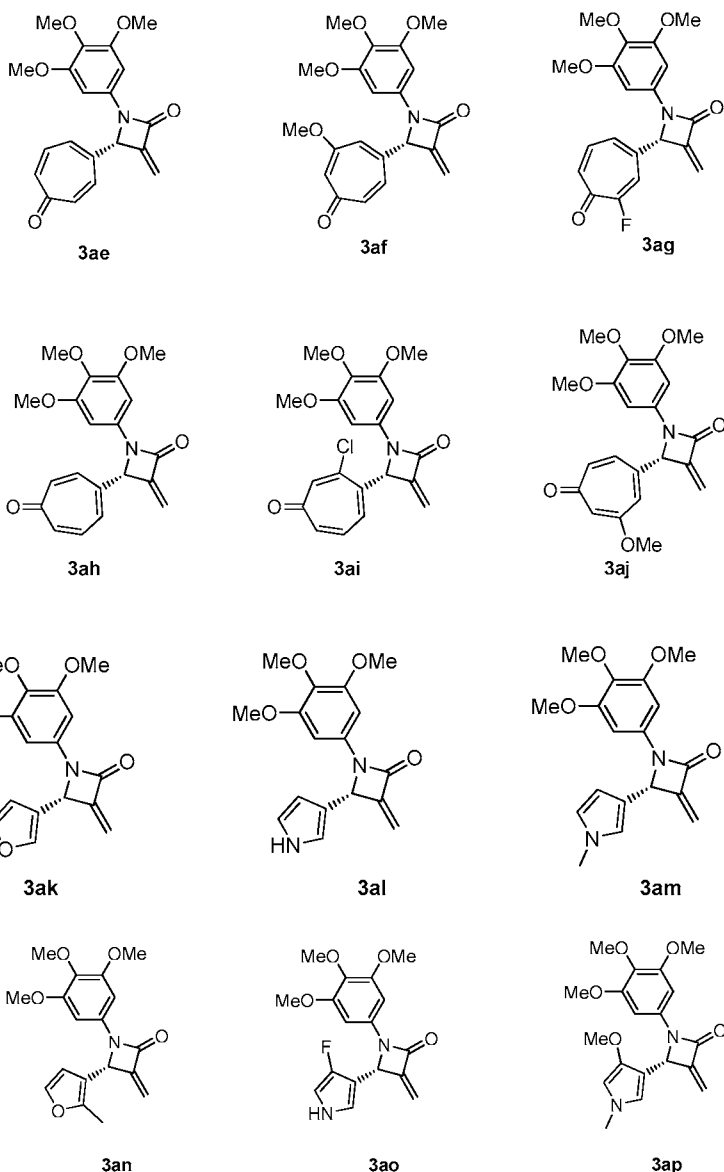
OD-H 柱; 正己烷/异丙醇 = 90:10, 1.0 mL/min, 254 nm; t_R (major) = 13.5 min; t_R (minor) = 15.4 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.13 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.69 (s, 2H), 5.30 (s, 1H), 4.11-4.02 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.82-3.80 (m, 9H), 3.77 (s, 3H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm.

使用配体(*S,S,S*)-**1c** 可相应制备*R*构型的化合物(*R*)-**2ae~2ap**.

5 使用消旋的配体可相应制备消旋化合物**2ae~2ap**.

实施例 48

参考实施例14的方法, 分别以式(*S*)-**2ae~2ap**化合物为底物, 制备 β -内酰胺式(*S*)-**3ae~3ap**化合物。反应如下: 底物(1.0 mmol)和 $\text{Sn}[\text{N}(\text{TMS})_2]_2$ (659.2 mg, 1.5 mmol)加入一Schlenk管中, 加入无水甲苯(5 mL), 加热回流3-12小时, 冷却至室温后, 浓缩, 柱层析纯化。



3ae, 白色固体, 79% 产率. $[\alpha]_D^{20}$ = +73.5 (c 1.20, CHCl_3), 94% *ee* [由高效液相色谱测定, 手性OD-H柱; 正己烷/异丙醇 = 85:15, 1.0 mL/min, 254 nm; t_R (minor) = 14.00 min; t_R (major) = 15.64 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.47-7.31 (m, 5H), 6.66 (s, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (s, 6H) ppm.

3af, 白色固体, 77% 产率. $[\alpha]_D^{20}$ = +90.1 (c 1.10, CHCl_3), 92% *ee* [由高效液相色谱测定, 手

性OD-H柱; 正己烷/异丙醇 = 85:15, 1.0 mL/min, 254 nm; t_R (minor) = 11.90 min; t_R (major) = 12.54 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.42 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.12 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 5.82 (s, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 3.73 (s, 3H) ppm.

5 **3ag**, 白色固体, 82% 产率. $[\alpha]_D^{20}$ = +61.3 (c 1.00, CHCl_3), 92% ee [由高效液相色谱测定, 手性OD-H柱; 正己烷/异丙醇 = 85:15, 1.0 mL/min, 254 nm; t_R (minor) = 9.82 min; t_R (major) = 10.33 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.39 (s, 1H), 7.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 5.82 (s, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (s, 6H), 3.73 (s, 3H) ppm.

10 **3ah**, 白色固体, 81% 产率. $[\alpha]_D^{20}$ = +41.2 (c 1.00, CHCl_3), 90% ee [由高效液相色谱测定, 手性OD-H柱; 正己烷/异丙醇 = 85:15, 1.0 mL/min, 254 nm; t_R (minor) = 7.13 min; t_R (major) = 8.21 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.35-7.12 (m, 5H), 6.62 (s, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (s, 6H), ppm.

15 **3ai**, 白色固体, 75% 产率. $[\alpha]_D^{20}$ = +95.6 (c 1.00, CHCl_3), 95% ee [由高效液相色谱测定, 手性OD-H柱; 正己烷/异丙醇 = 85:15, 1.0 mL/min, 254 nm; t_R (minor) = 7.67 min; t_R (major) = 9.44 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.35 (s, 1H), 7.33 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.61 (s, 2H), 5.89 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.71 (s, 6H) ppm.

20 **3aj**, 白色固体, 83% 产率. $[\alpha]_D^{20}$ = +83.5 (c 1.10, CHCl_3), 96% ee [由高效液相色谱测定, 手性AD-H柱; 正己烷/异丙醇 = 85:15, 1.0 mL/min, 254 nm; t_R (minor) = 17.55 min; t_R (major) = 19.78 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.37 (s, 1H), 7.30 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.59 (s, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.74 (s, 6H), ppm.

25 **3ak**, 白色固体, 77% 产率. $[\alpha]_D^{20}$ = +74.2 (c 1.30, CHCl_3), 93% ee [由高效液相色谱测定, 手性OD-H柱; 正己烷/异丙醇 = 90:10, 1.0 mL/min, 254 nm; t_R (minor) = 16.50 min; t_R (major) = 17.45 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.25 (s, 1H), 7.17 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.63 (s, 2H), 5.89 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.65 (s, 6H) ppm.

30 **3al**, 白色固体, 82% 产率. $[\alpha]_D^{20}$ = +86.5 (c 1.25, CHCl_3), 93% ee [由高效液相色谱测定, 手性OD-H柱; 正己烷/异丙醇 = 80:20, 1.0 mL/min, 254 nm; t_R (minor) = 15.20 min; t_R (major) = 15.65 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.41 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.61 (s, 2H), 5.79 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 6H) ppm.

35 **3am**, 白色固体, 79% 产率. $[\alpha]_D^{20}$ = +57.1 (c 1.32, CHCl_3), 90% ee [由高效液相色谱测定, 手性OD-H柱; 正己烷/异丙醇 = 90:10, 1.0 mL/min, 254 nm; t_R (minor) = 12.21 min; t_R (major) = 13.11 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.38 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.59 (s, 2H), 5.77 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.83 (s, 6H), 3.57 (s, 3H) ppm.

40 **3an**, 白色固体, 89% 产率. $[\alpha]_D^{20}$ = +89.2 (c 1.00, CHCl_3), 92% ee [由高效液相色谱测定, 手性OD-H柱; 正己烷/异丙醇 = 90:10, 1.0 mL/min, 254 nm; t_R (minor) = 12.21 min; t_R (major) = 13.11 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.11 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.66 (s, 2H), 5.72 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.82 (s, 6H), ppm.

40 **3ao**, 白色固体, 89% 产率. $[\alpha]_D^{20}$ = +89.2 (c 1.15, CHCl_3), 92% ee [由高效液相色谱测定, 手性OD-H柱; 正己烷/异丙醇 = 90:10, 1.0 mL/min, 254 nm; t_R (minor) = 12.21 min; t_R (major) = 13.11 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.15 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.72 (s, 2H), 5.79 (s, 1H), 5.20 (s, 1H),

5.15 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.69 (s, 6H), 3.25 (br, 1H) ppm.

3ap, 白色固体, **81%** 产率. $[\alpha]_D^{20} = +81.7$ (c 1.20, CHCl_3), 92% *ee* [由高效液相色谱测定, 手性 OD-H柱; 正己烷/异丙醇 = 90:10, 1.0 mL/min, 254 nm; t_R (minor) = 12.21 min; t_R (major) = 13.11 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.23 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.65 (s, 2H), 5.82 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.74 (s, 6H), ppm.

从*R*构型的化合物(*R*)-**2ae~2ap**为底物出发, 可相应制备(*R*)构型的产物(*R*)-**3ae~3ap**。

从消旋化合物**2ae~2ap**为底物出发, 可相应制备消旋的产物**3ae~3ap**。

实施例 49

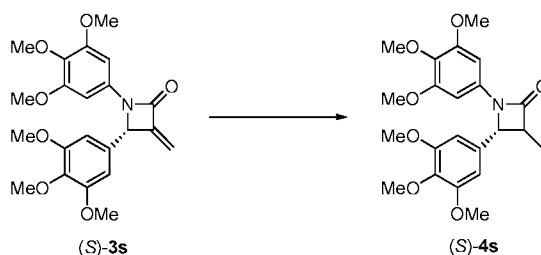
从化合物(*S*)-**3t**出发制备化合物**3aq**。步骤如下: **3t** (485 mg, 1 mmol) 溶于5 毫升四氢呋喃 THF中, 冷至零摄氏度, 缓慢加入四丁基氟化铵的THF溶液(1 ml, 1 M), 零摄氏度下搅拌10 分钟, 浓缩后柱层析, 即得产物。



3aq, 90 % 产率. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 6.98-6.83 (m, 3H), 6.61 (s, 2H), 5.96 (br, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.76-3.73 (m, 9H) ppm.

实施例 50

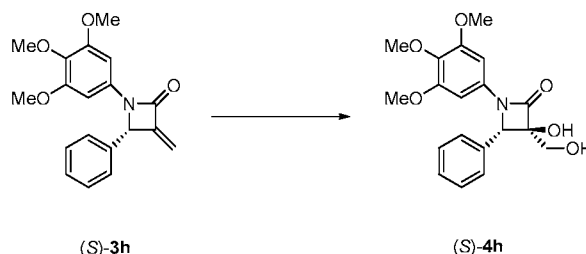
从化合物(*S*)-**3s**出发制备化合物(*S*)-**4s**。步骤如下: **3s** (415 mg, 1 mmol) 加入反应釜中, 再加入5 ml 乙酸乙酯, 10% Pd/C (40 mg), 装好反应釜, 充入5个大气压的氢气。室温反应6小时, 打开反应釜, 浓缩后柱层析, 即得产物。



4s, 90% 产率. $[\alpha]_D^{20} = +56.2$ (c 1.00, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 6.68-6.62 (m, 4H), 5.21 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.82-3.78 (m, 9H), 3.72-3.69 (m, 9H), 3.67-3.65 (m, 1H), 1.57 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ppm.

实施例 51

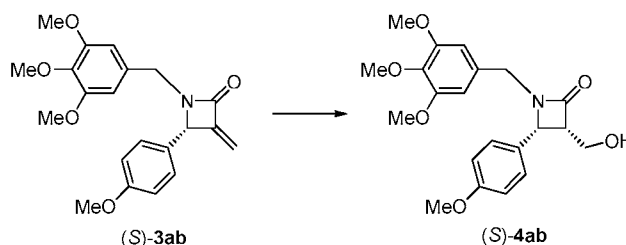
从化合物(*S*)-**3s**出发制备化合物(*S*)-**4s**。步骤如下: 25 ml 反应瓶中加入**3s** (325 mg, 1 mmol), 丙酮5 ml, *N*-甲基-*N*-氧化吗啉 (175 mg, 1.5 mol)和四氧化锇的水溶液(0.1 ml, 2%)。室温搅拌12 小时。饱和硫代硫酸钠水溶液淬灭, 二氯甲烷萃取, 分液, 有机相浓缩后柱层析纯化。



4h, 95% 产率. $[\alpha]_D^{20} = +101.3$ (c 1.10, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.42-7.32 (m, 5H), 6.59 (s, 2H), 5.54 (br, 1H), 5.17 (br, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 3.69 (s, 2H) ppm.

5 实施例 52

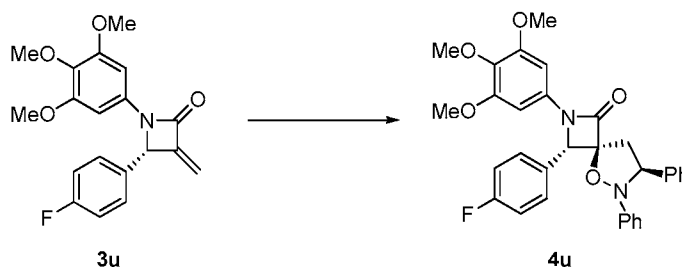
从化合物(S)-3ab出发制备化合物(S)-4ab。步骤如下：50ml Schlenk中加入3ab (369 mg, 1 mmol)，四氢呋喃5 ml，冷至零摄氏度下，缓慢滴加硼烷的四氢呋喃溶液(1.2 ml, 1M)，恢复至室温后，继续搅拌5小时。加入氢氧化钠水溶液(2ml, 1M)，双氧水(30%, 3 ml)，室温搅拌2小时，饱和硫代硫酸钠水溶液淬灭，二氯甲烷萃取，分液，有机相浓缩后柱层析纯化。



4ab, 77% 产率. $[\alpha]_D^{20} = +87.2$ (c 1.00, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.32 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.63 (s, 2H), 5.42 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 3.73 (s, 2H), 3.68-3.52 (m, 1H), 3.44-3.42 (m, 2H) ppm.

15 实施例 53

从化合物(S)-3u出发制备化合物(S)-4u。步骤如下：50ml Schlenk中加入3u (343 mg, 1 mmol)，无水甲苯5 ml，N- α -二苯硝酮 (240 mg, 1.2 mmol)，加热回流6小时。冷至室温后，浓缩，柱层析纯化。

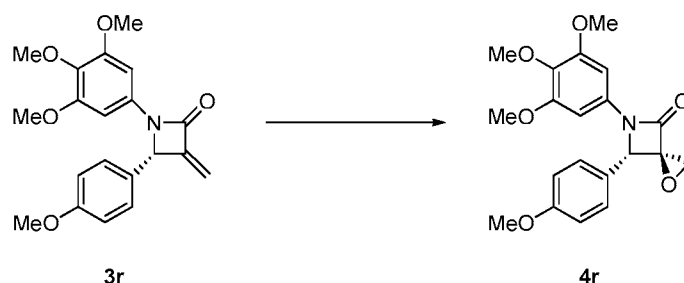


4u, 82% 产率. $[\alpha]_D^{20} = +65.1$ (c 1.16, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.35-7.31 (m, 4H), 6.69 (s, 2H), 5.17 (s, 1H), 4.78-4.74 (m, 1H), 3.82 (s, 6H), 3.73 (s, 3H), 2.88-2.86 (m, 1H), 2.23-2.20 (m, 1H) ppm.

实施例 54

从化合物(S)-3r出发制备化合物(S)-4r。步骤如下：50ml Schlenk中加入3r (355 mg, 1 mmol)，无水四氢呋喃5 ml，间氯过氧苯甲酸 (282 mg, 1.5 mmol)，室温反应5小时后，饱和硫代硫酸钠水

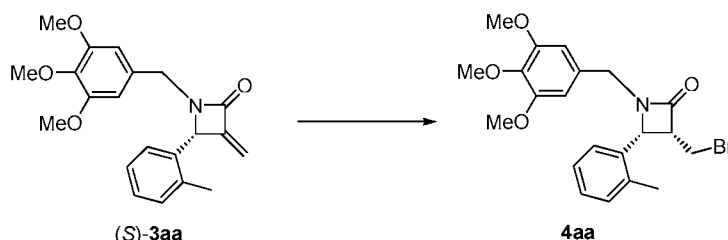
溶液淬灭, 二氯甲烷萃取, 分液, 有机相浓缩后柱层析纯化。



4r, 86% 产率. $[\alpha]_D^{20} = +94.2$ (c 1.20, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.34-7.28 (m, 4H), 6.72 (s, 2H), 5.24 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (s, 6H), 3.35 (s, 2H) ppm.

5 实施例 55

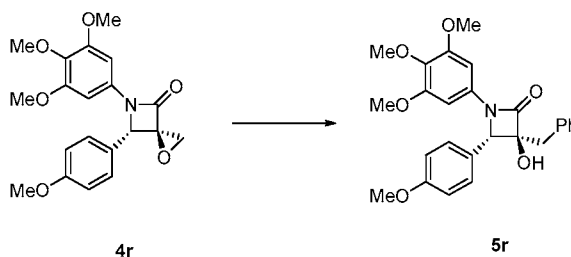
从化合物(S)-**3aa**出发制备化合物(S)-**4aa**。步骤如下: 25ml 圆底瓶中加入 **3aa** (353 mg, 1 mmol), 四氢呋喃 5 ml, 氢溴酸 (2 ml), 室温反应 5 小时后, 饱和碳酸氢钠水溶液中和, 二氯甲烷萃取, 分液, 有机相浓缩后柱层析纯化。



4aa, 77% 产率. $[\alpha]_D^{20} = +54.1$ (c 0.90, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.31-7.25 (m, 4H), 6.31 (s, 2H), 5.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.87 (m, 9H), 3.39 (m, 1H), 2.51 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H) ppm.

实施例 56

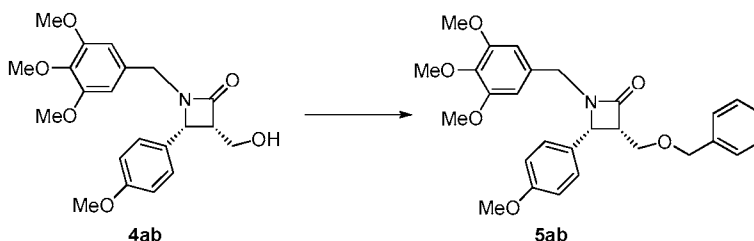
从化合物 **4r** 出发制备化合物 **5r**。步骤如下: 25ml Schlenk 管中加入 **4r** (371 mg, 1 mmol), 无水四氢呋喃 5 ml, 冷至 -78°C, 缓慢滴加苯基溴化镁 (1.5 ml, 1M 四氢呋喃溶液), 恢复至室温后, 继续搅拌 2 小时。饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 二氯甲烷萃取, 分液, 有机相浓缩后柱层析纯化。



5r, 72% 产率. $[\alpha]_D^{20} = +66.1$ (c 1.10, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.32 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.20-7.15 (m, 5H), 6.78 (s, 2H), 5.15 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 6H), 2.53 (s, 2H) ppm.

实施例 57

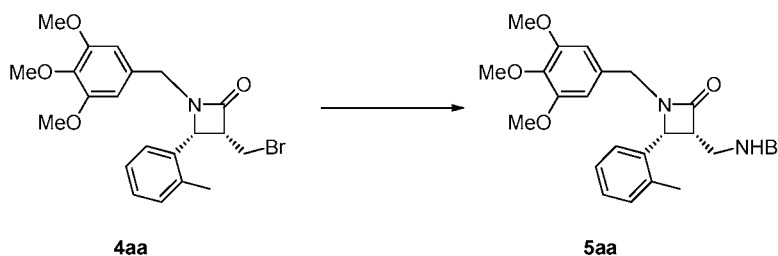
从化合物**4ab**出发制备化合物**5ab**。步骤如下: 50ml Schlenk中加入**3ab** (369 mg, 1 mmol), 四氢呋喃5 ml, 冷至零摄氏度下, 缓慢滴加硼烷的四氢呋喃溶液(1.2 ml, 1M), 恢复至室温后, 继续搅拌5小时。加入氢氧化钠水溶液(2ml, 1M), 双氧水(30%, 3 ml), 室温搅拌2小时, 饱和硫代硫酸钠水溶液淬灭, 二氯甲烷萃取, 分液, 有机相浓缩后柱层析纯化。



5ab, 92% 产率. $[\alpha]_D^{20} = +96.1$ (c 1.00, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.41-7.38 (m, 5H), 7.35-7.28 (m, 4H), 6.72 (s, 2H), 5.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 3.80 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 3.74-3.71 (m, 9H), 3.40-3.38 (m, 1H) ppm.

5 实施例 58

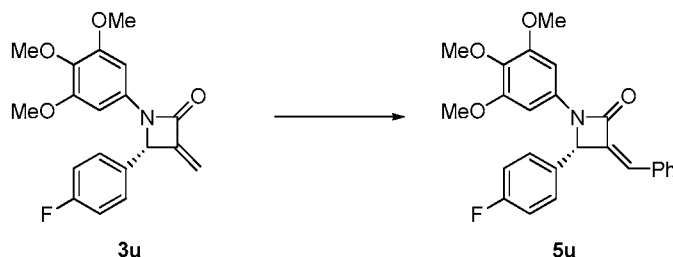
从化合物 **4aa** 出发制备化合物 **5aa**。步骤如下：25ml 圆底瓶中加入 **4aa** (434 mg, 1 mmol)，无水四氢呋喃 5 ml，正丁胺 (109 mg, 1.5 mmol)，加热回流 5 小时，有机相浓缩后柱层析纯化。



5aa, 79% 产率. $[\alpha]_D^{20} = +109.7$ (c 0.80, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.29-7.18 (m, 4H), 6.28 (s, 2H), 5.21 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.65-3.60 (m, 1H), 3.38-3.22 (m, 4H), 2.42 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.98-1.82 (m, 4H), 1.53 (t, J = 8.2 Hz, 3H), ppm.

15 实施例 59

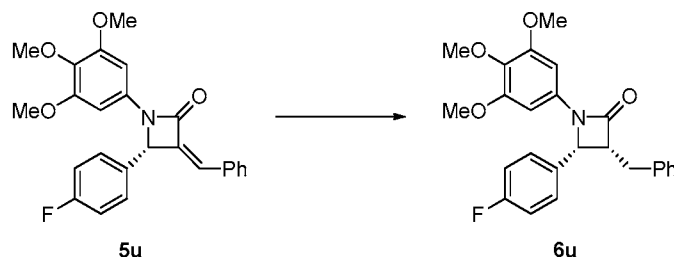
从化合物 **3u** 出发制备化合物 **5u**。步骤如下：50ml Schlenk 管中加入 **3u** (343 mg, 1 mmol)，无水甲苯 5 ml，醋酸钨(22mg, 0.1 mmol)，三苯基膦(57 mg, 0.22 mmol)，碳酸钾(207 mg, 1.5 mmol)，苯硼酸(146 mg, 1.2 mmol)，加热回流 5 小时，有机相浓缩后柱层析纯化。



5u, 白色固体, 77% 产率. $[\alpha]_D^{20} = +133.2$ (c 1.10, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.36-7.28 (m, 4H), 7.11-6.99 (m, 5H), 6.55 (s, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (s, 6H) ppm.

实施例 60

从化合物 **3u** 出发制备化合物 **5u**。步骤如下：**5u** (419 mg, 1 mmol) 加入反应釜中，再加入 5 ml 乙酸乙酯，10% Pd/C (40 mg)，装好反应釜，充入 5 个大气压的氢气。室温反应 6 小时，打开反应釜，浓缩后柱层析，即得产物。



6u, 白色固体, 77% 产率. $[\alpha]_D^{20} = +93.1$ (c 1.00, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.42-7.30 (m, 2H), 7.23-6.90 (m, 7H), 6.59 (s, 2H), 5.88 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 6H), 3.71-3.69 (m, 1H), 2.53 (d, J = 7.4 Hz, 2H) ppm.

- 5 实施例49-60中, 使用绝对构型相反的原料, 即可得到绝对构型相反的产物; 使用消旋的原料, 即可得到消旋的产物

实施例 61

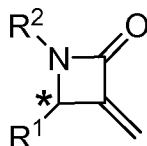
采用实施例34的方法对实施例46, 48和49~60制备的化合物的抑制肿瘤细胞作用进行测试。

- 结果显示实施例46, 48和49~60制备的化合物对白血病细胞HL60的抑制作用表现出 IC_{50} 值
10 低于20 $\mu\text{g/mL}$, 而(*S*)-**3ah**~(*S*)-**3ap**, 消旋的**5aa**, **5ab**, **5u**和(*R*)-**3aa**-**3ad**表现出 IC_{50} 值范围甚至低于10 $\mu\text{g/mL}$; 实施例46, 48和49~60制备的化合物对肺癌细胞A549的抑制作用表现出 IC_{50} 值低于15 $\mu\text{g/mL}$, 而(*S*)-**4u**, (*S*)-**4r**, (*S*)-**5**和(*R*)-**3ah**~(*R*)-**3ap**化合物表现出 IC_{50} 值范围甚至低于10 $\mu\text{g/mL}$, 具有较好的对肿瘤细胞的抑制作用。

- 15 在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考, 就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解, 在阅读了本发明的上述讲授内容之后, 本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改, 这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

权 利 要 求 书

1、一种 β -内酰胺类化合物，其特征在于，结构如式 I 所示：



I

式中： R^1 、 R^2 分别独立选自取代或未取代的以下基团： C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 的环烷基、 C_{6-20} 的芳基；所述取代是指被选自下组的取代基取代：卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR^{11}$ 、或 $-NR^{12}$ ，其中 R^{11} 、 R^{12} 各自独立地选自氢、乙酰基、丙酰基、叔丁氧基羰基、苄基、苄氧羰基、三苯甲基、三甲基硅基、叔丁基二甲基硅基、叔丁基二苯基硅基或二苯基甲基硅基；

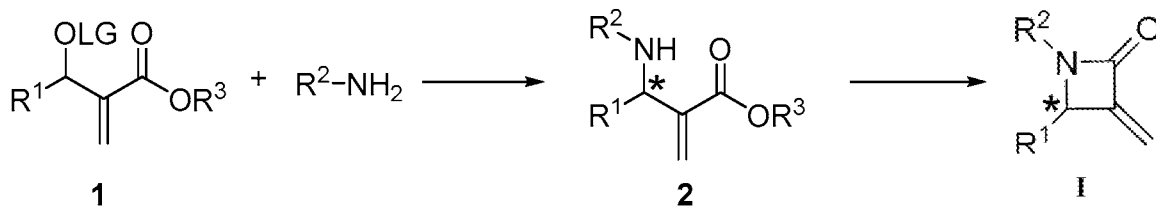
*表示立体异构中心，式 I 化合物为 *R* 构型或 *S* 构型；或者*表示式 I 化合物为消旋体。

2、如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于， R^1 、 R^2 不同时为苯基；或者当 R^1 、 R^2 中之一为苯基时，另一个不为对甲氧基苯基。

3、如权利要求 1 所述的化合物的制备方法，其特征在于，所述方法包括步骤：

(a) 在有机溶剂中，在碱的作用下，使用手性膦配体与过渡金属催化剂前体形成络合物作为催化剂催化 R^2-NH_2 与式 1 化合物发生不对称烯丙基胺化反应，制备关键中间体式 2 化合物；

(b) 在有机溶剂中，式 2 化合物在碱的作用下关环，得到权利要求 1 所述的化合物，



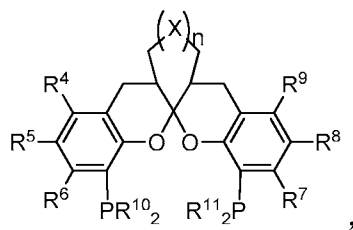
各式中： R^1 、 R^2 、*的定义如权利要求 1 中所述；

R^3 为甲基、乙基、异丙基、正丁基、叔丁基、苄基或金刚烷基；

LG 为乙酰基、叔丁氧羰基、甲氧羰基、或二(乙氧基)膦氧基。

4、如权利要求 3 所述的制备方法，其特征在于，所述过渡金属催化剂前体为钯催化剂前体，为 $Pd(OAc)_2$ 、 $PdCl_2$ 、 $Pd_2(dba)_3$ 、 $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ 、 $Pd(dba)_2$ 、 $[Pd(C_3H_5)Cl]_2$ 、 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 、 $Pd(CH_3CN)Cl_2$ 中的一种或两种以上。

5、如权利要求 3 所述的制备方法，其特征在于，所述的手性膦配体具有如下结构：



式中, R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 分别独立选自氢、卤素以及取代或未取代的以下基团: $C_1 \sim C_{10}$ 的烷基、 $C_1 \sim C_4$ 的烷氧基、 $C_3 \sim C_{30}$ 的环烷基或芳基;

R^{10} 、 R^{11} 分别独立选自取代或未取代的以下基团: $C_3 \sim C_{10}$ 的环烷基、 $C_1 \sim C_{10}$ 的烷基、2-呋喃基或芳基;

X 选自 CH_2 , NH, NCH_3 , O 或 S; $n=0 \sim 4$;

其中所述取代是被以下取代基取代: 卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷氧基。

6、如权利要求 3 所述的制备方法, 其特征在于, 所述步骤(a)中, 所述的碱、 R^2-NH_2 与式 1 化合物的摩尔比为 1~10: 1~10: 1;

所述的催化剂与式 1 化合物的摩尔比为 0.00001~0.1: 1。

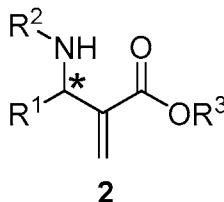
7、如权利要求 3 或 6 所述的制备方法, 其特征在于, 所述的碱为碳酸钾、磷酸钾、碳酸铯、三乙胺、二异丙基乙基胺、*N,O*-双(三甲基硅烷基)乙酰胺、四正丁基铵二氟代三苯基硅酸盐中的一种或两种以上。

8、如权利要求 3 所述的制备方法, 其特征在于, 所述步骤(b)中, 所述的碱与式 2 化合物的摩尔比为 1~10: 1。

9、如权利要求 3 或 8 所述的制备方法, 其特征在于, 所述步骤(b)中, 所述的碱为二(六甲基二硅基氨基)锡、六甲基二硅基氨基锂、二异丙基氨基锂、叔丁基氯化镁、叔丁基溴化镁、异丙基氯化镁、异丙基溴化镁中的一种或两种以上。

10、如权利要求 3 所述的制备方法, 其特征在于, 所述的有机溶剂为苯、甲苯、二甲苯、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷、乙醚、四氢呋喃、甲醇、乙醇、*N,N*-二甲基甲酰胺或二甲基亚砷中的至少一种。

11、一种式 2 化合物,



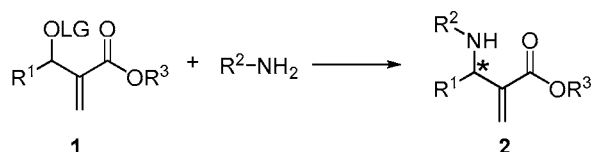
式中: *表示立体异构中心, 为 *R* 构型或 *S* 构型;

R^1 、 R^2 分别独立选自取代或未取代的以下基团: C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 的环烷基、 C_{6-20} 的芳基;

所述取代是指被选自下组的取代基取代：卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基或C₁₋₆卤代烷基、-OR¹¹、-NR¹²，其中R¹¹、R¹²各自独立地选自氢、乙酰基、丙酰基、叔丁氧基羰基、苄基、苄氧羰基、三苯甲基、三甲基硅基、叔丁基二甲基硅基、叔丁基二苯基硅基或二苯基甲基硅基；

R³为甲基、乙基、异丙基、正丁基、叔丁基、苄基或金刚烷基。

- 5 12、一种式 2 化合物的制备方法，其特征在于，所述方法包括步骤：



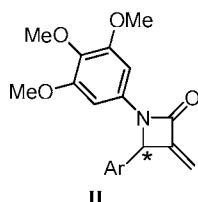
在有机溶剂中，在碱的作用下，使用手性膦配体与过渡金属催化剂前体形成络合物作为催化剂催化 R²-NH₂ 与式 1 化合物发生不对称烯丙基胺化反应，制备得到式 2 化合物；

各式中：*表示立体异构中心，为 R 构型或 S 构型；

- 10 R¹、R² 分别独立选自取代或未取代的以下基团：C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀的环烷基、C₆₋₂₀的芳基；所述取代是指被选自下组的取代基取代：卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基或C₁₋₆卤代烷基、-OR¹¹、-NR¹²，其中R¹¹、R¹²各自独立地选自氢、乙酰基、丙酰基、叔丁氧基羰基、苄基、苄氧羰基、三苯甲基、三甲基硅基、叔丁基二甲基硅基、叔丁基二苯基硅基或二苯基甲基硅基；

R³为甲基、乙基、异丙基、正丁基、叔丁基、苄基或金刚烷基。

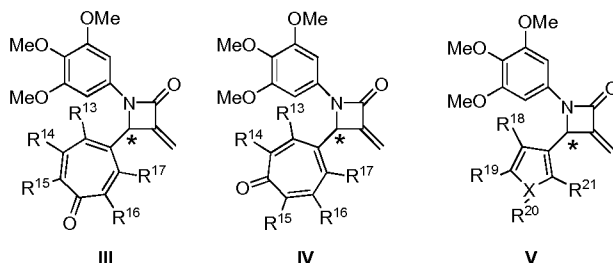
- 15 13、一种 β-内酰胺类化合物，其特征在于，结构如式 II 所示：



式中：Ar 选自取代或未取代的 C₆₋₂₀的芳基；所述取代是指被选自下组的取代基取代：卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、-OR¹¹或-NR¹²，其中R¹¹、R¹²各自独立地选自氢、乙酰基、丙酰基、叔丁氧基羰基、苄基、苄氧羰基、三苯甲基、三甲基硅基、叔丁基二甲基硅基、叔丁基二苯基硅基或二苯基甲基硅基；

*表示立体异构中心，式 II 化合物为 R 构型或 S 构型；或者*表示式 II 化合物为消旋体。

14、一种 β-内酰胺类化合物，其特征在于，结构如式 III、IV、V 所示：

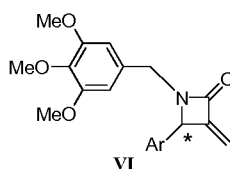


式中, R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 分别独立选自取代或未取代的以下基团: C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 的环烷基、 C_{6-20} 的芳基; 所述取代是指被选自下组的取代基取代: 卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR^{11}$ 、或 $-NR^{12}$, 其中 R^{11} 、 R^{12} 各自独立地选自氢、乙酰基、丙酰基、叔丁氧基羰基、苄基、苄氧羰基、三苯甲基、三甲基硅基、叔丁基二甲基硅基、叔丁基二苯基硅基或二苯基甲基硅基;

X 取自氮、氧或硫原子;

*表示立体异构中心, 式 III、IV、V 化合物为 *R* 构型或 *S* 构型; 或者*表示式 III、IV、V 化合物为消旋体。

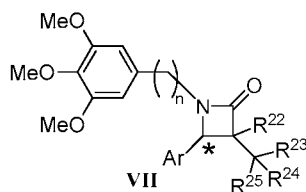
15、一种 β -内酰胺类化合物, 其特征在于, 结构如式 VI 所示:



式中: Ar 选自取代或未取代的 C_{6-20} 的芳基; 所述取代是指被选自下组的取代基取代: 卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR^{11}$ 、或 $-NR^{12}$, 其中 R^{11} 、 R^{12} 各自独立地选自氢、乙酰基、丙酰基、叔丁氧基羰基、苄基、苄氧羰基、三苯甲基、三甲基硅基、叔丁基二甲基硅基、叔丁基二苯基硅基或二苯基甲基硅基;

*表示立体异构中心, 式 VI 化合物为 *R* 构型或 *S* 构型; 或者*表示式 VI 化合物为消旋体。

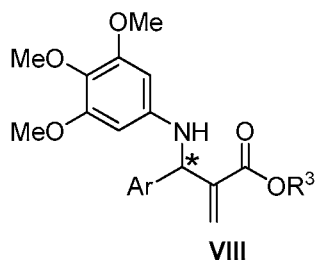
16、一种 β -内酰胺类化合物, 其特征在于, 结构如式 VII 所示:



式中: $n = 0$ 或 1 ; Ar 选自取代或未取代的 C_{6-20} 的芳基; 所述取代是指被选自下组的取代基取代: 卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR^{11}$ 或 $-NR^{12}$, 其中 R^{11} 、 R^{12} 各自独立地选自氢、乙酰基、丙酰基、叔丁氧基羰基、苄基、苄氧羰基、三苯甲基、三甲基硅基、叔丁基二甲基硅基、叔丁基二苯基硅基或二苯基甲基硅基; R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 分别独立选自取代或未取代的以下基团: C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 的环烷基、 C_{6-20} 的芳基、羟基或氨基; 所述取代是指被选自下组的取代基取代: 卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR^{11}$ 或 $-NR^{12}$, 其中 R^{11} 、 R^{12} 各自独立地选自氢、乙酰基、丙酰基、叔丁氧基羰基、苄基、苄氧羰基、三苯甲基、三甲基硅基、叔丁基二甲基硅基、叔丁基二苯基硅基或二苯基甲基硅基;

*表示立体异构中心, 式 VII 化合物为 *R* 构型或 *S* 构型; 或者*表示式 VII 化合物为消旋体。

17、一种式 VIII 化合物,



式中：*表示立体异构中心，为 *R* 构型或 *S* 构型；或为消旋体。

式中：Ar 选自取代或未取代的 C₆₋₂₀ 的芳基；所述取代是指被选自下组的取代基取代：卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、-OR¹¹、或-NR¹²，其中 R¹¹、R¹² 各自独立地选自氢、乙
5 酰基、丙酰基、叔丁氧基羰基、苄基、苄氧羰基、三苯甲基、三甲基硅基、叔丁基二甲基硅基、叔丁基二苯基硅基或二苯基甲基硅基；

R³ 为甲基、乙基、异丙基、正丁基、叔丁基、苄基或金刚烷基。

18、如权利要求 1、13、14、15、或 16 所述的化合物的应用，其特征在于，用于制备预防
和/或治疗肿瘤的药物。

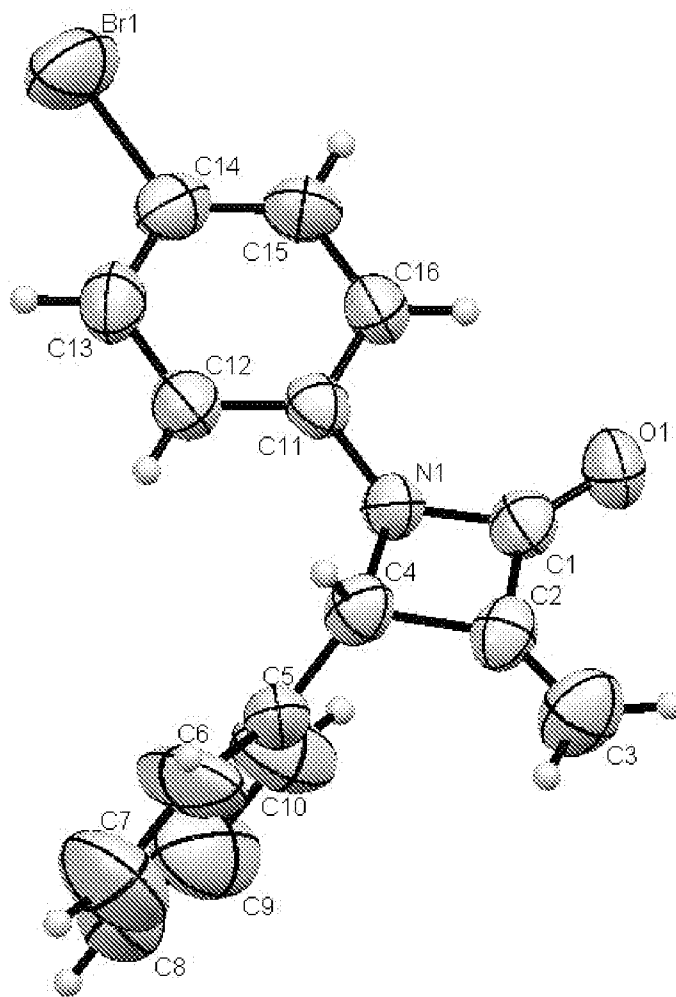


图 1

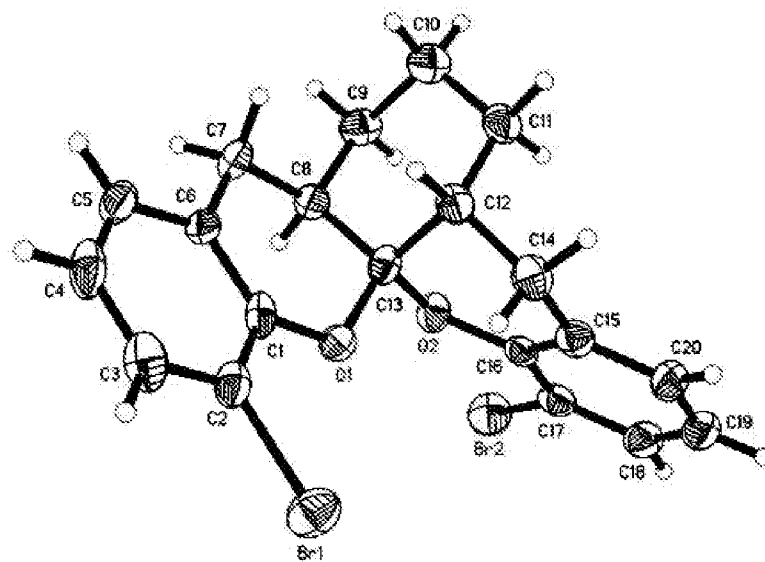


图 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2013/079543

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See the 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: C07 D205/-; A61 K31/-; A61 P35/-

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)

CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, STN: alkylidene, methylene, lactam, preparation, tumor

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WANG Xiaoming et al., Aromatic Spiroketal Bisphosphine Ligands: Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Amination of Racemic Morita-Baylis-Hillman Adducts. Angew. Chem. Int. Ed. September 2012, vol. 51, pages 9276-9282	1-13, 17
X	STRAUSS Arthur et al., 124. 1,3-Cycloadditions to Highly-Substituted, Strained Double Bonds: Spiro- β -Lactams from α -Methylidene- β -Lactams by Reactions with Diphenylnitrilimine, Acetonitrile Oxide, and Nitrones, and Diazomethane. Helvetica Chimica Acta. 1997, vol. 80, pages 1823-1830	1-2
A	ALCAIDE Benito et al., A Novel Synthetic Approach to α -Alkylidene- β -Lactams. Tetrahedron Letters. 1990, vol. 31, no. 17, pages 2493-2496	1-18
A	EP 0264231 A1 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 20 April 1988 (20.04.1988) the whole document	1-18

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“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)

“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

“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

“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

“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

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
24 September 2013 (24.09.2013)

Date of mailing of the international search report
24 October 2013 (24.10.2013)

Name and mailing address of the ISA
State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao
Haidian District, Beijing 100088, China
Facsimile No. (86-10) 62019451

Authorized officer

LV, Maoping

Telephone No. (86-10) 62414137

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2013/079543

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
EP 0264231 A1	20. 04. 1988	JPS 63225353 A	20. 09. 1988
		US 4803266 A	07. 02. 1989

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2013/079543

Continuation of: A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07 D205/10 (2006. 01) i

A61 K31/397 (2006. 01) i

A61 P35/00 (2006. 01) i

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2013/079543

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 205/-, A61K 31/-, A61P 35/-

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))

CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, STN: alkylidene, methylene, lactam, preparation, tumor, 亚烷基, 亚甲基, 内酰胺, 制备, 肿瘤

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
PX	WANG Xiaoming et al., Aromatic Spiroketal Bisphosphine Ligands: Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Amination of Racemic Morita-Baylis-Hillman Adducts. Angew.Chem.Int.Ed. 9 月. 2012 年, 第 51 卷, 第 9276-9282 页	1-13,17
X	STRAUSS Arthur et al., 124. 1,3-Cycloadditions to Highly-Substituted, Strained Double Bonds: Spiro- β -Lactams from α -Methylenedene- β -Lactams by Reactions with Diphenylnitrilimine, Acetonitrile Oxide, Nitrones, and Diazomethane.Helvetica Chimica Acta. 1997 年, 第 80 卷, 第 1823-1830 页	1-2
A	ALCAIDE Benito et al., A Novel Synthetic Approach to α -Alkylidene- β -Lactams. Tetrahedron Letters. 1990 年, 第 31 卷第 17 期, 第 2493-2496 页	1-18
A	EP 0264231 A1 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO. LTD) 20. 4 月 1988 (20.04.1988) 全文	1-18

☐ 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
24. 9 月 2013 (24.09.2013)

国际检索报告邮寄日期
24.10 月 2013 (24.10.2013)

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

授权官员

吕茂平
电话号码: (86-10) **62414137**

关于同族专利的信息

PCT/CN2013/079543

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2009 年 7 月)

续：第 2 页主题的分类

C07D 205/10 (2006. 01) i

A61K 31/397 (2006. 01) i

A61P 35/00 (2006. 01) i