



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103974932 B

(45) 授权公告日 2016.05.18

(21) 申请号 201280059398.5

(22) 申请日 2012.11.29

(30) 优先权数据

61/565,449 2011.11.30 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014.05.30

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2012/002910 2012.11.29

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/080049 EN 2013.06.06

(73) 专利权人 台湾神隆股份有限公司

地址 中国台湾台南县

(72) 发明人 J·P·亨史克 吴平宇

(74) 专利代理机构 上海一平知识产权代理有限公司

公司 31266

代理人 马莉华 崔佳佳

(51) Int. Cl.

C07C 315/06(2006.01)

C07C 321/16(2006.01)

C07D 295/00(2006.01)

(56) 对比文件

US 20110269955 A1, 2011.11.03,

Hsyueh-Liang Wu, et al., Asymmetric

Addition of Dimethylzinc to α -Ketoesters Catalyzed by (-)-MITH. 《J. Org. Chem.》. 2008, 第 73 卷 6445-6447.

Ping-Yu Wu, et al., Asymmetric Synthesis of Functionalized Diarylmethanols

Catalyzed by a New γ -Amino Thiol. 《J. Org. Chem.》. 2005, 第 71 卷 833-835.

Ping-Yu Wu, et al., Asymmetric synthesis of propargylic alcohols catalyzed by (-)-MITH. 《Tetrahedron: Asymmetry》. 2009, 第 20 卷 1837-1841.

审查员 陈宁

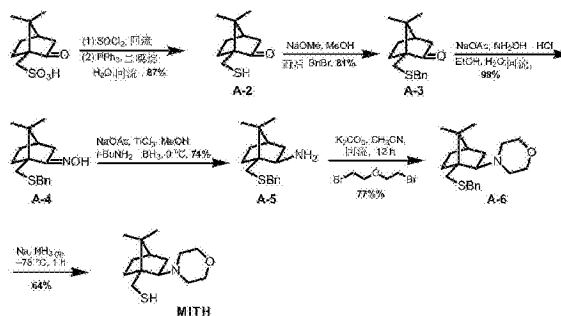
权利要求书4页 说明书23页 附图5页

(54) 发明名称

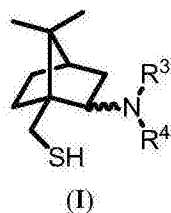
手性催化剂及其盐的制备方法

(57) 摘要

本发明提供了合成 (-)-2-外-吗啉基异冰片-10-硫醇、其对应异构体、和相关手性催化剂的有效且经济的方法。本发明还公开了新颖的化合物和不对称合成的方法。

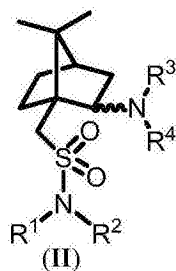


1. 一种制备式(I)化合物的方法

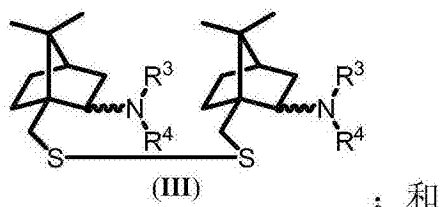


所述的方法包括：

i) 将式(II)的磺酰胺



与第一还原剂在足以提供式(III)的二硫化物化合物的条件下接触



； 和

ii) 将式(III)的二硫化物化合物与第二还原剂在适宜形成式(I)化合物的条件下接触；其中

R^1 和 R^2 独立地为H、苄基、经取代的苄基、 C_{1-12} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{4-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、或 C_{5-9} 杂芳基；

R^3 和 R^4 独立地为H、苄基、经取代的苄基、 C_{1-12} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{4-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、或 C_{5-9} 杂芳基；或任选地

R^3 、 R^4 和N可一起形成 C_{3-10} 杂环；

其中所述的第一还原剂选自下组：二氢双(2-甲氧基乙氧基)铝酸钠、氢化二丁基铝；

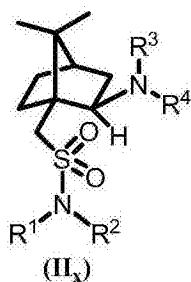
其中，所述的经取代的苄基指被一个或多个各自独立地选自下组的取代基取代的苄基：卤素、烷基、三氟甲基、羟基、烷氧基、三氟甲氧基、氨基、单烷基胺基(monoalkylamino)、或双烷基胺基(dialkylamino)。

2. 如权利要求1所述的方法，其中，所述的第一还原剂为二氢双(2-甲氧基乙氧基)铝酸钠。

3. 如权利要求1所述的方法，其中，所述的第二还原剂选自：零价金属、零价金属合金和非零价金属，金属氢化物和高反应性硫醇。

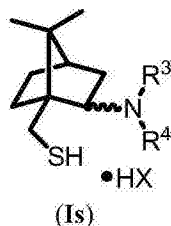
4. 如权利要求1所述的方法，其中 R^3 、 R^4 和N一起形成吗啉基。

5. 如权利要求1所述的方法，其中所述的式(II)的磺酰胺为外-非对映异构体II_x



6. 如权利要求1所述的方法,所述方法还包括:

iii) 通过将式(I)化合物与酸(HX)接触,将式(I)化合物转化为其酸加成盐(Is)



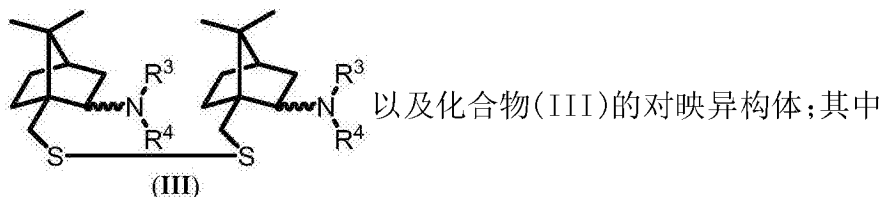
其中

HX选自下组:无机酸/矿物酸、羧酸、和有机磺酸。

7. 如权利要求6所述的方法,其中式(Is)化合物是外-非对映异构体。

8. 一种如权利要求6所述的方法,其中所述的酸为HCl。

9. 一种化合物,其特征在于,选自下组:化合物(III)

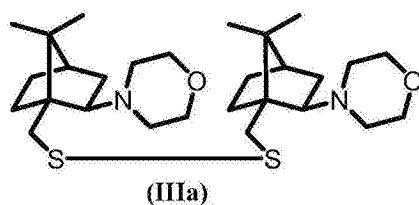


R^3 和 R^4 独立地为H、苄基、经取代的苄基、 C_{1-12} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{4-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、或 C_{5-9} 杂芳基;或任选地

R^3 、 R^4 、和N可一起形成 C_{3-10} 杂环;

其中,所述的经取代的苄基指被一个或多个各自独立地选自下组的取代基取代的苄基:卤素、烷基、三氟甲基、羟基、烷氧基、三氟甲氧基、氨基、单烷基胺基(monoalkylamino)、或双烷基胺基(dialkylamino)。

10. 如权利要求9的化合物,其中,所述化合物选自下组:化合物(IIIa)和化合物(IIIa)的对映异构体



11. 一种化合物,其特征在于,选自下组:化合物(XI)



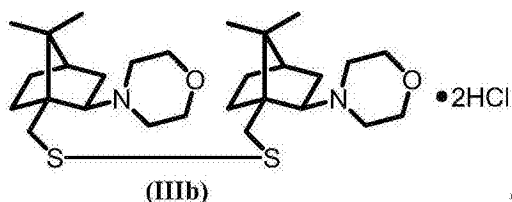
R^3 和 R^4 独立地为H、苄基、经取代的苄基、 C_{1-12} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{4-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、或 C_{5-9} 杂芳基;或任选地

R^3 、 R^4 、和N可一起形成 C_{3-10} 杂环;和

HX选自下组:无机酸/矿物酸、羧酸和有机磺酸;

其中,所述的经取代的苄基指被一个或多个各自独立地选自下组的取代基取代的苄基:卤素、烷基、三氟甲基、羟基、烷氧基、三氟甲氧基、氨基、单烷基胺基(monoalkylamino)、或双烷基胺基(dialkylamino)。

12.如权利要求11所述的化合物,其中所述化合物选自下组:化合物(IIIb)和化合物(IIIb)的对映异构体



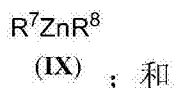
13.一种不对称合成方法,包括将如权利要求9-12中任一项所述的化合物与反应物在不对称转化中进行接触,从而立体选择性地形成产物。

14.如权利要求13所述的方法,其中所述的不对称转化是不对称加成反应。

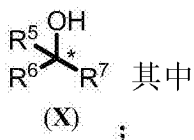
15.如权利要求14所述的方法,其中所述的反应剂包含式(VIII)化合物



和式(IX)化合物



所述产物包含式(X)化合物



R^5 为芳基、烷基、烯基或炔基;

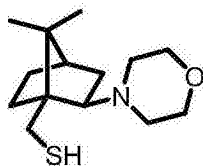
R^6 为H或 CO_2R^9 ,其中 R^9 是烷基;

R^7 和 R^8 独立地为芳基、烷基、烯基、或炔基;和

星号表示手性中心。

16.如权利要求1-5中任一项所述的方法,其中:

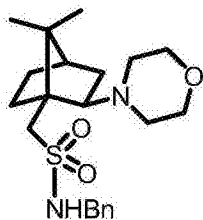
所述式(I)化合物选自下组化合物(Ia)以及化合物(Ia)的对映异构体



(Ia)

;

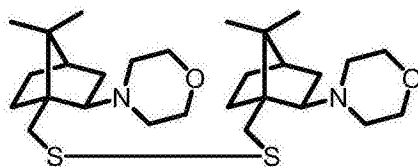
所述的式(II)的磺酰胺选自下组化合物(IIa)和化合物(IIa)的对映异构体



(IIa)

; 和

所述的式(III)化合物选自下组化合物(IIIa)和化合物(IIIa)的对映异构体

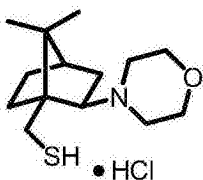


(IIIa)

;

附加条件为,如果式(I)、(II)、或(III)化合物中的任一个以给定对映异构体存在,则其它化合物具有相同的立体化学构型。

17.如权利要求6-8中任一项所述的方法,其中所述的式(Is)化合物选自下组:(Ib)和化合物(Ib)的对映异构体



(Ib)

。

手性催化剂及其盐的制备方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2011年11月30日提交的序列编号为61/565,449的美国临时申请的优先权,其完整内容通过引用纳入本文。

[0003] 联邦资助研究和开发下所作发明的权利声明

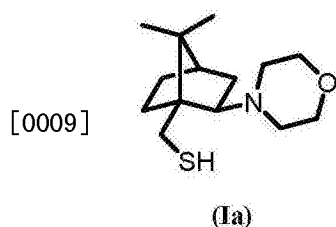
[0004] 不适用

[0005] 以光盘形式递交的“序列表”、表格或计算机程序列表附件的引用

[0006] 不适用

[0007] 发明背景

[0008] ((-)-2-外-吗啉基异冰片-10-硫醇,缩写为“(-)-MITH”且分类为 γ -氨基硫醇配位体,是一种在某些反应中引起手性碳中心的立体选择性形成的有效催化剂(J.Org.Chem.2006,71,833-835)。(-)-MITH(CAS号874896-16-9)具系统名((1R,2R,4R)-7,7-二甲基-2-吗啉基-双环[2.2.1]庚-1-基)甲硫醇以及以下结构:



[0010] 如本文所用,缩写MITH用于指(-)-MITH及其对映体(+)-MITH((+)-2-外-吗啉基异冰片-10-硫醇)。其尤其可于 α -酮酯和醛的有机锌加成反应(包括甲基化、乙基化、乙烯基化、炔丙基化和芳基化)中用作手性催化剂(参见J.Org.Chem.2006,71,833-835; Chem.Asian J.2012,7,2921-2924;J.Org.Chem.2007,72,5935-5937;Tetrahedron: Asymmetry2009,20,1837-1841;J.Org.Chem.2008,73,6445-6447;美国专利8,168,835;美国专利申请2011/0269955)。

[0011] MITH已经证实在不对称碳碳键形成反应中可诱导高立体选择性。然而,其物理性质(即在环境条件下呈非固体油性形式及不稳定性)以及已报道的其合成方法,显著限制其以足够大的规模进行制造以应用于制药业。在同行评审的文献中揭示的MITH的合成涉及六种正式的反应步骤及各种处理及纯化步骤,从而得到从市售起始原料樟脑磺酸制得产物(参见图1及J.Org.Chem.2006,71,833-835)。虽然合成途径本身是有效率的,总产率达25%,但该合成途径不适合大规模制造。扩大规模并不合适的原因有多种,包括以上阐释的原因。

[0012] 例如,需要三苯基膦从而将磺酰氯中间产物还原成所需的硫醇(图1中的A-2)。该反应中除去膦氧化物副产品是有问题的,且需要对A-2多次重结晶而后进行柱层析纯化。

[0013] 出于保护和去保护步骤的需要,扩大生产规模变得更复杂。由于硫醇中间产物A-2的高反应性,硫醇官能基团作为苄基硫醚方式(图1中的A-3)而被保护。苄基硫醚类难以进行去保护从而回收硫醇化合物,并且在最终的去保护步骤中需要严苛的反应条件。在去保护步骤中使用伯奇(Birch)还原反应需要对金属钠进行操作及将其溶于在液氨中。一旦接

触湿气、水、酸以及质子性溶剂(如醇),金属钠易燃,这使得扩大规模具有潜在的危险性。而且,氨沸点在 -33°C 且需要极低的温度(-78°C)以防止危险的压力积聚。出于安全的考虑,在规模化制造中应避免采用此类条件。

[0014] 此外,对多重柱纯化操作的需要限制了规模化的可行性。已知的合成途径需要使用6个层析法纯化步骤(参见J.Org.Chem.2006,71,833-835)。产物本身亦为油并经柱层析法纯化。对于生产制造,由于所需时间和材料的增加,使用柱层析法对有机化合物进行纯化,与其它纯化方法相比,一般会导致更高的制造成本。必须回收或处置大量的有机溶剂,这会产生环境及经济成本。因此,一种无须层析法的、用于合成MITH及MITH类似物的方法将会是极为有利的,这可扩大MITH作为催化剂或化学计量试剂在制药和化学工业中的应用。

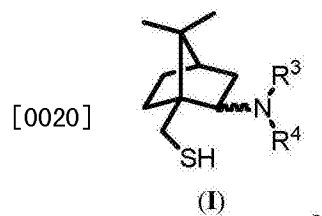
[0015] 美国专利申请2011/0269955公开了一种合成路径,它包括使用吗啉基磺酰胺官能团作为掩蔽硫醇替代之前使用的苄基保护基。这可以利用 LiAlH_4 作为还原剂,从而直接地、一步地将最终中间产物B-6转化为转化硫醇(即MITH)(图2)。虽然所提供的合成方法中通过除去原有方法中危险的去保护步骤而改进了其规模化,但总产率更低(20%)。此外,工业角度看,美国专利申请2011/0269955中揭示的方法仍有问题,这是因为:i)所有合成的带有吗啉基磺酰胺取代基的中间产物具有UV透明性,其阻碍常规通过UV-HPLC对反应进行检测。反应检测在生产中非常重要,由于其使得能进行生产中的控制,从而能确保有效控制影响可再生产率及产物品质的反应;ii)需以柱层析法纯化多种中间产物;和iii)在最终还原步骤中所用的大量氢化锂铝,由于其极易自燃的性质,对氢化锂铝的处理对于制造规模而言是非常危险的。

[0016] 此外,如MITH等有机化合物呈油状而非固体,这在生产制造中带来某些缺陷,包括:i)其通常比固体更加不稳定并因此需要更不方便的长期保存条件,例如保存于惰性气氛和/或于低温,和ii)其更难以从一个容器转移至另一个容器,例如需要将试剂加入反应器。MITH在环境条件下仅能稳定存在几天至数周。一种固体(优选晶体)形式的MITH或MITH类似物将会是极为有利的,由于其能更稳定、更易于运输和储存,并且更便于在工业规模的化学转化中对物质进行处理。

[0017] 鉴于前述内容,显然对于MITH及其相关化合物的便利的、安全的以及可规模化制造方法需求未被满足。本发明针对此类需求以及其它需求。

[0018] 发明简述

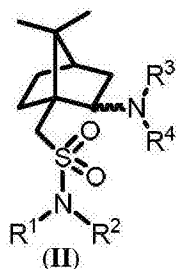
[0019] 在一方面,本发明提供了一种制备式(I)化合物的方法:



[0021] 该方法包括:

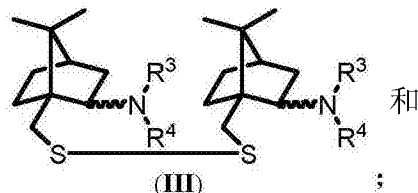
[0022] i)将式(II)的磺酰胺

[0023]



[0024] 在足以提供式(III)的二硫化物化合物的条件下,与第一还原剂相接触

[0025]



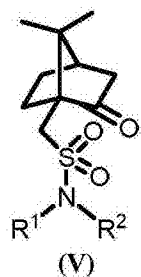
[0026] ii)将式(III)的二硫化物化合物,在适宜形成式(I)化合物的条件下,与第二还原剂进行接触;其中

[0027] R^1 和 R^2 独立地为H、苄基、经取代的苄基、 C_{1-12} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{4-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、或 C_{5-9} 杂芳基;[0028] R^3 和 R^4 独立地为H、苄基、经取代的苄基、 C_{1-12} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{4-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、或 C_{5-9} 杂芳基;或任选地[0029] R^3 、 R^4 和N可一起形成 C_{3-10} 杂环。

[0030] 在本发明的第二方面,提供了一种制备式(I)化合物的方法。该方法包括:

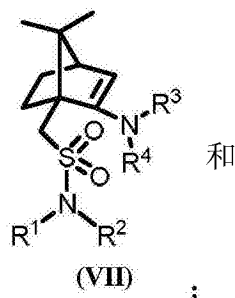
[0031] i)将式(V)化合物

[0032]

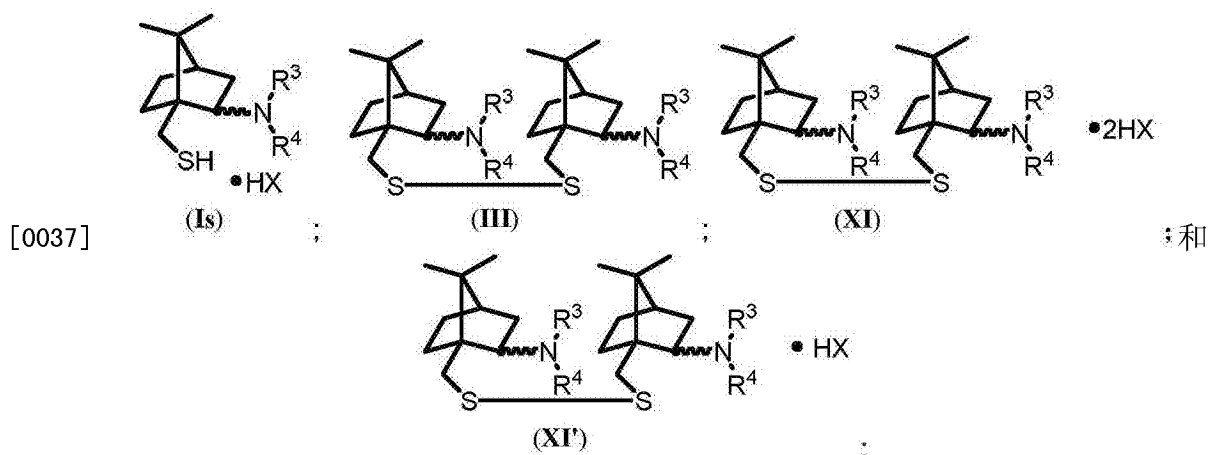


[0033] 转换为式(VII)化合物

[0034]

[0035] ii)将式(VII)化合物转化为式(I)化合物,其中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如上文所定义。

[0036] 在本发明的第三方面,提供了新颖的化合物,其包括:



[0038] 其中 R^3 和 R^4 如上文所定义,并且HX为布朗斯特酸(Brønsted acid),其中H为质子且X为共轭碱。

[0039] 在本发明的第四方面,提供了一种不对称合成方法,包括在将式(Is)、(III)、或(XI)化合物与反应剂在不对称转化中接触,从而立体选择性地形成产物。

[0040] 附图简述

[0041] 图1显示了如在J.Org.Chem.2006,71,833-835所揭示的MITH合成的示意图。

[0042] 图2显示了如美国专利申请2011/0269955所公开的MITH合成的示意图。

[0043] 图3显示了依据本发明的方法合成MITH、MITH·HCl及其类似物的示意图。

[0044] 图4显示了通过式(VII)的烯胺化合物合成式(I)的MITH-型化合物的示意图。

[0045] 图5显示了聚合物负载的MITH类似物。

[0046] 图6显示了MITH·HCl晶型的X-射线粉末衍射图。

[0047] 图7显示了MITH和MITH·HCl在环境温度下贮存时的稳定性,其中通过HPLC进行评估。

[0048] 图8显示了将苯甲醛经MITH、MITH·HCl和式(IIIa)的二硫化物催化,不对称转化为加成反应产物,其中通过HPLC进行评估。

具体实施方式

[0049] 本发明提供了合成用于在不对称合成中的光活性催化剂的方法。这些催化剂用作金属的配位体。本发明是基于以下出乎意料的发现:使用温和的条件,可通过中间产物化合物(II)和(III)获得式(I)化合物。无需价格昂贵的层析步骤,可对本发明的方法中的重要产物以及中间产物进行分离并纯化。尤其是出乎意料地发现,苄基磺酰胺、二硫化物和催化剂盐具有溶解度特性,从而可有效地进行分离和纯化。此外,出乎意料地发现了一种新颖的磺酰胺还原反应的方法,其提供产率以及产物质量优于替代途径的含硫醇催化剂。因此,本发明的方法允许催化剂的规模化生产以便工业应用。如本文中所揭示,本发明还提供了新颖的不对称合成的化合物及方法。

[0050] 如本文所用,术语“接触”是指将至少两种不同的物质接触以使其得以反应。然而,应理解,形成的反应产物,可直接由所添加的试剂之间的反应而生成、或是,从在反应混合物中生成的来自一种或多种添加的试剂的中间产物而生成。

[0051] 如本文所用,术语“还原剂”是指能够还原另一化合物的试剂。还原剂可以是金属、

有机化合物、无机化合物、金属与无机化合物的复合物、或金属和有机化合物的复合物。还原剂包括但不限于碱金属、金属氢化物、硫醇基还原剂和膦基还原剂、抗坏血酸等等。

[0052] 除非另有说明,术语“烷基”,本身或是作为另一取代基的一部分,是指支链或支链烃基。烷基取代基,以及其它烃基取代基,可包含数字编号指明取代基中的碳原子(即C₁-C₈表示1-8个碳原子),尽管这样的编号可经省略。除非另有说明,本发明的烷基含1-12个碳原子。例如,一烷基可含1-2、1-3、1-4、1-5、1-6、1-7、1-8、1-9、1-10、1-11、1-12、2-3、2-4、2-5、2-6、3-4、3-5、3-6、4-5、4-6或5-6个碳原子。烷基的例子包括:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基等。

[0053] 如本文所用,术语“环烷基”是指含3-12个环原子(或所显示的原子数)的饱和或部分饱和的单环、稠双环或桥连多环结构。单环包括如环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环辛基。双环和多环包括如降冰片烷、十氢化萘、金刚烷。例如,C₃₋₈环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环辛基及降冰片烷。

[0054] 如本文所用,术语“杂环烷基”和“杂环”是指具3-20个成环原子以及1-约5个杂原子(例如N、O和S)作为环顶点的环体系。亦可使用额外的杂原子,包括但不限于B、Al、Si和P。杂原子亦可是氧化的,例如但不限于-S(O)-和-S(O)₂-。杂环烷基包括但不限于四氢呋喃基、四氢噻吩基、吗啉基、吡咯烷基、吡咯啉基、咪唑烷基、咪唑啉基、吡唑烷基、吡唑啉基、哌嗪基、哌啶基、吡啶基、奎宁环基和1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸-8-基。例如,术语C₄₋₉杂环烷基是指具有至少1个杂原子的成环原子的、具有指定的数字(4-9)的环顶点的4-至9-个环(包括双环和多环)。

[0055] 如本文所用,术语“芳基”和“芳环”,本身或是作为另一取代基的一部分,是指可为单环或稠合在一起或共价相连的多环(至多为三环)的多不饱和烃基。芳基的非限定性的例子包括苯基、萘基和联苯基。

[0056] 如本文所用,术语“芳烷基”是指具有烷基部分和芳基部分的基团,其中所述的烷基部分与芳基在连接点处相连。烷基部分如上所定义,除了烷基部分为至少二价从而将芳基部分连接于分子其余部分。芳基部分如上文所定义。芳基烷基的例子包括但不限于苄基和苯乙基。

[0057] 如本文所用,术语“杂芳基”是指包含5-16个环原子的单环或稠合双环或三环芳族环结构,其中1-4环原子为杂原子,分别为N、O或S。杂芳基包括吡啶基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、异噻吩基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、呋喃基、吡咯基、噻唑基、苯并噻唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、咪唑基、和噻吩基。例如,术语C₅₋₉杂芳基是指具有至少1个杂原子环的、具有指定的数字(5-9)的环顶点的5-至9-员环(包括双环)。

[0058] 如本文所用,术语“烯基”是指具有至少一个双键的直链或支链烃基。除非另有说明,本发明的烯基包含2-8个碳原子。烯基的例子包括但不限于:乙烯基、丙烯基、异丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、异丁烯基、丁二烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、异戊烯基、1,3-戊二烯基、1,4-戊二烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、1,3-己二烯基、1,4-己二烯基、1,5-己二烯基、2,4-己二烯基、或1,3,5-己三烯基。

[0059] 如本文所用,术语“炔基”是指具有至少1个三键的直链或支链烃基。除非另有说明,本发明的炔基包含2-8个碳原子。炔基的例子包括但不限于:乙炔基、丙炔基、1-丁炔、2-丁炔基、异丁炔基、仲丁炔基、丁二炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、异戊基、1,3-戊二炔基、1,4-

戊二炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、1,3-己二炔基、1,4-己二炔基、1,5-己二炔基、2,4-己二炔基或1,3,5-己三炔。

[0060] 术语“硫化物”、“硫醇”和“巯基”是指具有结构-S-H的基团,其中硫为有机分子的连接点。硫化物可以氧化成含有S-S键的二硫化物,然而本领域技术人员知晓,二硫化物可经通过将除硫化物氧化之外的其它途径获得。二硫化物可为具有结构R-S-S-R'的混合型二硫化物,其中R和R'可独立地为如上所定义的氢、烷基、芳基、芳烷基、环烷基、杂环烷基或杂芳基。某些高反应性硫醇可用作足以还原二硫化物的还原剂;此类硫醇的例子包括二硫蔗糖醇、 β -巯基乙醇等等。

[0061] 术语“磺酰胺”是指具有结构-SO₂NR'R''的基团,其中硫为连于有机分子的连接点,而R'和R''可独立地为如上文所定义的氢、烷基、芳基、芳烷基、环烷基、杂环烷基或杂芳基。N、R'和R''一起也可形成如上文所定义的杂环烷基或杂芳基。

[0062] 如本文所用,术语“聚合物载体”是指经衍生(derivatized)从而包含本发明的化合物的聚合物材料。适合的聚合物载体例子包括但不限于聚苯乙烯、聚氨酯、聚苯乙烯-二乙烯基苯共聚物及其衍生物。除了用于衍生(derivitization)的反应位点,聚合物载体材料一般耐受所承受的各类不同的化学反应条件。本领域普通技术人员应理解,其它的聚合物载体可用于本发明中。

[0063] 如本文所用,术语“离去基团”是指被亲核试剂(如胺、硫醇或醇)所取代的官能团。在一些实施方式中,离去基团被胺取代以提供磺酰胺部分。离去基团的例子包括但不限于:卤化物(包括氯化物和氟化物)、活化醇(从磺胺酯上脱离)、磺酸(从磺胺酐上脱离)和亚磺酸(从 α -二磺上脱离)。

[0064] 如本文所用,术语“盐”是指在本发明的方法中用到的化合物的酸加成盐或碱加成盐。术语“酸加成盐”尤其是指碱性有机化合物与适合的酸反应所得到的离子化合物。适合的酸的例子包括但不限于:无机酸/矿物酸(盐酸、氢溴酸、磷酸等等)、羧酸(乙酸、丙酸、谷氨酸、柠檬酸等等)盐和有机磺酸(对苯甲磺酸、三氟甲磺酸等等)。

[0065] 如本文所用,术语“不对称合成”是指一种化学反应或一系列化学反应,其中一个或多个新手性元素形成于底物分子,并以不等量方式产生对映异构体或非对映异构体产物。所得到的产物分布可以立体异构体过量来表示,其为一对对映异构体或非对映异构体对中各个立体异构体的摩尔分数的绝对差(即,分别是对映异构体过量或非对映异构体过量)。术语“立体选择性的”和“立体选择性地”是指提供产物的化学过程,其中所述产物大多数由单个对映异构体或非对映异构体组成(参见IUPAC, Compendium of Chemical Terminology第二版, Blackwell科学出版社, Oxford, 1997)。

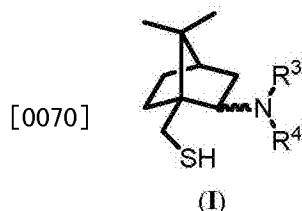
[0066] 如本文所用,术语“配位体”是指可以与官能团(一般为金属原子)结合以提供用于化学转化反应的催化剂的有机分子。本发明的配位体可作为“手性配位体”用于不对称合成。手性配位体一般由单一立体异构体组成,并且配位体的结构引发形成特定的对映异构体或非对映异构体产物。

[0067] 与利用MITH前驱物中其它硫醇保护基的方法不同,本发明的方法利用经保护的磺酰胺(图3)。这避免了危险而不可规模化的使用涉及液氨中的钠的去保护步骤。相反,而本发明方法中的磺酰胺可通过一个反应步骤(即图3中从磺酰胺(II)转化成硫醇(I)),或两个反应步骤(即从磺酰胺(II)转化为二硫化物(III)、而后转化为硫醇(I))的还原,转化成为

必要的硫醇官能团。特别地,两步还原方法导致了更好的产率及产物品质。

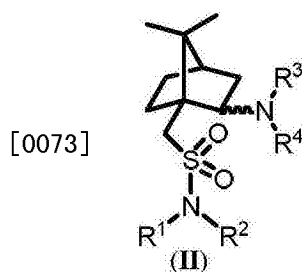
[0068] 此外,本发明不需要在上文讨论的方法里所必需的层析法纯化步骤。特别地,本发明方法所用的苄基磺酰胺和相关化合物具有良好的结晶度,允许通过结晶来纯化某些中间体。无需柱层析法通过目的化合物转化为结晶盐衍生物(Is)就可纯化。无需柱层析法,这点是非常有利的,因其降低了材料和操作时间方面的成本。

[0069] 在一方面,本发明提供了一种制备式(I)化合物的方法

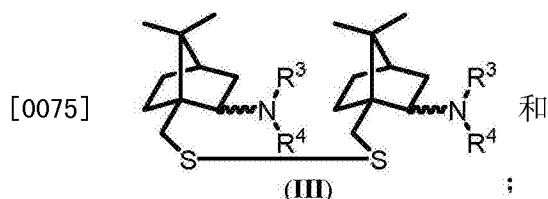


[0071] 所述的方法包括:

[0072] i)将式(II)的磺酰胺



[0074] 与第一还原剂在足以形成式(III)的二硫化物化合物条件下接触



[0076] ii)将式(III)的二硫化物化合物与第二还原剂在适宜形成式(I)化合物的条件下接触;其中

[0077] R^1 和 R^2 独立地为H、苄基、经取代的苄基、 C_{1-12} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{4-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、或 C_{5-9} 杂芳基;

[0078] R^3 和 R^4 独立地为H、苄基、经取代的苄基、 C_{1-12} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{4-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、或 C_{5-9} 杂芳基;或任选地

[0079] R^3 、 R^4 、和N可一起形成 C_{3-10} 杂环。

[0080] 本发明的方法中所用的第一还原剂可以是任何适合的还原剂。在一些实施方式中,第一还原剂为氢化铝试剂。氢化铝试剂的例子包括但不限于二氢双(2-甲氧基乙氧基)铝酸钠(Red-Al®或Vitride®)、和氢化锂铝($LiAlH_4$)、氢化二丁基铝(diisobutylaluminum hydride)。特别地,当用于制造规模时,优选二氢双(2-甲氧基乙氧基)铝酸钠,因其不具引火性、对湿气较不敏感并可用于芳族有机溶剂(如甲苯)中。因此,在一些实施方式中,第一还原剂为二氢双(2-甲氧基乙氧基)铝酸钠。

[0081] 本发明的方法中所用的第二还原剂可以是任何适合的还原剂。该第二还原剂一般

为能将二硫化物还原成硫醇的还原剂。在一些实施方式中,该第二还原剂为包括零价金属、零价金属合金和非零价金属的金属,金属氢化物、或高反应性的硫醇。金属氢化物的例子包括但不限于二氢双(2-甲氧基乙氧基)铝酸钠($\text{Red-Al}^{\text{®}}$)、氢化锂铝(LiAlH_4)、氢化二异丁基铝($i\text{-Bu}_2\text{AlH}$)、氰基硼氢化钠(NaBH_3CN)和硼氢化钠(NaBH_4)。零价金属还原剂的例子包括但不限于:锌金属、钠金属、钾金属、铝金属、铁金属和镁金属。非零价金属还原剂包括但不限于:钛(III)化合物、铁(II)化合物、铜(I)化合物和钐(II)化合物。高反应性的硫醇的例子包括但不限于二硫苏糖醇、乙硫醇、谷胱甘肽、乙烷二硫醇、二硫代丁胺(dithiobutylamine)和3-巯基-1,2-丙二醇。锌金属不具有引火性并且适合用作制造规模中的试剂。在一些实施方式中,还原剂为锌金属。

[0082] 如图3所示,可以一步或两步还原磺酰胺化合物(II)以提供硫醇(I)。在某些情况中,对于两步还原方法,硫醇产物的总产率和品质更佳。例如,意外地发现,使用氢化物试剂(例如二氢双(2-甲氧基乙氧基)铝酸钠)还原磺酰胺(IIa)可形成作为主要产物的二硫化物(IIIa)(而非硫醇(Ia))。然而,在第一步中使用二氢双(2-甲氧基乙氧基)铝酸钠、以及在第二步中使用锌金属和乙酸,对磺酰胺(IIa)进行两步还原,可提供总产率(70%)更好的MITH(Ia)。除了对效率有了出人意料的改进之外,本发明的两步还原方法提供其它优势。与MITH不同,例如,二硫化物(IIIa)为固体,可容易地经重结晶被纯化。而且,二硫化物(IIIa)本身可用于不对称反应的催化。

[0083] 相比之下,使用金属氢化物将磺酰胺(IIa)还原至MITH(Ia)的一步还原法,一般以更低的产率更慢地形成。不希望受任何特定理论的限制,据信,使用金属氢化物对某些磺酰胺进行的一步还原,因二硫化物的形成而变缓,其中二硫化物在那些还原条件下反应缓慢。因此,在第一步中将磺酰胺化合物还原成对应的二硫化物化合物,而后在第二步中是用更适合的反应条件将二硫化物化合物还原成硫醇化合物,则更为有效。这一前所未有的发现,导致产生了将磺酰胺转化为所需催化剂的创新方法。而本领域普通技术人员应理解,一步还原或两步还原都不是合适的,这取决于本发明方法中所用的特定磺酰胺。

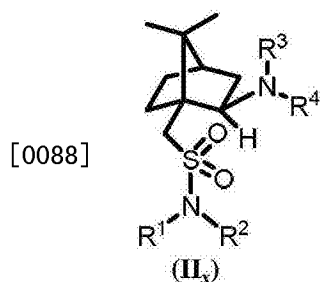
[0084] 如上文所描述, R^1 和 R^2 独立地为H、苄基、经取代的苄基、 C_{1-12} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{4-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、或 C_{5-9} 杂芳基。在一些实施方式中, R^1 和 R^2 的至少一种为苄基或经取代的苄基。苄基可被一个或多个独立地选自下组的取代基取代:卤素、烷基、三氟甲基、羟基、烷氧基、三氟甲氧基、氨基、单烷基胺基(monoalkylamino)、或双烷基胺基(dialkylamino)。在一些实施方式中, R^1 和 $\text{R}^{2\text{nd}}$ 至少一个为氢。具体地,在式(II)化合物中使用苄基磺酰胺官能团,尤其赋予化合物良好的结晶度,从而使得对重要中间产物可通过结晶进行纯化,这就消除了对层析法纯化的需求。通过重结晶对化合物所进行纯化更为有利,尤其是对于大规模制造而言,因为与层析纯化相比,材料、时间和成本更为节省。

[0085] 如上所述, R^3 和 R^4 独立地为H、苄基、经取代的苄基、 C_{1-12} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{4-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、或 C_{5-9} 杂芳基。任选地, R^3 、 R^4 、和N可一起形成 C_{3-10} 杂环。在一些实施方式中, R^3 、 R^4 、和N一起形成吗啉基。

[0086] 在相关的实施方式中, R^3 、 R^4 、和N一起构成聚合物载体的一部分或连接于聚合物载体。聚合物承载的催化物在精细化工和医药中间产物合成中起着重要的作用。聚合物承载的催化物可用作常规催化剂,但在使用后它们可以容易地通过简单的过滤从反应中移除,并因此可容易地被回收并再利用。使用聚合物承载的催化物的优势在于,因其可以方便地

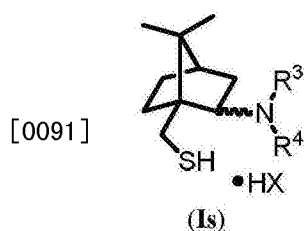
被回收,它们可以更高的催化剂负载量使用而无需考虑催化剂的成本问题(例如在有机锌反应中聚合物承载的催化剂,参见Org.Lett.2012,14,1816-1819)。对于有机锌反应,特定而言,高度的对映选择性通常与高催化剂负载量有关。因此,聚合物承载的MITH类似物提供有效且高对映选择性的转换。聚合物载体的MITH类似物可如图5中所概述进行制备。通过将用于溶液合成的烷基化二溴化物替换成聚合物结合的双(溴乙基)胺,可使用与其相同的合成策略来提供聚合物承载的MITH。这亦可使用于合成对映异构性的聚合物承载的MITH类似物。

[0087] 在一些实施方式中,式(II)化合物是外-非对映异构体II_x:



[0089] 在本发明的一些实施方式中,制备式(I)化合物的方法还包括:

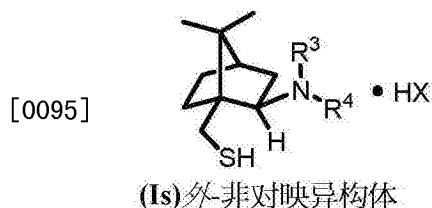
[0090] iii)通过将式(I)化合物与酸(HX)接触,将式(I)化合物转化为其酸加成盐(Is)



[0092] 其中

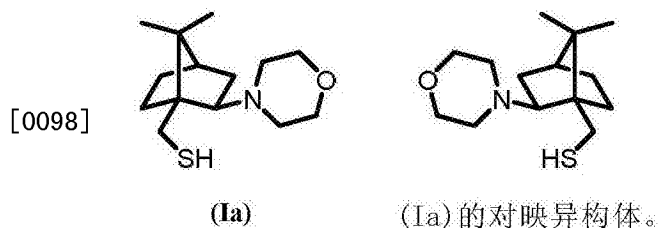
[0093] HX选自:无机酸/矿物酸、羧酸、和有机磺酸。

[0094] 在一些实施方式中,式(Is)化合物是外-非对映异构体(exo-diastereomer):

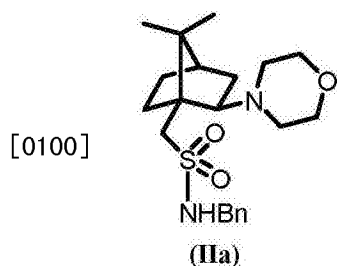


[0096] 酸HX可为任何适宜的酸。适宜的酸包括:无机酸/矿物酸(如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、磷酸和硫酸)、羧酸(例如三氟乙酸)以及有机磺酸(例如甲磺酸、三氟甲磺酸和对苯甲磺酸)。在一些实施方式中,酸HX是HCl(盐酸)。

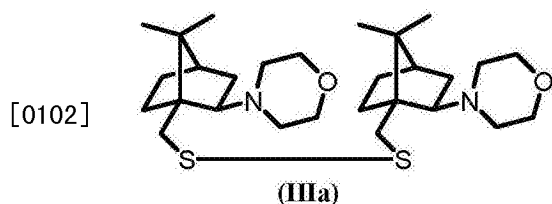
[0097] 在一些实施方式中,式(I)化合物选自化合物(Ia)以及化合物(Ia)的对映异构体



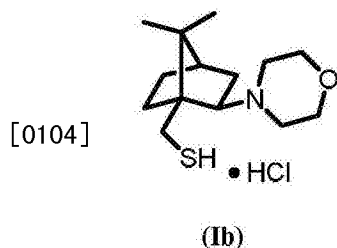
[0099] 在一些实施方式中,式(II)的磺酰胺选自化合物(IIa)以及化合物(IIa)的对映异构体



[0101] 在一些实施方式中,式(III)化合物选自化合物(IIIa)和化合物(IIIa)的对映异构体



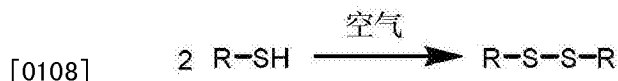
[0103] 在一些实施方式中,式(Is)化合物选自化合物(Ib)以及化合物(Ib)的对映异构体



[0105] 本领域技术人员将理解,如果式(I)、(Is)、(II)或(III)化合物中任一个以给定的对映异构体形成存在时,则其它化合物(若存在)也具有相同的立体化学构型。

[0106] 与MITH不同的是,酸加成盐(Ib)为晶体并且在环境条件下是稳定的。尤其适用于形成盐的酸具有非配位性、不亲核的共轭碱,并且不干扰不对称转化的催化。在一些实施方式中,MITH(Ia)同盐酸相接触以生成盐酸盐(Ib)。盐(Ib)是为非吸湿性白色粉末,可很容易地由结晶纯化。MITH盐(Ib)的XRPD图谱显示其为晶体(图6)。

[0107] 典型的用作配位体的胺基硫醇化合物的合成和应用,常常因其固有的稳定性的缺乏而变得复杂。该不稳定性来自这样的事实:游离硫醇在氧的存在下,容易被氧化成相应的二硫化物(参见反应式1)。其一经与空气接触即可发生。



反应式 1. 硫醇氧化至二硫化物

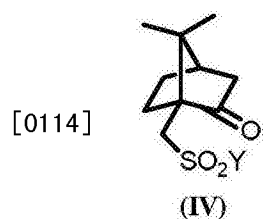
[0109] MITH及某些相关的化合物,被发现在空气中环境温度下经历该类氧化。MITH在环境条件下的不稳定性要求其应贮存于惰性环境下,但是此点将对其运输复杂化并降低了其在工业上的实用性。另一方面,本发明的盐(Ib)以及相关的盐证实了改良的稳定性。例如,MITH(Ia)的纯度,如HPLC所测,在环境条件下贮存1个月后自93%降至81%。然而,盐(Ib)显示在相同条件下于相同时间段内,其纯度无显著降低(图7)。

[0110] 式(I)化合物的催化剂盐的易分离性,构成另一个优势。特别地,式(I)粗的化合物可经含水处理以及归结过滤而获得。而后,粗物质可直接与HCl在溶剂中(如异丙醇)进行接触,从而形成纯净形式的固体盐(Is),其可轻易地经过滤而分离。例如,用此方法分离的MITH盐(Ib)的纯度高于95%,如HPLC所测。在另一方面,粗的MITH(Ia)纯度仅24%,在未有盐生成的操作下,需经层析法进行分离。

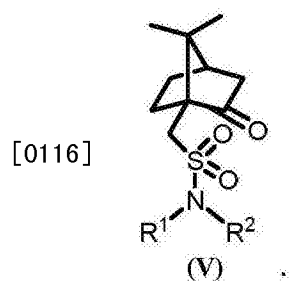
[0111] 盐(Is)可制剂而用于不对称反应的催化。例如,盐酸盐(Ib)可直接用于不对称转化的催化而不影响不对称选择性。式(I)化合物的游离碱化合物,可视需要,在使用于不对称反应中进行再生。再生可通过将盐(Is)与适合的碱相接触进行操作。例如,可通过用碱的水溶液(例如碳酸钠或碳酸氢钠)处理,将盐酸盐(Ib)转化为MITH(Ia),并将其分配于与水不混溶的溶剂内(例如正庚烷)。因此,本发明提供相比游离碱化合物不仅更易处理、且使得其能被有效率地分离和纯化以及长期地贮存的盐化合物。相比MITH,本发明的盐尤其更容易处理;因其改良的稳定性而适合长期贮存;允许经萃取来分离粗产物混合物而无需使用柱层析法;并使得能通过重结晶进行纯化。

[0112] 用于本发明的磺酰胺可根据技术领域中一致的多种方法进行合成。在一些实施方式中,式(II)的磺酰胺经如下步骤制备:

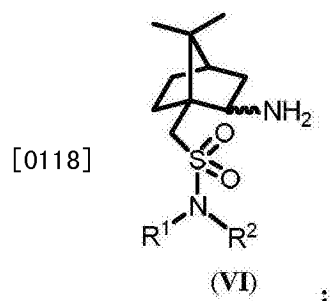
[0113] i)将式(IV)化合物



[0115] 其中Y为离去基团,转化为式(V)化合物

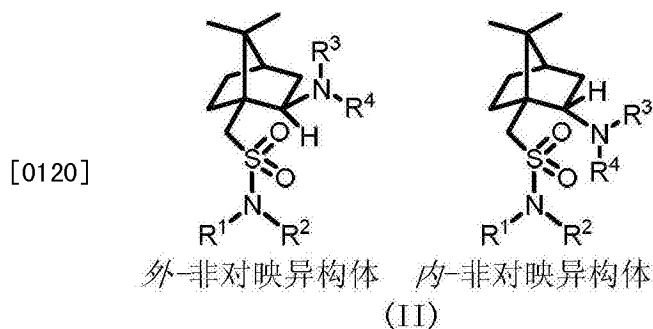


[0117] ii)将式(V)化合物转化为式(VI)化合物

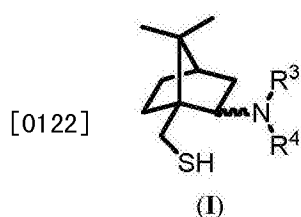


[0119] 和iii)将式(VI)化合物转化为式(II)的磺酰胺。所述的磺酰胺制备方法也适用于式(II)、(IV)、(V)和(VI)的对映异构体。在一些实施方式中,R³、R⁴、和N一起形成吗啉基。在一些实施方式中,R¹和R²至少一个为苄基或一个取代的苄基。在一些实施方式中,式(II)的

磺酰胺为外-非对映异构体。在一些实施方式中,式(II)的磺酰胺为内-非对映异构体。式(II)的磺酰胺可选自外-和內-非对映异构体的对映异构体:

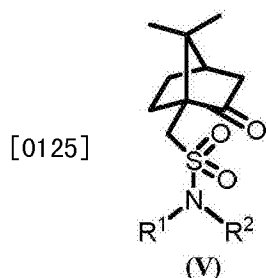


[0121] 式(I)化合物可经一包括烯胺反应中间体的途径获得。因此,本发明提供了一种制备式(I)化合物的方法

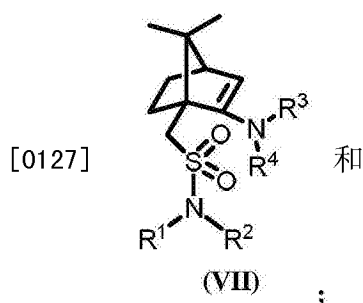


[0123] 所述方法包括:

[0124] i)将式(V)化合物



[0126] 转化成式(VII)的烯胺化合物



[0128] ii)将式(VII)化合物转化为式(I)化合物;其中

[0129] R^1 和 R^2 独立地为H、苄基、经取代的苄基、 C_{1-12} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{4-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、或 C_{5-9} 杂芳基;

[0130] R^3 和 R^4 独立地为H、苄基、经取代的苄基、 C_{1-12} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{4-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、或 C_{5-9} 杂芳基;或任选地

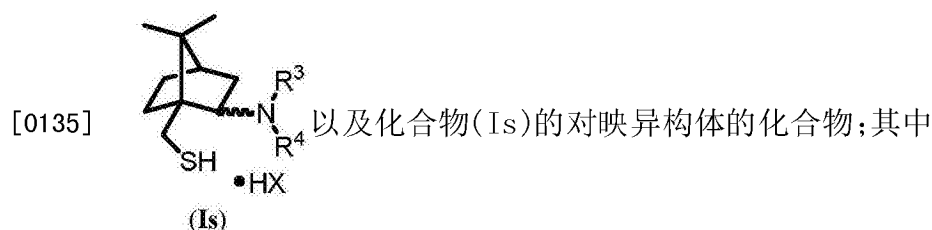
[0131] R^3 、 R^4 、和N可一起形成 C_{3-10} 杂环。

[0132] 该“烯胺途径”亦使用于制备(V)、(VII)和(I)的对映异构体。其合成方法如图4所

说明。化合物(VII)转化成化合物(I)的转化,可为一步操作、两步操作或三步操作。两步操作通过式(II)化合物进行。三步操作通过如上所述的式(II)化合物和式(III)化合物进行。在一些实施方式中,该方法还包括将式(VII)化合物转化为式(II)的磺酰胺。例如,烯胺可用还原剂还原为三元胺(叔胺),所述的还原剂包括但不限于甲酸。烯胺亦可经氢化或转移氢化转化为三元胺。技术领域已知的各类非对称烯胺氢化方法使用钛基、铈基和铟基催化剂、以及其它的催化剂。本领域普通技术人员应理解,其他方法可用于将式(VII)烯胺转化为式(II)磺酰胺。

[0133] 烯胺途径可提供上述的任何产物和中间产物,包括对映异构体。在一些实施方式中, R^3 、 R^4 、和N一起形成吗啉基。在一些实施方式中, R^1 和 R^2 中的至少一种为苄基或经取代的苄基。在一些实施方式中,式(II)的磺酰胺为外-非对映异构体。在一些实施方式中,式(II)的磺酰胺为内-非对映异构体。式(II)的磺酰胺亦可选自外-和内-非对映异构体的对映异构体。在一些实施方式中,式(I)化合物选自下组:化合物(Ia)以及化合物(Ia)的对映异构体,并且式(II)的磺酰胺选自下组:化合物(IIa)以及化合物(IIa)的对映异构体。本领域普通技术人员应理解,如果式(I)或(II)化合物中的任一个以给定的对映异构体而存在,则其它化合物将具有相同的立体化学构型。

[0134] 在一些实施方式中,本发明提供了选自化合物(Is)



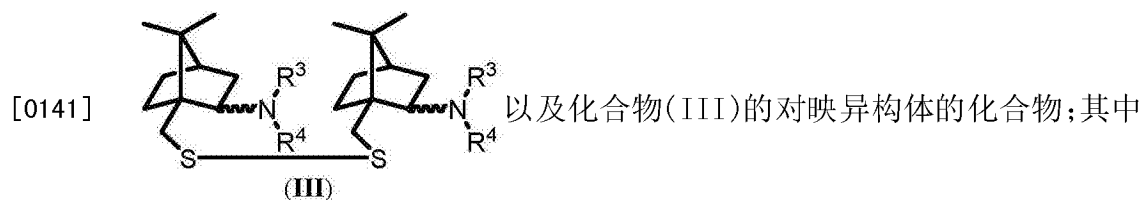
[0136] R^3 和 R^4 独立地为H、苄基、经取代的苄基、 C_{1-12} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{4-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、或 C_{5-9} 杂芳基;或任选地

[0137] R^3 、 R^4 、和N可一起形成 C_{3-10} 杂环;和

[0138] HX选自含无机酸/矿物酸、羧酸、和有机磺酸。

[0139] 在一些实施方式中,HX为HCl。在一些实施方式中,式(Is)化合物选自化合物(Ib)以及化合物(Ib)的对映异构体。

[0140] 在一些实施方式中,本发明提供了一种选自化合物(III)



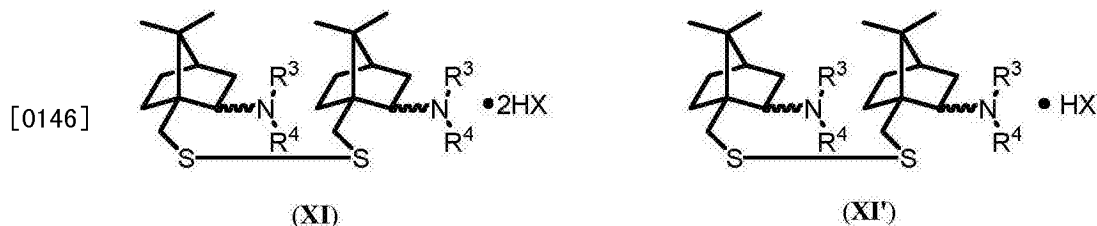
[0142] R^3 和 R^4 独立地为H、苄基、经取代的苄基、 C_{1-12} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{4-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、或 C_{5-9} 杂芳基;或任选地

[0143] R^3 、 R^4 、和N可一起形成 C_{3-10} 杂环。

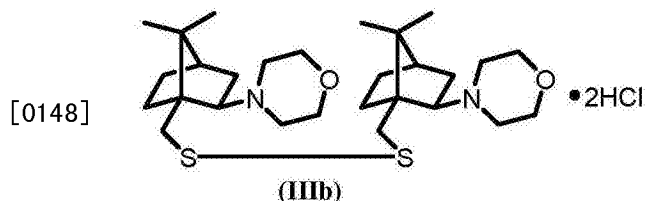
[0144] 在一些实施方式中,式(III)化合物选自化合物(IIIa)和化合物(IIIa)的对映异构体。

[0145] 在一些实施方式中,本发明提供一种选自化合物(XI)以及化合物(XI)的对映异构

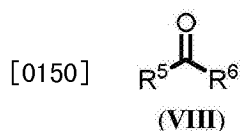
体以及化合物(XI')以及化合物(XI')的对映异构体的化合物



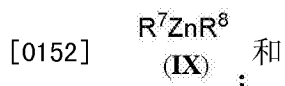
[0147] 在一些实施方式中,式(XI)化合物选自化合物(IIIb)以及化合物(IIIb)的对映异构体和化合物(IIIb')以及化合物(IIIb')的对映异构体。



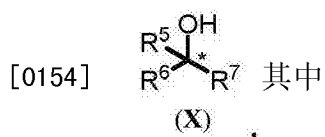
[0149] 在一些实施方式中,本发明提供了一种不对称合成方法。所述方法包括将选自(Is)、(Ib)、(III)、(IIIa)、(XI)、(IIIb)、及它们的对映异构体的化合物与反应物在不对称转化中,从而立体选择性地提供产物。在一些实施方式中,所述的不对称转化为不对称加成反应。在一些实施方式中,所述的反应物包括式(VIII)化合物



[0151] 以及式(IX)化合物



[0153] 所述产物包括式(X)化合物



[0155] R^5 为芳基、烷基、烯基或炔基;

[0156] R^6 为H、甲基、三氟甲基或 CO_2R^9 ,其中 R^9 为烷基;和

[0157] R^7 和 R^8 独立地为芳基、烷基、烯基、或炔基。

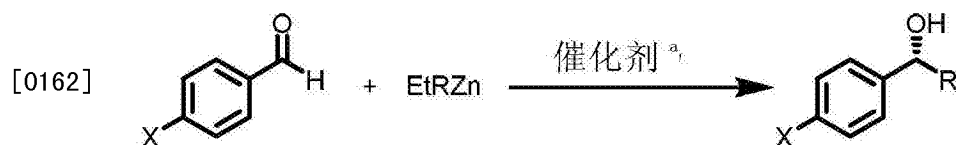
[0158] 一般而言,进行不对称加成反应从而使得本发明的催化剂化合物作为配位体,同有机锌化合物(IX)形成配位络合物,而后与羰基化合物(VIII)进行反应。盐(Is)、二硫化物(III)和二硫化物盐(XI)或(XI')均可用作本发明不对称加成反应中的催化剂。在不对称加成反应中,可使用与有机锌化合物(IX)为任何适合的摩尔比的催化剂。在一些情形中,可使用化学计量的催化剂。在另一些情况下,对于每1当量的所用的有机心化合物,可使用少于1当量的催化剂。相对其它反应的催化剂的最小量可取决于催化剂的结构、待反应的具体羰基化合物以及有机锌化合物、反应条件、以及允许反应完成的最大时间。本领域普通技术人员可容易地确定适宜的的催化剂负载量。手性醇产物(X)一般具有大于0的立体异构体过

量值。例如,手性醇可以至少约50%、或至少约60%、或至少约70%、或至少约80%、或至少约90%的立体异构体过量值。立体异构体过量(值)是指,加成反应所产生的醇基的带羰基的碳的手性。当羰基化合物(VIII)不具手性时,手性醇可以是两个对映异构体中的一个,且对映异构性过量值(e.e.)为立体异构体过量的测量值。当羰基化合物(VIII)已具手性时,手性醇产物为非对映异构体,且非对映异构性过量(d.e.)是立体异构体过量的适宜形式的测量值。

[0159] 例如,MITH(Ia)和MITH盐(Ib)催化来自二乙基锌的乙烷与苯甲醛进行不对称1,2-加成作用(表1)。MITH和MITH·HCl均显示出相对的催化活性并提供产物以相同的光学纯度(比较表1的条目1和3,以及表1的条目2和4)。鉴于氯平衡离子经显示能干扰在某些情况下使用胺基硫醇化合物作为配位体的不对称催化,催化盐形成时选择性的明显保留是未被预料的(参见例如Hof, R.P. Ph.D. Dissertation, 荷兰Groningen大学, 1995)。可通过使用碱的水溶液(例如碳酸钠或碳酸氢钠)处理,再生MITH和相关化合物,并分配入与水不混溶的试剂(例如正庚烷)中。例如,再生的MITH(Ia)提供具有与由游离碱MITH(无盐形成)及MITH盐提供的彼此相同的光学纯度的加成产物(分别为表1的条目5、3和4)。

[0160] 如上文所讨论,式(III)二硫化物或其盐(XI)和(XI')亦可用于在不对称C-C键形成反应中作为催化剂或化学计量试剂。除了制造其它工业上相关的化合物,这样的转化尤其可用于制造药物以及药物中间体。如二硫化物(IIIa)也是不对称催化剂。二硫化物(IIIa)催化来自二乙基锌的乙烷与苯甲醛进行不对称1,2-加成作用(表1条目6)。该催化剂提供具有与那些游离碱MITH及其盐酸盐所提供的光学纯度相当的产物(分别为表1的条目3和4)。新颖式(III)二硫化物亦使用适合的酸转化为盐(XI)和(XI')。适合的酸的例子包括羧酸(三氟乙酸等等)、有机磺酸类(甲磺酸、三氟甲磺酸、对苯甲磺酸等等)和无机酸/矿物酸(盐酸、氢溴酸、氢碘酸、磷酸、硫酸等等)。这些盐也可用于本发明的不对称反应中。

[0161] 表1. 醛的不对称有机锌加成



[0163]

条目	X	催化剂 ^a	R	EtRZn	温度	时间	产率	光学纯度 ^c
1	H	MITH	Et ^b	1.5 eq.	rt.	4 h	82%	93.6% e. e.
2	H	MITH·HCl	Et	1.6 eq.	rt.	4 h	89%	92.3% e. e.
3	H	MITH	Et	1.5 eq.	0°C	17 h	87%	96.2% e. e.
4	H	MITH·HCl	Et	1.6 eq.	0°C	17 h	80%	96.3% e. e.
5	H	MITH ^d	Et	1.5 eq.	0°C	16 h	85%	96.3% e. e.
6	H	5 mol % (IIIa)	Et	1.6 eq.	0°C	17 h	81%	95.2% e. e.
7	Me	(IIIa)	Ph ^e	Et ₂ Zn (2.0 eq.) PhEtZn (2.0 eq.)	0°C	24 h	74%	95.9% e. e.

[0164] ^a除非另有说明,否则使用10mol%的催化剂。^b Et₂Zn用作己烷中的1.0M溶液。^c e. e. 值经正相手性HPLC测定。^d 催化剂经MITH·HCl原位制得:在正庚烷和1M Na₂CO₃水溶液(10mL)中萃取MITH·HCl,从而再生成MITH游离碱。用10%NaCl溶液(5mL)洗涤有机溶液,与正庚烷(10mL)浓缩并共蒸发一次,得到直接用于催化反应的无色油状物。^e 混合的锌试剂根

据文献中的方法进行制备(J.Org.Chem.2006,71,833-835);详见实施例10。

[0165] 实施例

[0166] 上述说明书部分以及下述实施例中所用的符号、惯用语和缩写与现行的科学文献(例如Journal of the American Chemical Society以及The ACS Style Guide: effective communication of scientific information第三版;Coghill,A.M.和Garson,L.R.编;美国华盛顿州,牛津大学出版社,New York Oxford,2006)中所用的保持一致。

[0167] t-Bu-叔丁基

[0168] Me-甲基

[0169] Et-乙基

[0170] Pr-丙基

[0171] Ph-苯基(C₆H₅)

[0172] g-克

[0173] mg-毫克

[0174] mL-毫升

[0175] M-摩尔浓度

[0176] N-当量浓度

[0177] MHz-兆赫

[0178] mol-摩尔

[0179] mmol-毫摩尔

[0180] min-分钟

[0181] h-小时

[0182] TLC-薄层层析法

[0183] IPA-异丙醇

[0184] DCM-二氯甲烷

[0185] DMAC-N,N-二甲基乙酰胺

[0186] THF-四氢呋喃

[0187] 盐水-饱和氯化钠水溶液

[0188] AcOH-乙酸

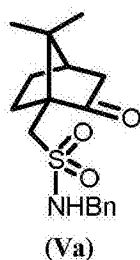
[0189] HPLC-高效液相色谱法

[0190] 提供以下实施例用于进一步阐释、而非限定本发明。

[0191] 实施例1-式(IIIa)二硫化物的合成

[0192] (1S,4R)-N-苄基-10-樟脑磺酰胺(Va)。

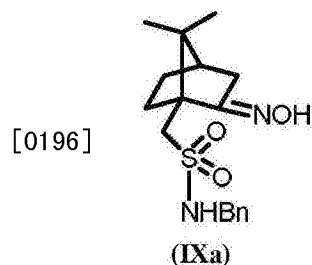
[0193]



[0194] 将在二氯甲烷(DCM,160mL)中的樟脑磺酰氯(80.1g,0.32mol)溶液滴加至苄胺

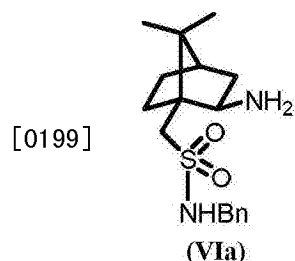
(87.5mL, 0.80mol)在DCM(240mL)中的溶液。在 $<20^{\circ}\text{C}$ 进行添加,随后在环境温度下搅拌该混合物。反应完成后(经HPLC分析判断),所述的混合物用DCM(240mL)和3N HCl水溶液(640mL)进行稀释。搅拌0.5h后,溶液分层后用1M Na_2CO_3 水溶液(400mL)和盐水(400mL)洗涤有机层。蒸发DCM以产出橙色油状物质。无需进一步纯化即可使用该油。氢和碳NMR光谱与已报道的数据(Tetrahedron:Asymmetry1997,8,2479-2496)相同。

[0195] (1S,4R)-N-苄基-2-肟基-7,7-二甲基双环[2.2.1]庚-1-基甲磺酰胺(IXa)。



[0197] 对(1S,4R)-N-苄基-10-樟脑磺酰胺(Va)在乙醇(320mL)中的溶液添加醋酸钠(39.4g, 480mmol)和 $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (33.4g, 481mmol)。反应混合物在温和回流下加热,直至反应完成(其用TLC进行判断)。过滤该热溶液并用乙醇(80mL)洗涤所得固体。滤液冷却至环境温度后,滴加水(800mL)至合并的滤液。在环境温度下搅拌1h后,过滤产物混合物,并用乙醇/水混合物(1:2, 240mL)洗涤滤饼,真空干燥得到白色粉末(105.9g, 315mmol, 两步骤得率98%、 $>99.9\%$ HPLC纯度)。质子和碳NMR光谱与已报道的数据(Tetrahedron:Asymmetry2000,11,1629-1644)相同。

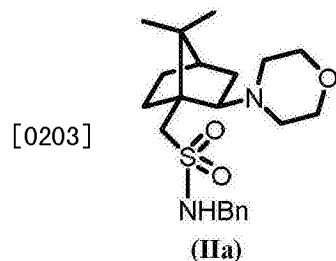
[0198] (1S,2R,4R)-N-苄基-2-胺基-7,7-二甲基双环[2.2.1]庚-1-基甲磺酰胺(VIa)。



[0200] 在 -20 至 -10°C 下,将(1S,4R)-N-苄基-2-肟基-7,7-二甲基双环[2.2.1]庚-1-基甲磺酰胺(IXa)(45.0g, 134mmol)在乙醇(360mL)中的溶液滴加至醋酸钠(94.5g, 1150mmol)与 TiCl_3 (460mmol)溶于10.5%wt HCl水溶液(320mL)中的溶液。在 0°C 以下进行该滴加,而后将反应混合物在 0°C 下搅拌1h,而后按份数添加纯 $t\text{-BuNH}_2 \cdot \text{BH}_3$ (29.1g, 335mmol)。混合物在 0 – 10°C 下搅拌30分钟,而后在环境温度下进行搅拌。在反应完成后,将溶液以乙酸乙酯(675mL)稀释并用水萃取(450mL)。溶液分层后,将有机物层用以下物质进行洗涤:饱和 NH_4Cl 水溶液(675mL)、1M Na_2CO_3 水溶液(900mL)、及最终用10%NaCl溶液(450mL)。该有机溶液经浓缩,得到粗胺产物(1S,2R,4R)-N-苄基-2-胺基-7,7-二甲基双环[2.2.1]庚-1-基甲磺酰胺(VIa),呈淡黄色粉末。粗产物在 70 – 75°C 下溶解于乙醇(180mL)中,并经热过滤。滤饼用热乙醇(45mL)洗涤,滤液缓慢冷却,使得重结晶发生在约 50°C 左右。在 0°C 搅拌约1h之后,过滤白色悬浮液,并用冷乙醇(45mL)进行洗涤,得到纯(1S,2R,4R)-N-苄基-2-胺基-7,7-二甲基双环[2.2.1]庚-1-基甲磺酰胺(VIa),呈白色粉末(23.5g; 54%; 经HPLC测定纯度 $>99.9\%$)。

[0201] ^1H NMR δ (400MHz, CDCl_3) 7.39–7.31(m, 5H), 5.05(br, 1H), 4.37(d, $J=14.2\text{Hz}$, 1H), 4.32(d, $J=14.2\text{Hz}$, 1H), 3.49(d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 3.27(dd, $J=8.8, 5.2\text{Hz}$, 1H), 2.76(d, $J=14.0\text{Hz}$, 1H), 1.82–1.70(m, 4H), 1.55–1.46(m, 4H), 1.19–1.15(m, 1H), 0.98(s, 3H), 0.76(s, 3H)。[$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{SNa}^+$]的ESI MS理论值=345.1607, 实际值为345.1611。

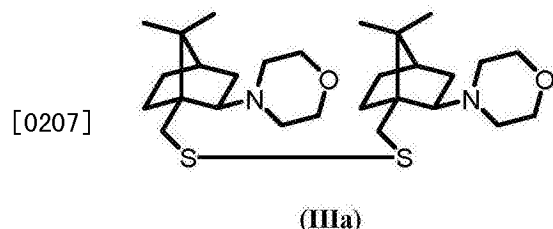
[0202] (1S, 2R, 4R)-N-苄基-2-吗啉基-7,7-二甲基双环[2.2.1]庚-1-基甲磺酰胺(IIa)。



[0204] 将双(2-溴乙基)醚(18.3mL, 146mmol)添加至(1S, 2R, 4R)-N-苄基-2-胺基-7,7-二甲基双环[2.2.1]庚-1-基甲磺酰胺(VIa)(23.5g, 72.9mmol)与N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)(55.8mL, 320mmol)的N,N-二甲基乙酰胺(DMAC)(470mL)溶液。将溶液在120℃下加热直至胺(1S, 2R, 4R)-N-苄基-2-胺基-7,7-二甲基双环[2.2.1]庚-1-基甲磺酰胺(VIa)经HPLC分析为<2%。混合物冷却至环境温度,用甲苯(470mL)稀释,用水(470mL)萃取。分离层之后,将甲苯层用10%NaCl溶液洗涤两次(每次230mL),浓缩以得到粗产物,呈褐色固体。通过从75℃缓慢冷却至60℃,在60℃下搅拌1h并冷却至环境温度,之后加入正庚烷(70mL)并搅拌1h,自甲苯(23mL)和正庚烷(47mL)混合物中对磺酰胺(1S, 2R, 4R)-N-苄基-2-吗啉基-7,7-二甲基双环[2.2.1]庚-1-基甲磺酰胺(IIa)进行结晶。将悬浮液过滤,用甲苯和正庚烷混合物(1:5, 47mL)洗涤该粉末,得到(1S, 2R, 4R)-N-苄基-2-吗啉基-7,7-二甲基双环[2.2.1]庚-1-基甲磺酰胺(IIa),呈橙色至淡褐色粉末(22.2g; 78%; 纯度98.9%经HPLC所测)。

[0205] ^1H NMR δ (400MHz, CDCl_3) 7.41–7.31(m, 5H), 4.99(t, $J=6.2\text{Hz}$, 1H), 4.36(dd, $J=13.8, 6.2\text{Hz}$, 1H), 4.30(dd, $J=13.8, 5.8\text{Hz}$, 1H), 3.78(d, $J=14.8\text{Hz}$, 1H), 3.65(ddd, $J=11.2, 6.4, 2.8\text{Hz}$, 2H), 3.58(ddd, $J=11.2, 6.0, 3.2\text{Hz}$, 2H), 2.88(d, $J=14.8\text{Hz}$, 1H), 2.71–2.57(m, 5H), 2.15(ddd, $J=12.3, 12.3, 4.9\text{Hz}$, 1H), 1.98–1.91(m, 1H), 1.83–1.74(m, 1H), 1.71(dd, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 1.56(ddd, $J=12.8, 9.5, 3.5\text{Hz}$, 1H), 1.46(dd, $J=13.0, 9.4\text{Hz}$, 1H), 1.20(ddd, $J=12.5, 9.3, 4.9\text{Hz}$, 1H), 0.87(s, 3H), 0.78(s, 3H)。[$\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3\text{SNa}^+$]的ESI MS理论值=415.2026, 实际值为415.2028。

[0206] (1S, 2R, 4R)-1,2-双((7,7-二甲基-2-吗啉基双环[2.2.1]庚-1-基)甲基)二硫烷(IIIa)。



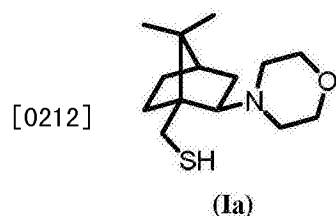
[0208] 对(1S, 2R, 4R)-N-苄基-2-吗啉基-7,7-二甲基双环[2.2.1]庚-1-基甲磺酰胺(IIa)(10.07g, 25.7mmol)在甲苯(70mL)中的溶液,添加二氢双(2-甲氧基乙氧基)铝酸钠(73mL, 70%wt. in toluene, 256mmol),加热所得溶液至回流。反应完成后(其经HPLC判断),

混合物冷却至0℃,依次加入THF(140mL)、水(10mL)、硅藻土、15%NaOH水溶液(10mL)、水(26mL)和Na₂SO₄。在环境温度下搅拌悬浮液约1h。混合物经硅藻土过滤,滤饼用THF洗涤2次(每次140mL)。浓缩滤液,残余物用乙酸乙酯(200mL)稀释,并用以下物质洗涤:10%NaCl溶液(100mL×3),以及盐水(50mL);浓缩并得到粗二硫化物,呈淡褐色半固体,其可直接用于下一步中。

[0209] ¹H NMRδ(400MHz,CDCl₃)3.76(ddd,J=11.0,6.6,2.6Hz,4H),3.63(ddd,J=11.0,6.6,3.0Hz,4H),3.25(d,J=12.0Hz,2H),2.80(d,J=11.6Hz,2H),2.73-2.69(m,4H),2.58-2.54(m,4H),2.32(dd,J=9.2,6.0Hz,2H),1.94-1.90(m,2H),1.72-1.64(m,4H),1.36(dd,J=12.8,9.2Hz,2H),1.25-1.16(m,4H),1.09-1.05(m,2H),0.874(s,6H),0.866(s,6H)。针对[C₂₈H₄₈N₂O₂S₂Na⁺]₂的ESI MS理论值=531.3049,实际值为531.3058。MS/MS(m/e):254.2,509.5。

[0210] 实施例2-MITH·HCl(Ib)的合成

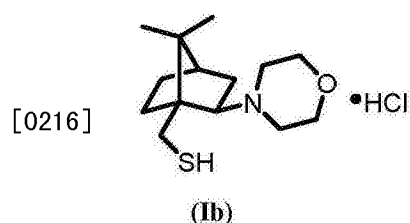
[0211] (1S,2R,4R)-(7,7-二甲基-2-吗啉基双环[2.2.1]庚-1-基)甲硫醇,(-)-2-外-吗啉基异冰片-10-硫醇(MITH;(Ia))。



[0213] 对粗二硫化物(1S,2R,4R)-1,2-双((7,7-二甲基-2-吗啉基双环[2.2.1]庚-1-基)甲基)二硫烷(IIa)在醋酸(20mL)和THF(40mL)中的溶液添加锌粉尘(8.4g,128mmol)。混合物在60℃下加热直至反应完成(其经HPLC判断)。混合物而后冷却至环境温度并用乙酸乙酯(60mL)进行洗涤。用20%Na₂CO₃溶液(50mL)上调悬浮液的pH值至约6-7,加入硅藻土,混合物通过其它的硅藻土进行过滤。滤饼用乙酸乙酯(100mL)进行洗涤。滤液与水(100mL)混合,有机物层用以下物质进行洗涤:10%Na₂CO₃水溶液(100mL)、10%NaCl溶液(100mL)和盐水(50mL)。浓缩有机物层,获得粗提(1S,2R,4R)-(7,7-二甲基-2-吗啉基双环[2.2.1]庚-1-基)甲硫醇,(-)-2-外-吗啉基异冰片-10-硫醇(MITH;(Ia)),呈黄色油状,在下一步中直接使用。质子NMR谱图与已报道的数据(J.Org.Chem.2006,71,833-835)相同。

[0214] ¹H NMRδ(400MHz,CDCl₃)3.73(ddd,J=11.1,6.3,3.1Hz,2H),3.65(ddd,J=11.2,6.0,3.2Hz,2H),2.88(dd,J=13.4,7.8Hz,1H),2.68-2.57(m,5H),2.46(dd,J=9.2,6.0Hz,1H),1.97-1.90(m,1H),1.76-1.67(m,2H),1.61-1.53(m,2H),1.44-1.32(m,2H),1.14-1.07(m,1H),0.92(s,3H),0.88(s,3H)。

[0215] (1S,2R,4R)-(7,7-二甲基-2-吗啉基双环[2.2.1]庚-1-基)甲硫醇盐酸盐(MITH·HCl;(Ib))。



[0217] 对粗提(1S,2R,4R)-(7,7-二甲基-2-吗啉基双环[2.2.1]庚-1-基)甲硫醇,(-)-2-外-吗啉基异冰片-10-硫醇(MITH;(Ia))在乙酸乙酯(50mL)中的溶液,经1cm硅胶垫过滤,将该硅胶垫用乙酸乙酯(100mL)洗涤2次。滤液经浓缩,所得的油(4.34g,24.0%HPLC纯度)经异丙醇(IPA)(13mL)和正庚烷(22mL)稀释。将溶于IPA(22mL,73mmol)的HCl溶液滴加至该溶液,所得的悬浮液加热至69-71℃进行溶解。将该溶液温和地冷却至35℃,接着保持在该温度下1h,之后添加正庚烷(13mL,3vol.)。悬浮液然后冷却至环境温度,并搅拌约1小时。过滤混合物,滤饼用IPA和正庚烷(1:2,13mL)混合物进行洗涤,提供(1S,2R,4R)-(7,7-二甲基-2-吗啉基双环[2.2.1]庚-1-基)甲硫醇盐酸盐(Ib),呈白色粉末(1.65g;22%;纯度95.5%经HPLC所测)。

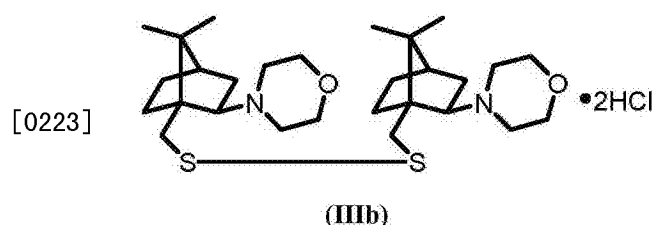
[0218] ^1H NMR δ (400MHz, DMSO- d_6) 9.80(s, 1H, br), 4.28-4.12(m, 2H), 3.91-3.81(m, 3H), 3.54-3.49(m, 2H), 3.37-3.28(m, 2H), 3.15-3.06(m, 1H), 2.84-2.77(m, 2H), 2.25-2.22(m, 1H), 1.80-1.65(m, 4H), 1.40-1.35(m, 1H), 1.17-1.09(m, 1H), 0.98(s, 3H), 0.89(s, 3H)。

[0219] 实施例3-MITH(Ia)的合成

[0220] (1S,2R,4R)-(7,7-二甲基-2-吗啉基双环[2.2.1]庚-1-基)甲硫醇,(-)-2-外-吗啉基异冰片-10-硫醇(MITH;(Ia))。如实施例2(自5.04g,12.8mmol的(1S,2R,4R)-N-苄基-2-吗啉基-7,7-二甲基双环[2.2.1]庚-1-基甲磺酰胺(IIa))制备(1S,2R,4R)-(7,7-二甲基-2-吗啉基双环[2.2.1]庚-1-基)甲硫醇,(-)-2-外-吗啉基异冰片-10-硫醇(MITH;(Ia)),并使用乙酸乙酯/正庚烷(1:20)作为洗脱剂、通过硅胶柱层析法进行纯化,得到无色油状物(2.32g;两步产率71%)。(1S,2R,4R)-(7,7-二甲基-2-吗啉基双环[2.2.1]庚-1-基)甲硫醇,(-)-2-外-吗啉基异冰片-10-硫醇(MITH)经NMR检测,为基本纯。

[0221] 实施例4-(IIIb)的合成

[0222] (1S,2R,4R)-1,2-双((7,7-二甲基-2-吗啉基双环[2.2.1]庚-1-基)甲基)二硫烷盐酸盐(IIIb)。



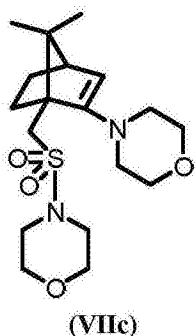
[0224] 对(1S,2R,4R)-1,2-双((7,7-二甲基-2-吗啉基双环[2.2.1]庚-1-基)甲基)二硫烷(IIIa)(111mg,0.22mmol)在IPA(1mL)和正庚烷(2mL)中的溶液,添加HCl在IPA中的溶液(1mL,4.9mmol)。所得混合物经真空浓缩,得到标题产物(1S,2R,4R)-1,2-双((7,7-二甲基-2-吗啉基双环[2.2.1]庚-1-基)甲基)二硫烷盐酸盐(IIIb),呈白色粉末。

[0225] ^1H NMR δ (400MHz, CD_3OD) 4.50-4.45(m, 2H), 4.29-4.24(m, 1H), 4.05-3.96(m, 3H), 3.70-3.67(m, 1H), 3.59-3.55(m, 2H), 3.29-3.20(m, 2H), 2.40-2.36(m, 1H), 1.96-1.83(m, 4H), 1.49-1.44(m, 1H), 1.34-1.24(m, 1H), 1.08(s, 3H), 1.03(s, 3H)。

[0226] 实施例5-吗啉基-(1S,4R)-(7,7-二甲基-2-吗啉基双环-[2.2.1]庚-1-基)甲磺酰胺(IIc)的合成

[0227] 吗啉基-(1S,4R)-(7,7-二甲基-2-吗啉基双环[2.2.1]庚-2-烯-1-基)甲磺酰胺(VIIc)。

[0228]

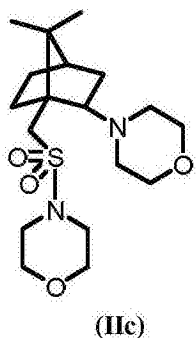


[0229] 向反应容器中加入吗啉基-(1S,4R)-10-樟脑磺酰胺(10.0g,33.2mmol)、甲苯(130mL)和吗啉(28.6mL,332mmol)。加热混合物至60℃,并在10分钟的区间内滴加TiCl₄(7.3mL,66.6mmol)在甲苯(70mL)中的溶液。混合物然后在温和的回流下搅拌22h,而后冷却至环境温度。悬浮液经硅藻土过滤,滤饼用甲苯洗涤2次(每次100mL),提供纯的烯胺吗啉基-(1S,4R)-(7,7-二甲基-2-吗啉基双环[2.2.1]庚-2-烯-1-基)甲磺酰胺(VIIc)作为在甲苯中的溶液。该烯胺可直接用于下一步还原步骤中。

[0230] ¹H NMRδ(400MHz,CDCl₃),5.12(d,J=3.6Hz,1H),3.83(dd,J=4.6,4.6Hz,4H),3.76(dd,J=4.8,4.8Hz,4H),3.52(d,J=15.2Hz,1H),3.36-3.26(m,4H),3.08-3.02(m,2H),2.75(d,J=14.8Hz,1H),2.52-2.47(m,3H),2.28(dd,J=3.6,3.6Hz,1H),2.01-1.94(m,1H),1.53(ddd,J=12.3,9.1,3.5Hz,1H),1.23-1.17(m,1H),0.923(s,3H),0.861(s,3H)。

[0231] 吗啉基-(1S,4R)-(7,7-二甲基-2-吗啉基双环[2.2.1]庚-1-基)甲磺酰胺(IIc)。

[0232]



[0233] 在0-10℃下,将甲酸(5.2g,113mmol)在DCM(50mL)中的溶液缓慢滴加至烯胺吗啉基-(1S,4R)-(7,7-二甲基-2-吗啉基双环[2.2.1]庚-2-烯-1-基)甲磺酰胺(VIIc)(32g,86.4mmol)在DCM(160mL)中的溶液。反应混合物在环境温度搅拌4h,并通过添加0.4N HCl水溶液(250mL)中止反应。分层后,用30%NaOH水溶液调节含水层的pH值至pH8-9。溶液用DCM(300mL)进行萃取,收集DCM溶液,以无水MgSO₄干燥,经浓缩得到粗产物吗啉基-(1S,4R)-(7,7-二甲基-2-吗啉基双环[2.2.1]庚-1-基)甲磺酰胺(IIc),呈固体(20.4g,63%;95.7%纯度,经GC所测)。

[0234] 实施例6-经(1S,2R,4R)-(7,7-二甲基-2-吗啉基双环[2.2.1]庚-1-基)甲硫醇盐酸盐(MITH·HCl;(Ib))催化的代表性二乙基锌加成反应

[0235] 在环境温度下搅拌(1S,2R,4R)-(7,7-二甲基-2-吗啉基双环[2.2.1]庚-1-基)甲硫醇盐酸盐(MITH·HCl;(Ib))(58mg,0.20mmol)和二乙基锌溶液(3.2mmol,1.0M溶液己烷)的混合物30分钟,在0℃一次性添加纯苯甲醛(200μL,2.0mmol)。反应完成时(其由TLC分析

来判断),饱和NH₄Cl水溶液(3mL)缓慢添加至反应产物混合物,而后添加乙酸乙酯(20mL)。混合物用1N HCl水溶液(每次20mL)和盐水(5mL)洗涤2次,以固体Na₂SO₄干燥,经浓缩得到无色油状物,用硅胶柱层析法进行纯化(1:10乙酸乙酯/正庚烷),得到(R)-1-苯基-丙醇,其呈无色油状物(217mg;80%;96.3%e.e.)。通过正相HPLC,使用Chiralcel OD-H手性柱(以等强度IPA/己烷=2:98、1.0mL/分钟流速洗脱,于254nm下检测)测定光学纯度。

[0236] 实施例7-经制备自(1S,2R,4R)-(7,7-二甲基-2-吗啉基双环[2.2.1]庚-1-基)甲硫醇盐酸盐(MITH·HCl;(Ib))的(1S,2R,4R)-(7,7-二甲基-2-吗啉基双环[2.2.1]庚-1-基)甲硫醇,(-)-2-外-吗啉基异冰片-10-硫醇(MITH;(Ia))进行催化的代表性二乙基锌加成反应

[0237] 将(1S,2R,4R)-(7,7-二甲基-2-吗啉基双环[2.2.1]庚-1-基)甲硫醇盐酸盐(MITH·HCl;(Ib))(58mg,0.20mmol)在正庚烷(10mL)中的溶液,用1M Na₂CO₃(10mL)进行萃取。分层之后,正庚烷层用10%NaCl溶液(5mL)进行洗涤,并进行浓缩。将残余油体与正庚烷(10mL)进行共蒸发,得到MITH游离碱,呈无色油状。在环境温度下,向该油添加二乙基锌(3.0mmol,1.0M溶于己烷),混合物搅拌10分钟。在0℃下,一次性添加纯苯甲醛(200μL,2.0mmol)。以TLC判断苯甲醛完全消耗后,将饱和NH₄Cl水溶液(3mL)缓慢添加至反应产物混合物中,之后添加乙酸乙酯(20mL)。混合物用1N HCl水溶液(每次20mL)和盐水(5mL)洗涤2次,以固体Na₂SO₄干燥,经浓缩得到无色油状物,用硅胶柱层析法进行纯化(1:10乙酸乙酯/正庚烷),得到(R)-1-苯基-丙醇,呈无色油状物(232mg;85%;96.3%e.e.)。

[0238] 实施例8-经(1S,2R,4R)-1,2-双((7,7-二甲基-2-吗啉基双环[2.2.1]庚-1-基)甲基)二硫烷(IIIa)催化的代表性二乙基锌加成反应

[0239] 在环境温度下搅拌(1S,2R,4R)-1,2-双((7,7-二甲基-2-吗啉基双环[2.2.1]庚-1-基)甲基)二硫烷(IIIa)(51mg,0.10mmol)和二乙基锌(3.2mmol,1.0M溶于己烷)的混合物30分钟后,以一份添加纯苯甲醛(200μL,2.0mmol)。用TLC判断完全消耗苯甲醛,将饱和NH₄Cl水溶液(3mL)缓慢添加至反应产物混合物,而后添加乙酸乙酯(20mL)。混合物用1N HCl水溶液(每次20mL)和盐水(5mL)洗涤2次,以固体Na₂SO₄干燥,经浓缩得到无色油状物,用硅胶柱层析法进行纯化(1:10乙酸乙酯/正庚烷),得到(R)-1-苯基-丙醇,呈无色油状物(221mg;81%;95.2%e.e.)。

[0240] 实施例9-经(1S,2R,4R)-1,2-双((7,7-二甲基-2-吗啉基双环[2.2.1]庚-1-基)甲基)二硫烷(IIIa)催化的代表性炔丙基锌加成反应

[0241] 向(1S,2R,4R)-1,2-双((7,7-二甲基-2-吗啉基双环[2.2.1]庚-1-基)甲基)二硫烷(IIIa)(51mg,0.10mmol)和THF(0.66mL)的溶液,添加二甲基锌(3.3mL,4.0mmol,1.2M溶于甲苯)以及苯基乙炔(0.44mL,4.0mmol)。在环境温度下搅拌2h,将溶液冷却至0℃。将纯苯甲醛(0.10mL,1.0mmol)一次性添加,并在0℃搅拌反应2天。通过缓慢加入饱和NH₄Cl水溶液(3mL)中止反应,而后用DCM(20mL)和1N HCl水溶液(15mL)进行稀释。分层后,含水溶液用DCM(10mL)洗涤2次。合并DCM层,以固体Na₂SO₄干燥,经浓缩得到淡黄色油状物,用硅胶柱层析法进行纯化(1:5乙酸乙酯:正庚烷),得到(1S)-1,3-二苯基-丙-2-炔-1-醇,呈浅黄色油状物(80mg;38%;18.2%e.e.)。通过正相HPLC,使用Chiralcel OD-H手性柱(以等强度10:90IPA/己烷、1.0mL/分钟流速洗脱,于254nm检测),测定光学纯度。

[0242] 实施例10-经(1S,2R,4R)-1,2-双((7,7-二甲基-2-吗啉基双环[2.2.1]庚-1-基)

甲基)二硫烷(IIIa)催化的代表性苯基锌加成反应

[0243] 对苯基硼酸(0.24g, 2mmol)的甲苯(4.0mL)溶液, 添加二乙基锌(6.0mL, 6mmol 1.0M 溶于己烷)。混合物于60℃下加热过夜, 而后冷却至环境温度。混合的锌溶液通过注射器转移至另一个含(1S, 2R, 4R)-1, 2-双((7, 7-二甲基-2-吗啉基双环[2.2.1]庚-1-基)甲基)二硫烷(IIIa)(51mg, 0.1mmol)的瓶中。置于环境温度下10分钟后, 将混合物冷却至0℃, 滴加纯对甲苯甲醛(108μL, 1mmol)。在0℃下搅拌反应24h, 通过缓慢添加饱和NH₄Cl溶液(3mL)中止反应, 随后以DCM(25mL)和1N HCl水溶液(30mL)稀释。分层后, 含水溶液用DCM(20mL)洗涤2次。合并DCM层, 以Na₂SO₄干燥, 经浓缩得到黄色油状物, 用硅胶柱层析法进行纯化(1:6乙酸乙酯:正庚烷), 得到(R)-苯基-p-甲苯基-甲醇, 呈白色固体(0.147g; 74%产率; 95.9% e.e.)。通过正相HPLC、用Chiralcel OD-H手性柱(以等强度10:90IPA/己烷、1.0mL/分钟流速洗脱, 于254nm下检测)测定光学纯度。

[0244] 尽管出于清楚理解的目的, 上述发明已通过说明以及实施例的方式进行了详细说明, 本领域普通技术人员应理解, 可在所附的权利要求书范围之内进行一定的更改和改良。此外, 本文提供的各参考文献通过引用整体地纳入本文, 正如各参考文献个别地经引用而纳入一般。当本申请以及所提供的参考存在矛盾时, 应以本申请为主。

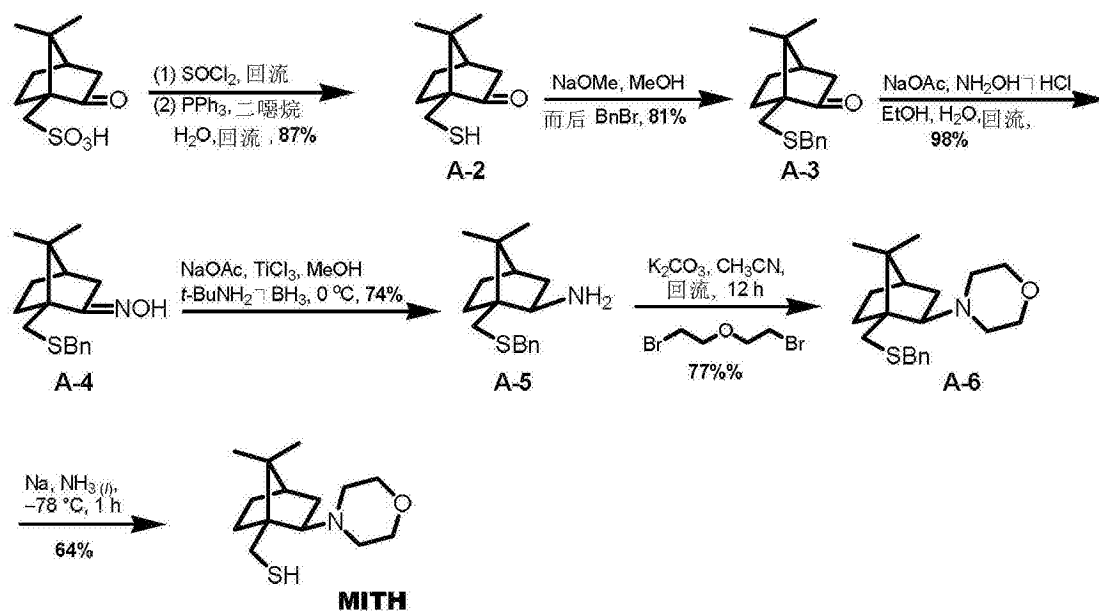


图1

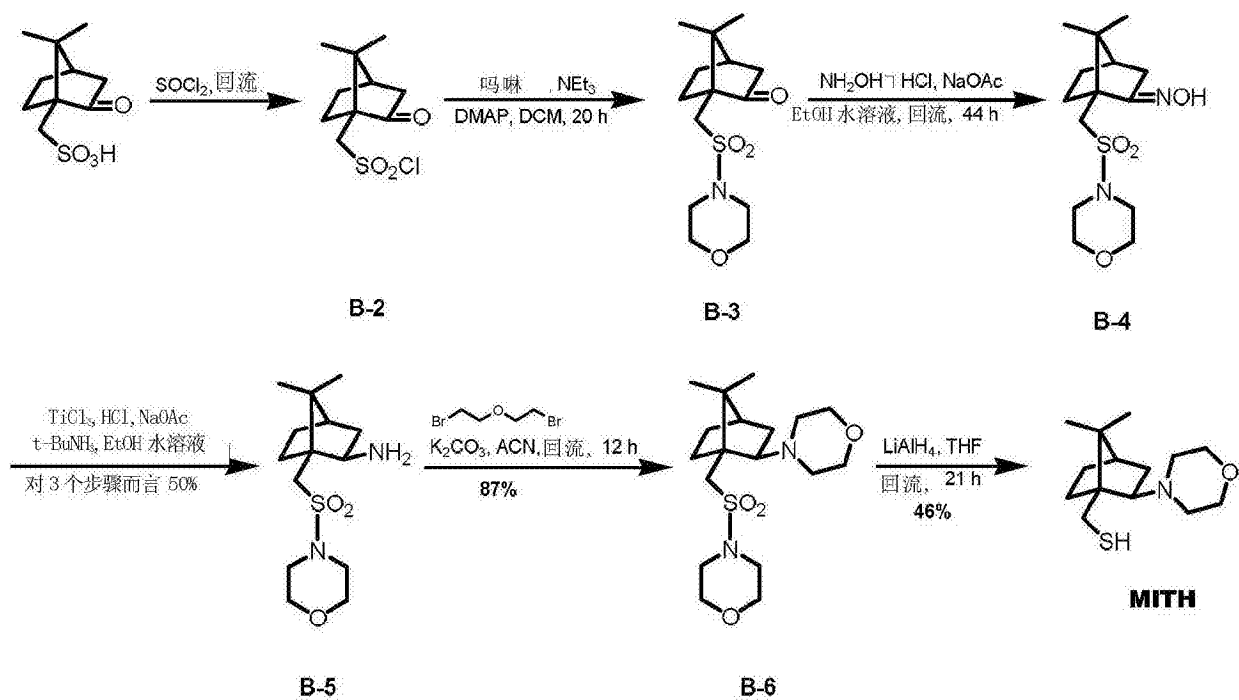


图2

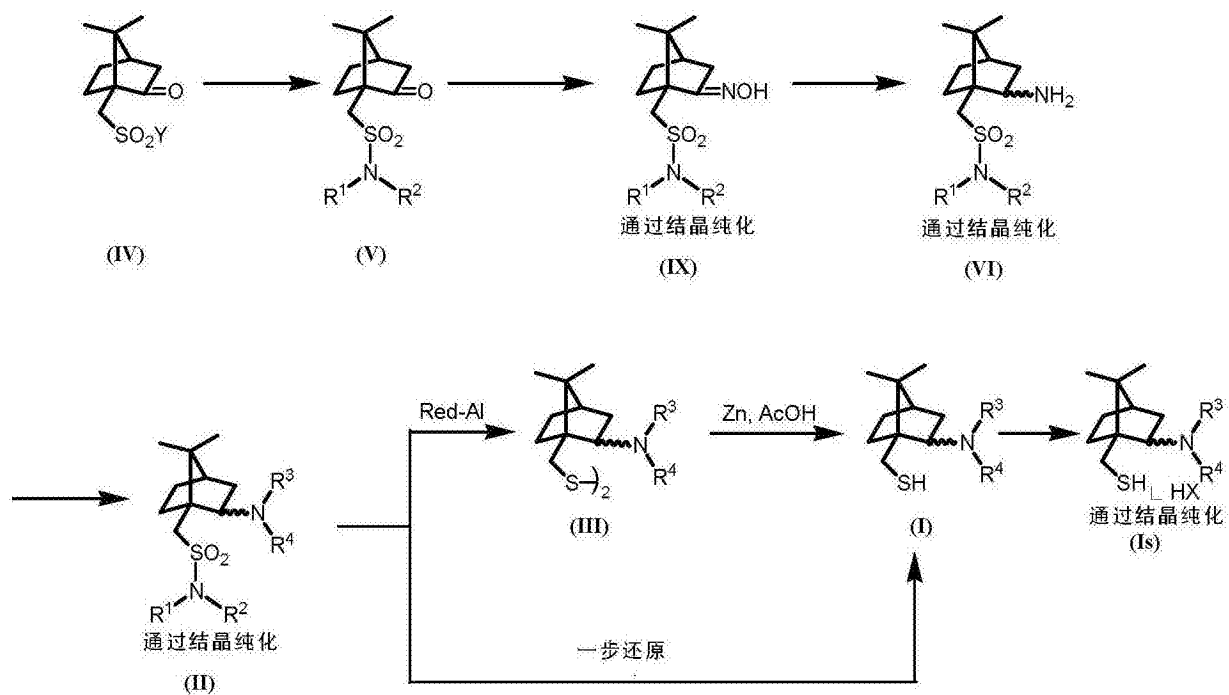


图3

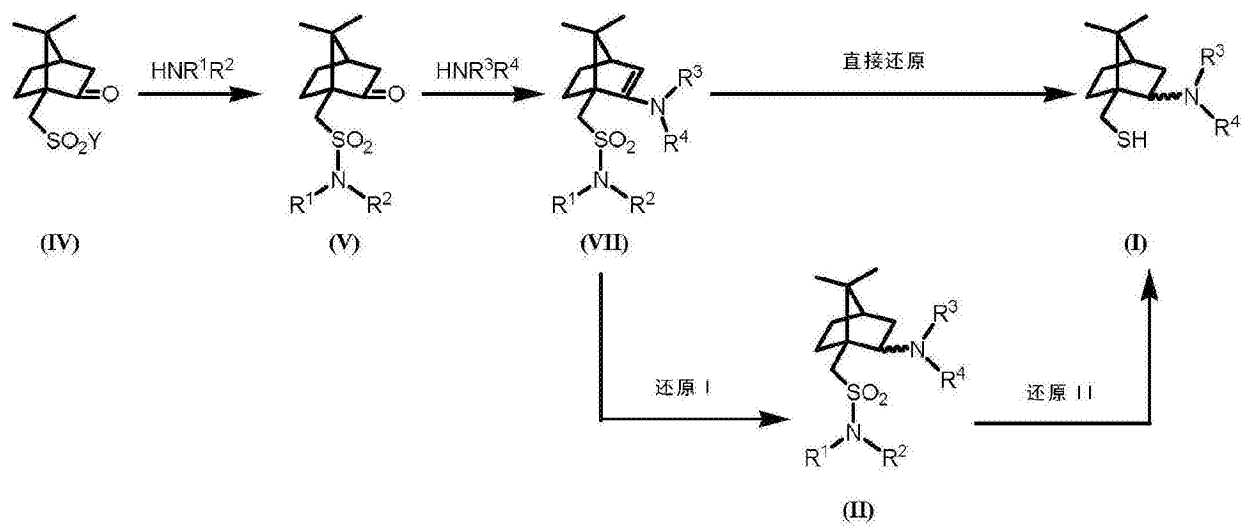


图4

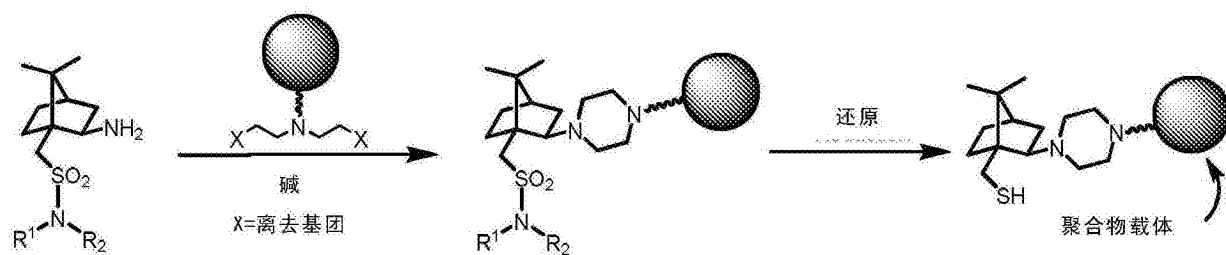


图5

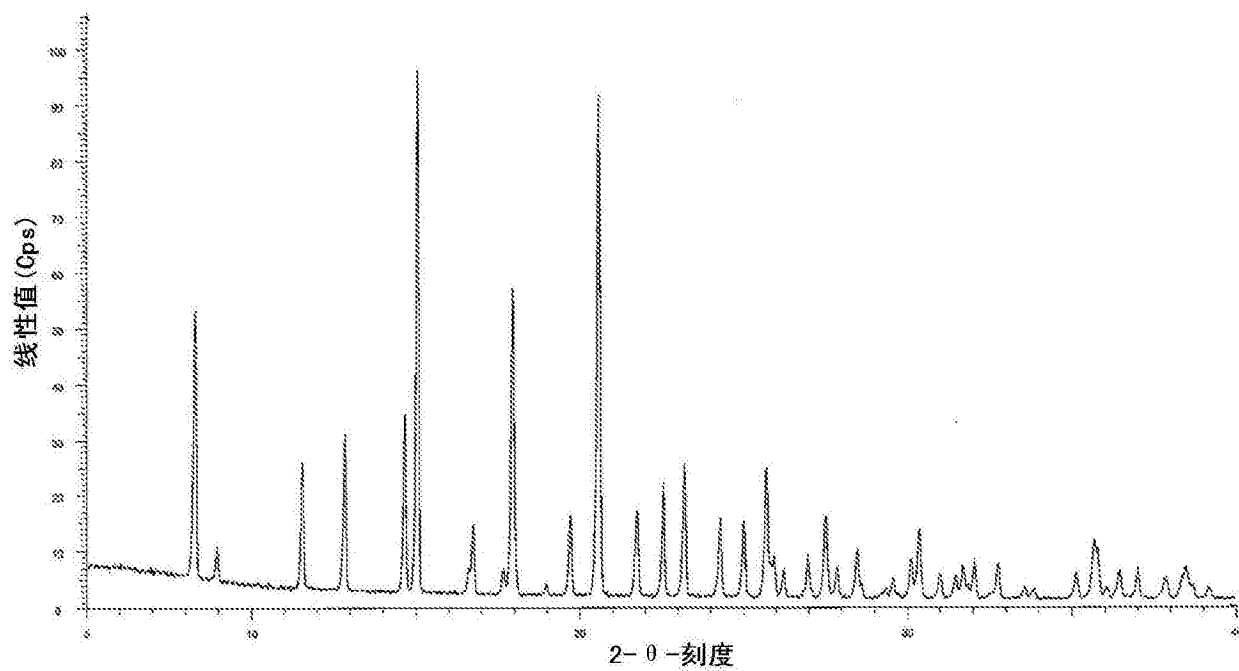


图6

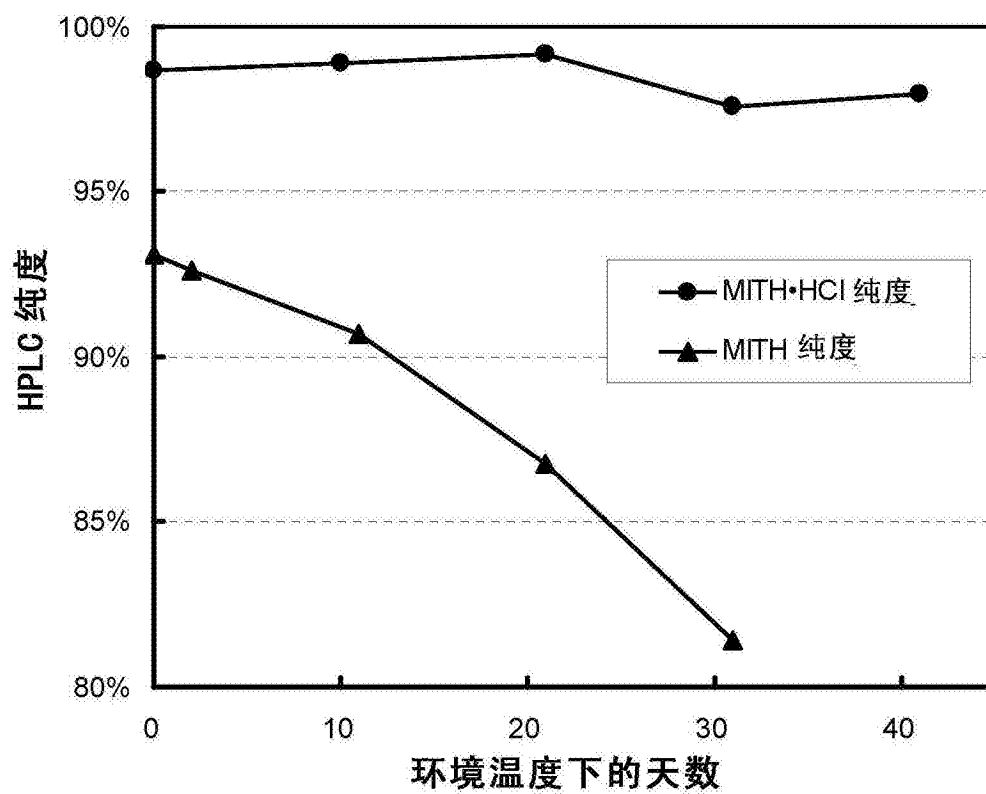


图7

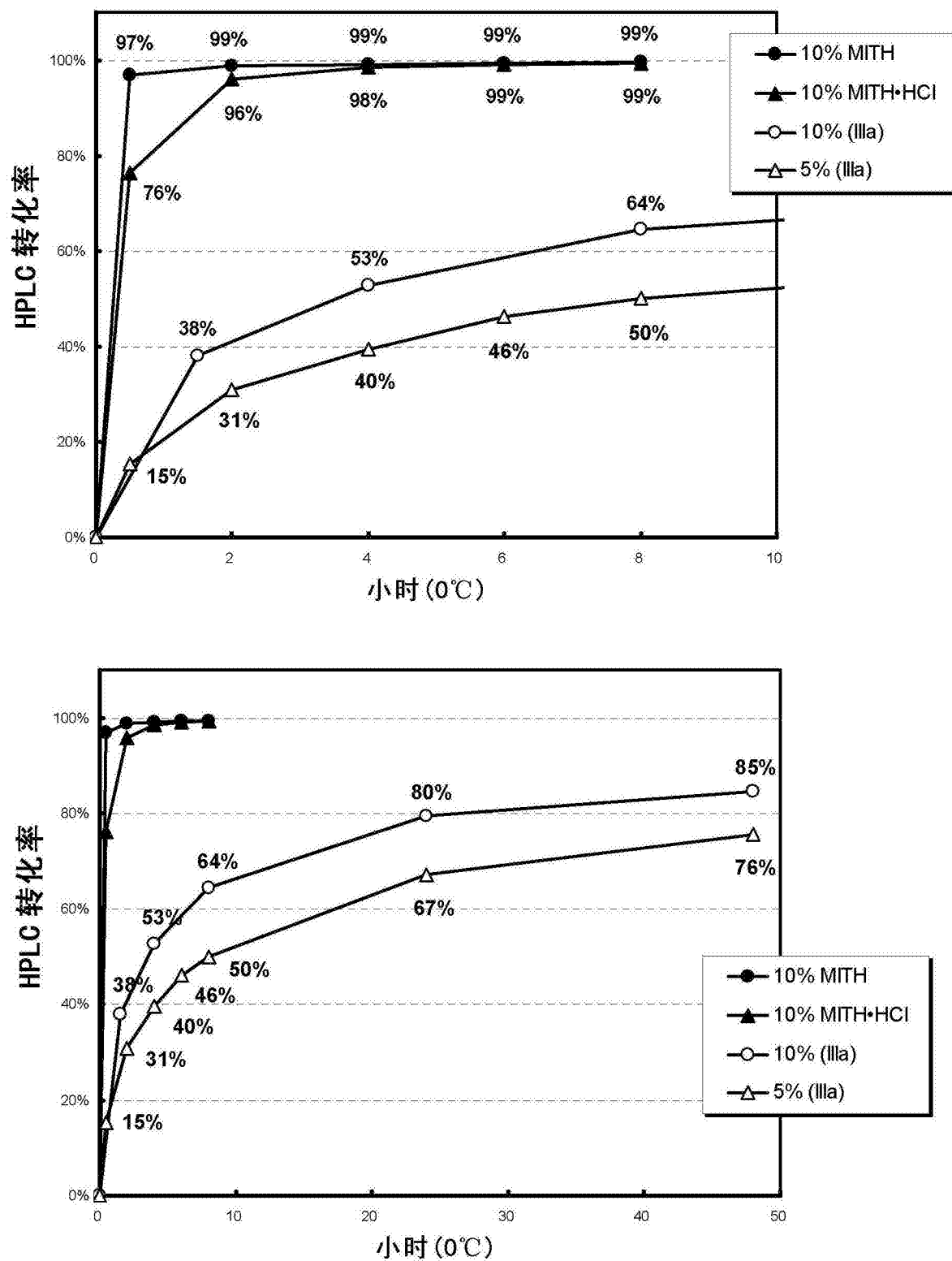


图8