

## (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  
2016 年 12 月 15 日 (15.12.2016)



(10) 国际公布号  
**WO 2016/197580 A1**

(51) 国际专利分类号:

C07C 227/10 (2006.01) C07C 229/28 (2006.01)  
C07C 229/36 (2006.01) C07C 333/24 (2006.01)  
C07C 229/18 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2015/098519

(22) 国际申请日: 2015 年 12 月 23 日 (23.12.2015)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201510324124.X 2015 年 6 月 12 日 (12.06.2015) CN

(71) 申请人: 华南理工大学 (SOUTH CHINA UNIVERSITY OF TECHNOLOGY) [CN/CN]; 中国广东省广州市天河区五山路 381 号, Guangdong 510640 (CN)。

(72) 发明人: 曾伟 (ZENG, Wei); 中国广东省广州天河区五山路 381 号, Guangdong 510640 (CN)。 肖新生 (XIAO, Xincheng); 中国广东省广州天河区五山路 381 号, Guangdong 510640 (CN)。 卢晓霞 (LU, Xiaoxia); 中国广东省广州天河区五山路 381 号, Guangdong 510640 (CN)。

(74) 代理人: 广州市华学知识产权代理有限公司 (GUANGZHOU HUAXUE INTELLECTUAL PROP-

ERTY AGENCY CO., LTD); 中国广东省广州天河区五山路 381 号物资大楼首层, Guangdong 510640 (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, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, 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, SA, 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, ST, 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: METHOD OF SYNTHESIZING  $\alpha$ -AMINO ACID DERIVATIVE WITH  $\alpha$ -ALKYL SIDE CHAIN SUBSTITUTION

(54) 发明名称:  $\alpha$ -烷基支链取代的  $\alpha$ -氨基酸衍生物的合成方法

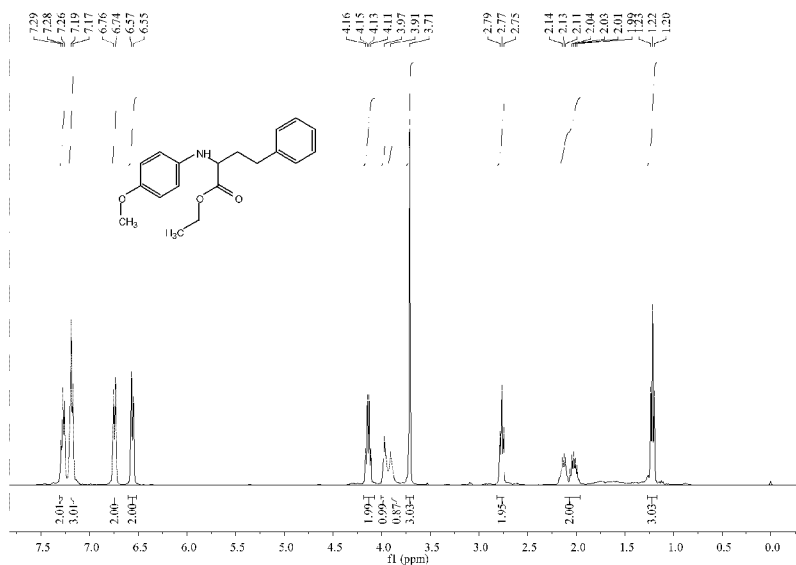


图1

(57) Abstract: The present invention discloses a method of synthesizing an  $\alpha$ -amino acid derivative with  $\alpha$ -alkyl side chain substitution. The method comprises: reacting an alkene with 9-bbn at 0-80°C for 0.5-12 h, and then adding an imine to react at 0-90°C for 12-48 h with the presence of a transition metal salt, a base and an organic solvent to generate an  $\alpha$ -amino acid derivative. In the present invention, an alkene is employed to *in-situ* generate an alkyl boron reagent, wherein the reaction condition is mild and the alkaline can be selected from a wide range. For the existing synthesis methods, a strict anhydrous and anaerobic condition is required, complex reaction operations are involved, and a low temperature is needed for the reaction to occur, thus causing a high cooling cost. On the contrary, the present invention does not require an anhydrous and anaerobic condition, and the reaction can occur at the room temperature or a slightly higher temperature.

(57) 摘要:

[见续页]

WO 2016/197580 A1



---

本发明公开了  $\alpha$ -烷基支链取代的  $\alpha$ -氨基酸衍生物的合成方法，该方法包括以下步骤：取烯烃与 9-bbn 在 0-80°C 下反应 0.5-12h，然后加入亚胺，在过渡金属盐、碱和有机溶剂存在的情况下，于 0-90°C 下反应 12-48h，生成  $\alpha$ -氨基酸衍生物。本发明中采用烯烃与 9-bbn 原位生成烷基硼试剂，反应条件温和，烯烃可选种类多。同时现有合成方法都需要严格无水无氧条件，反应操作复杂，反应需要在低温下进行，制冷成本高。而本发明不需无水无氧条件，同时反应可以在室温或稍高一些的温度下进行。

## $\alpha$ -烷基支链取代的 $\alpha$ -氨基酸衍生物的合成方法

### 技术领域

本发明属于有机合成领域，具体涉及  $\alpha$ -烷基支链取代的  $\alpha$ -氨基酸衍生物的合成方法。

### 背景技术

氨基酸不仅是蛋白质的基本构成单位，其衍生物还是很多天然产物和药物分子的重要结构单元。氨基酸及其衍生物在生物医药领域有着重要用途，氨基酸还是许多催化剂的合成前体，因此  $\alpha$ -氨基酸衍生物的合成方法一直得到广泛的重视。

目前报道的  $\alpha$ -氨基酸衍生物的合成方法主要有：一是通过还原试剂，在一定条件下对亚胺进行氢化作用得到目标产物。如：(1) 以  $H_2$  作为还原试剂；(2) 以 Hantzsch 酯作为还原试剂；(3) 以其他试剂作为还原剂。

二是通过有机金属试剂，在一定条件下对亚胺进行加成从而得到的目标产物。如：(1) 有机铝试剂；(2) 有机锌试剂；(3) 有机硼试剂。

上述试剂制备难度高，保存条件苛刻，可选种类少。

### 发明内容

为了克服现有技术的缺点与不足，本发明的目的在于提供一种简便、高效的  $\alpha$ -烷基支链取代的  $\alpha$ -氨基酸衍生物的合成方法，该方法所用到的原料廉价易得且无毒，整个操作过程简单易行。

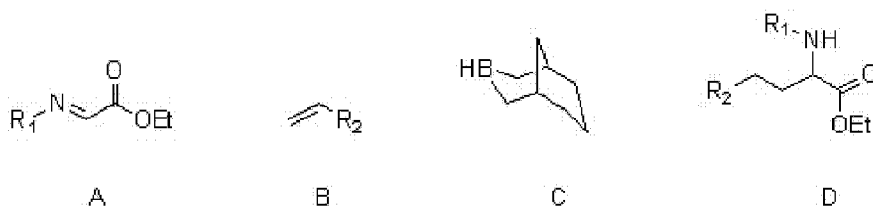
本发明的目的通过下述技术方案实现：

$\alpha$ -烷基支链取代的  $\alpha$ -氨基酸衍生物的合成方法，包括以下步骤：

(1) 取烯烃与 9-硼双环(3,3,1)-壬烷（简称 9-bbn）在 0-80℃（优选 60℃）下反应 0.5-12h，然后加入亚胺，在过渡金属盐、碱和有机溶剂存在的情况下，于 0-90℃（优选 70℃）下反应 12-48h，生成  $\alpha$ -氨基酸衍生物；

(2) 反应结束后, 采用柱层析将产物分离纯化; 所述柱层析的洗脱液为石油醚和乙酸乙酯的混合溶剂。

所述亚胺的结构如式 A 所示, 烯烃的结构如式 B 所示, 9-bbn 结构如式 C 所示,  $\alpha$ -氨基酸衍生物的结构如式 D 所示。



在式 A 和式 D 中,  $R_1$  为 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、Ph、4-COOEtC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> 或 1-萘基中的一种;

在式 B 和 D 中,  $R_2$  为正丁基、环己基、Ph、4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、4-<sup>t</sup>BuC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、1-萘基或 2-噻吩基中的一种;

所述亚胺式 A 已有文献报道(Borrione,E.; Prato,M.; Scorrano,G.; Stivanello,M. Synthesis and cycloaddition reaction of ethyl glyoxylate imines. Synthesis of substituted furo-[3,2-c]quinolines and 7H-indeno[2,1-c]quinolines[J]. J.Heterocycl.Chem. 1988,25,1831)。

所述烯烃与 9-bbn 的摩尔比为 1:1;

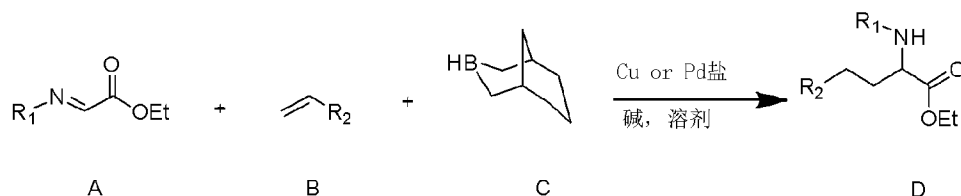
所述烯烃与亚胺的摩尔比为(1-3):1, 优选 1.5:1。

所述的过渡金属盐为二氯化钯、醋酸钯、三氟醋酸钯、二氯二乙腈钯、二氯二三苯基膦钯、醋酸铜、氯化铜、溴化铜、三氟甲磺酸铜、氯化亚铜、溴化亚铜、碘化亚铜、氰化亚铜或高氯酸铜中的一种, 优选氰化亚铜, 其产率较高。

所述的碱为 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、NaOMe、NaO<sup>t</sup>Bu、LiOMe、Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、NaOEt、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、LiO<sup>t</sup>Bu 或 KOEt 中的一种, 优选 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 其产率较高。

所述的有机溶剂为甲苯或 1,2-二氯乙烷。

上述过程中发生的化学反应如下式所示:



本发明相对于现有技术具有如下的优点及效果：

本发明的方法简便、高效，所用到的原料简单易得且无毒，本制备方法在反应过程中对水和空气都不敏感。另外整个操作过程简单易行，步骤简便，产物易纯化。

本发明中采用烯烃与 9-bbn 原位生成烷基硼试剂，反应条件温和，烯烃可选种类多。同时现有合成方法都需要严格无水无氧条件，反应操作复杂，反应需要在低温下进行，制冷成本高。而本发明不需无水无氧条件，同时反应可以在室温或稍高一些的温度下进行。

### 附图说明

- 图 1 是化合物 1 的氢谱图。
- 图 2 是化合物 1 的碳谱图。
- 图 3 是化合物 2 的氢谱图。
- 图 4 是化合物 2 的碳谱图。
- 图 5 是化合物 3 的氢谱图。
- 图 6 是化合物 3 的碳谱图。
- 图 7 是化合物 4 的氢谱图。
- 图 8 是化合物 4 的碳谱图。
- 图 9 是化合物 5 的氢谱图。
- 图 10 是化合物 5 的碳谱图。

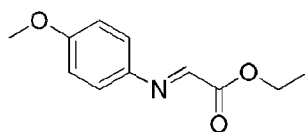
### 具体实施方式

下面结合实施例及附图对本发明作进一步详细的描述，但本发明的实施方式不限于此。

#### 实施例 1

α-氨基酸衍生物的合成方法，包括以下步骤：

(1) 在密封管中, 加入对甲氧基苯胺 (12.3mg, 0.1mmol), 乙醛酸乙酯 (10.2mg, 0.1mmol), 无水硫酸钠 (71mg, 0.5mmol), 二氯甲烷 (2mL), 混合液在室温下搅拌反应 0.5h。然后过滤除去硫酸钠用二氯甲烷洗涤滤渣, 旋干溶剂二氯甲烷, 得到 0.1mmol 亚胺。



(2) 在已抽真空充氮气的密封管中加苯乙烯 (15.1mg, 0.15mmol), 9-bbn (0.3mL, 0.15mmol, 9-bbn 为 0.5mol/L 的 THF 溶液), 无水甲苯 1mL, 混合液在 60℃ 搅拌反应 1h 后, 停止加热, 冷却到室温。然后依次加入碳酸铯 (5mg, 0.015mmol)、氰化亚铜 (0.9mg, 0.01mmol), 步骤 (1) 的亚胺, 密封后在 70℃ 下反应 24h。反应完毕后, 待反应体系冷却到室温后, 过滤, 旋干, 采用柱层析进一步分离纯化, 得到产品 23.5mg, 产率为: 75%。

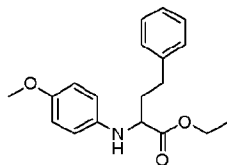
本实施例所得产品的结构表征数据如下:

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.18 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 6.75 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 6.56 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 4.14 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.97 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.77 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 2.06 (ddd,  $J = 27.9, 13.5, 6.9$  Hz, 2H), 1.22 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H). 氢谱图见图 1。

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.35, 152.83, 141.07, 128.58, 128.53, 126.18, 115.30, 114.92, 61.05, 57.38, 55.72, 34.81, 31.93, 14.31. 碳谱图见图 2。

High Resolution MS: 计算值  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 314.1751, 发现: 314.1749。

根据以上数据推断所得产品的结构如下所示:



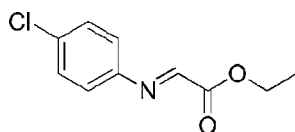
化合物 1

## 实施例 2

$\alpha$ -氨基酸衍生物的合成方法, 包括以下步骤:

(1) 在密封管中, 加入对氯苯胺 (12.7mg, 0.1mmol), 乙醛酸乙酯 (10.2mg,

0.1mmol), 无水硫酸钠 (71mg, 0.5mmol), 二氯甲烷 (2mL), 混合液在室温下搅拌反应 0.5h。然后过滤除去硫酸钠用二氯甲烷洗涤滤渣, 旋干溶剂二氯甲烷, 得到 0.1mmol 亚胺。



(2) 在已抽真空充氮气的密封管中加苯乙烯 (15.1mg, 0.15mmol), 9-bbn (0.3mL, 0.15mmol, 9-bbn 为 0.5mol/L 的 THF 溶液), 无水甲苯 1mL, 混合液在 0℃搅拌反应 1h 后, 停止加热, 冷却到室温。然后依次加入碳酸钠 (1.6mg, 0.015mmol)、碘化亚铜 (1.9mg, 0.01mmol), 步骤 (1) 的亚胺, 密封后在 90℃下反应 24h。反应完毕后, 待反应体系冷却到室温后, 过滤, 旋干, 采用柱层析进一步分离纯化, 得到产品 19mg, 产率为: 60%。

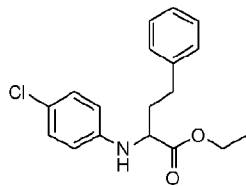
本实施例所得产品的结构表征数据如下:

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.29 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.20 (dd,  $J = 16.3, 7.2$  Hz, 3H), 7.10 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 6.49 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 4.16 (dt,  $J = 11.7, 5.9$  Hz, 3H), 4.04 – 3.97 (m, 1H), 2.75 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 2.21 – 2.12 (m, 1H), 2.04 (dd,  $J = 13.7, 7.0$  Hz, 1H), 1.26 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H). 氢谱图见图 3。

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.66, 145.42, 140.71, 129.15, 128.53, 128.50, 126.24, 123.01, 114.69, 61.26, 56.19, 34.43, 31.73, 14.25. 碳谱图见图 4。

High Resolution MS: 计算值  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClNO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 318.1255, 发现: 318.1254.

根据以上数据推断所得产品的结构如下所示:



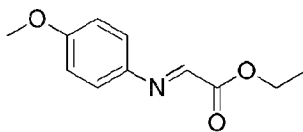
化合物 2

### 实施例 3

$\alpha$ -氨基酸衍生物的合成方法, 包括以下步骤:

(1) 在密封管中, 加入对甲氧基苯胺 (12.3mg, 0.1mmol), 乙醛酸乙酯

(10.2mg, 0.1mmol), 无水硫酸钠 (71mg, 0.5mmol), 二氯甲烷 (2mL), 混合液在室温下搅拌反应 0.5h。然后过滤除去硫酸钠用二氯甲烷洗涤滤渣, 旋干溶剂二氯甲烷, 得到 0.1mmol 亚胺。



(2) 在已抽真空充氮气的密封管中加对溴苯乙烯 (27mg, 0.15mmol), 9-bbn (0.3mL, 0.15mmol, 9-bbn 为 0.5mol/L 的 THF 溶液), 无水甲苯 1mL, 混合液在 80℃ 搅拌反应 1h 后, 停止加热, 冷却到室温。然后依次加入 NaO<sup>t</sup>Bu (1.5mg, 0.015mmol)、醋酸钯 (2.4mg, 0.01mmol), 步骤 (1) 的亚胺, 密封后在 0℃ 下反应 24h。反应完毕后, 待反应体系冷却到室温后, 过滤, 旋干, 采用柱层析进一步分离纯化, 得到产品 22.3mg, 产率为: 57%。

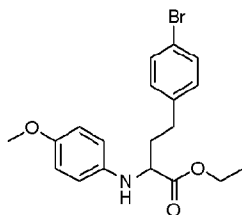
本实施例所得产品的结构表征数据如下:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.93 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.74 (s, 1H), 2.73 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.05 (ddd, *J* = 21.1, 13.7, 7.0 Hz, 1H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H)。氢谱图见图 5。

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.17, 152.90, 140.87, 139.95, 131.54, 130.30, 119.92, 115.33, 114.91, 61.10, 57.17, 55.71, 34.54, 31.25, 14.25。碳谱图见图 6。

High Resolution MS: C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>3</sub> 计算值 [M+H]<sup>+</sup>: 392.0856, 发现: 392.0848。

根据以上数据推断所得产品的结构如下所示:

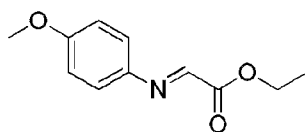


化合物 3

#### 实施例 4

α-氨基酸衍生物的合成方法, 包括以下步骤:

(1) 在密封管中, 加入对甲氧基苯胺 (12.3mg, 0.1mmol), 乙醛酸乙酯 (10.2mg, 0.1mmol), 无水硫酸钠 (71mg, 0.5mmol), 二氯甲烷 (2mL), 混合液在室温下搅拌反应 0.5h。然后过滤除去硫酸钠用二氯甲烷洗涤滤渣, 旋干溶剂二氯甲烷, 得到 0.1mmol 亚胺。



(2) 在已抽真空充氮气的密封管中加 1-己烯 (12.6mg, 0.15mmol), 9-bbn (0.3mL, 0.15mmol, 9-bbn 为 0.5mol/L 的 THF 溶液), 无水甲苯 1mL, 混合液在 60℃ 搅拌反应 1h 后, 停止加热, 冷却到室温。然后依次加入 NaOMe (0.8mg, 0.015mmol)、溴化亚铜 (1.4mg, 0.01mmol), 步骤 (1) 的亚胺, 密封后在 70℃ 下反应 24h。反应完毕后, 待反应体系冷却到室温后, 过滤, 旋干, 采用柱层析进一步分离纯化, 得到产品 21.1mg, 产率为: 72%。

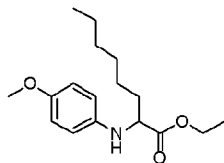
本实施例所得产品的结构表征数据如下:

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.76 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.59 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 4.16 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.94 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 3.81 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.82 – 1.70 (m, 2H), 1.42 (s, 2H), 1.33 – 1.26 (m, 6H), 1.23 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.88 (t,  $J = 6.4$  Hz, 3H). 氢谱图见图 7。

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.62, 152.69, 141.16, 115.12, 114.88, 60.86, 57.92, 55.72, 33.26, 31.62, 29.02, 25.60, 22.54, 14.25, 14.03. 碳谱图见图 8。

High Resolution MS:  $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_3$  计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 294.2064, 发现: 294.2063.

根据以上数据推断所得产品的结构如下所示:



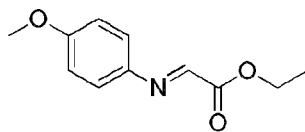
化合物 4

## 实施例 5

$\alpha$ -氨基酸衍生物的合成方法, 包括以下步骤:

(1) 在密封管中, 加入对甲氧基苯胺 (12.3mg, 0.1mmol), 乙醛酸乙酯

(10.2mg, 0.1mmol), 无水硫酸钠 (71mg, 0.5mmol), 二氯甲烷 (2mL), 混合液在室温下搅拌反应 0.5h。然后过滤除去硫酸钠用二氯甲烷洗涤滤渣, 旋干溶剂二氯甲烷, 得到 0.1mmol 亚胺。



(2) 在已抽真空充氮气的密封管中加环己烯 (12.3mg, 0.15mmol), 9-bbn (0.3mL, 0.15mmol, 9-bbn 为 0.5mol/L 的 THF 溶液), 无水甲苯 1mL, 混合液在 60℃ 搅拌反应 1h 后, 停止加热, 冷却到室温。然后依次加入碳酸锂 (1mg, 0.015mmol)、二氯化钡 (1.8mg, 0.01mmol), 步骤 (1) 的亚胺, 密封后在 70℃ 下反应 24h。反应完毕后, 待反应体系冷却到室温后, 过滤, 旋干, 采用柱层析进一步分离纯化, 得到产品 21mg, 产率为: 72%。

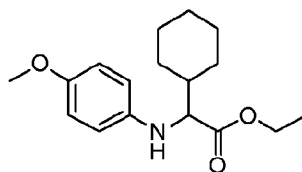
本实施例所得产品的结构表征数据如下:

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.75 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 6.60 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 4.15 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.85 (s, 1H), 3.75 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.86 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 1.77 (d,  $J = 11.5$  Hz, 2H), 1.67 (d,  $J = 11.6$  Hz, 3H), 1.27 – 1.12 (m, 8H). 氢谱图见图 9。

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.02, 152.64, 141.68, 115.22, 114.87, 63.41, 60.69, 55.74, 41.33, 29.68, 29.23, 26.23, 26.11, 26.09, 14.30. 碳谱图见图 10。

High Resolution MS:  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_3$  计算值  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 292.1907, 发现: 292.1906。

根据以上数据推断所得产品的结构如下所示:



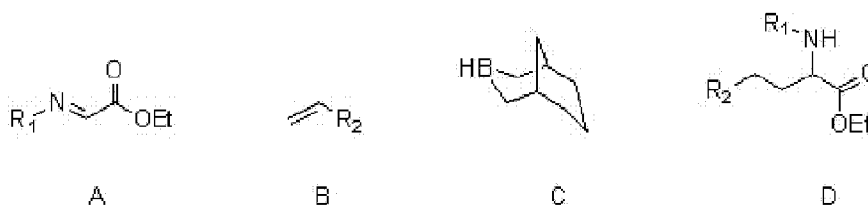
化合物 5

上述实施例为本发明较佳的实施方式, 但本发明的实施方式并不受上述实施例的限制, 其他的任何未背离本发明的精神实质与原理下所作的改变、修饰、替代、组合、简化, 均应为等效的置换方式, 都包含在本发明的保护范围之内。

1、 $\alpha$ -烷基支链取代的  $\alpha$ -氨基酸衍生物的合成方法，其特征在于包括以下步骤：

取烯烃与 9-硼双环(3,3,1)-壬烷在 0-80℃ 下反应 0.5-12h，然后加入亚胺，在过渡金属盐、碱和有机溶剂存在的情况下，于 0-90℃ 下反应 12-48h，生成  $\alpha$ -氨基酸衍生物；

所述亚胺的结构如式 A 所示，烯烃的结构如式 B 所示，9-bbn 结构如式 C 所示， $\alpha$ -氨基酸衍生物的结构如式 D 所示：



在式 A 和式 D 中， $R_1$  为 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、Ph、4-COOEtC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> 或 1-萘基中的一种；

在式 B 和 D 中， $R_2$  为正丁基、环己基、Ph、4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、4-<sup>t</sup>BuC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、1-萘基或 2-噻吩基中的一种；

所述烯烃与亚胺的摩尔比为(1-3):1；

所述的碱为 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、NaOMe、NaO<sup>t</sup>Bu、LiOMe、Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、NaOEt、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、LiO<sup>t</sup>Bu 或 KOEt 中的一种。

2、根据权利要求 1 所述的  $\alpha$ -氨基酸衍生物的合成方法，其特征在于：所述烯烃与 9-硼双环(3,3,1)-壬烷的摩尔比为 1:1。

3、根据权利要求 1 所述的  $\alpha$ -氨基酸衍生物的合成方法，其特征在于：所述烯烃与亚胺的摩尔比为 1.5:1。

4、根据权利要求 1 所述的  $\alpha$ -氨基酸衍生物的合成方法，其特征在于：所述的过渡金属盐为氯化钯、醋酸钯、三氟醋酸钯、二氯二乙腈钯、二氯二三苯基膦钯、醋酸铜、氯化铜、溴化铜、三氟甲磺酸铜、氯化亚铜、溴化亚铜、碘化亚铜、氰化亚铜或高氯酸铜中的一种。

5、根据权利要求 1 所述的  $\alpha$ -氨基酸衍生物的合成方法，其特征在于：所述

的过渡金属盐为氰化亚铜。

6、根据权利要求1所述的 $\alpha$ -氨基酸衍生物的合成方法，其特征在于：所述的碱为 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ 。

7、根据权利要求1所述的 $\alpha$ -氨基酸衍生物的合成方法，其特征在于：所述的有机溶剂为甲苯或1,2-二氯乙烷。

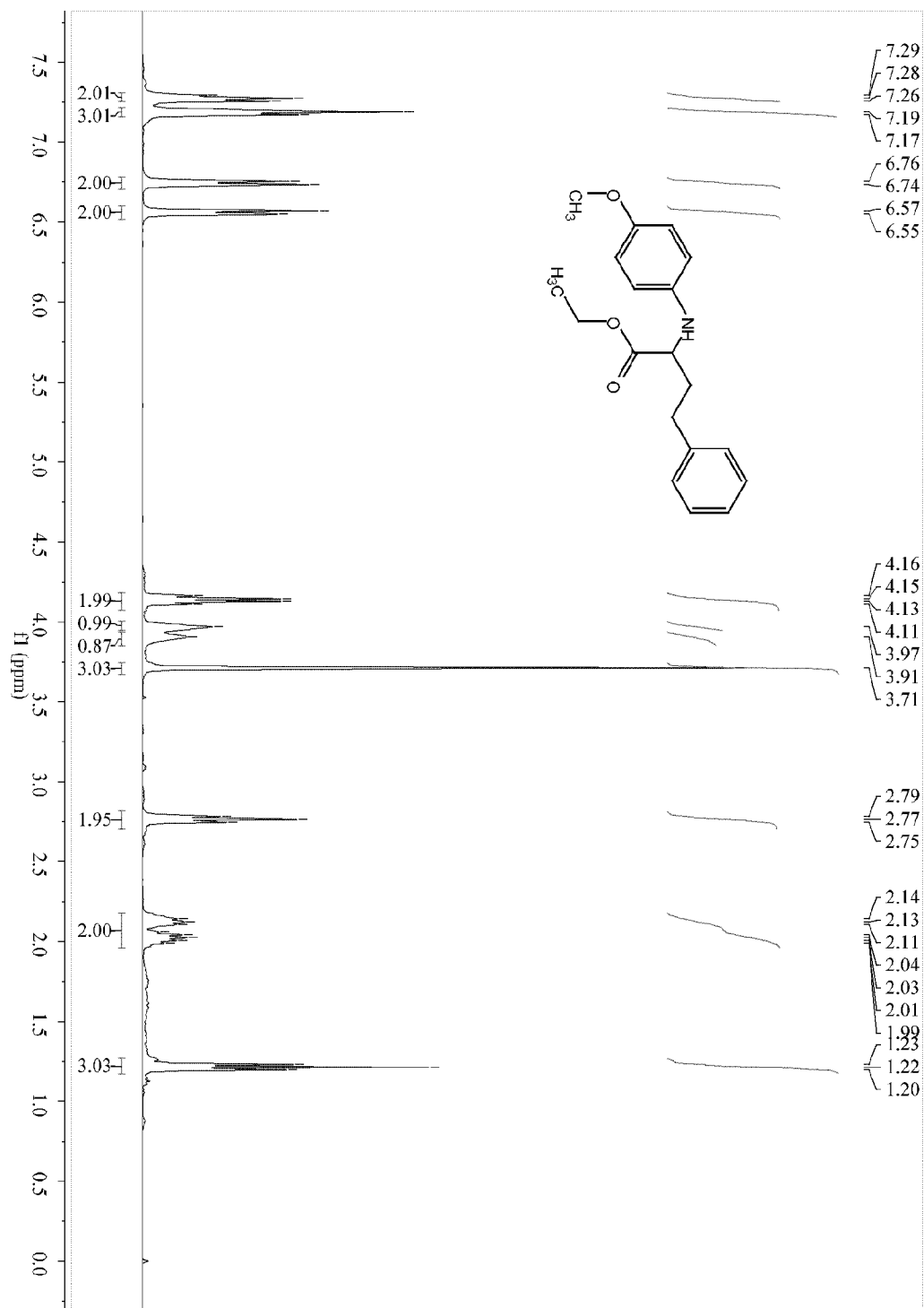


图1

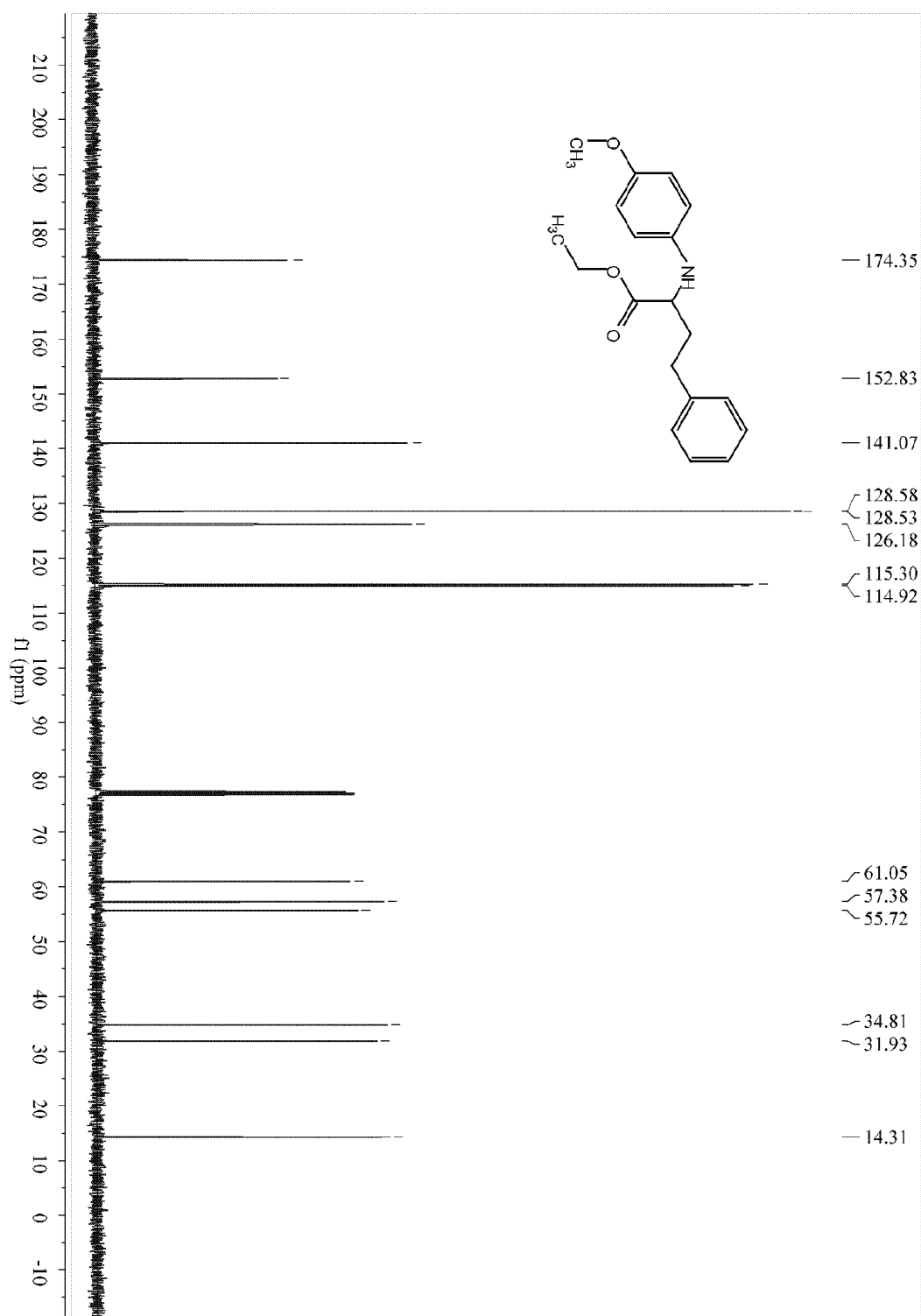


图2

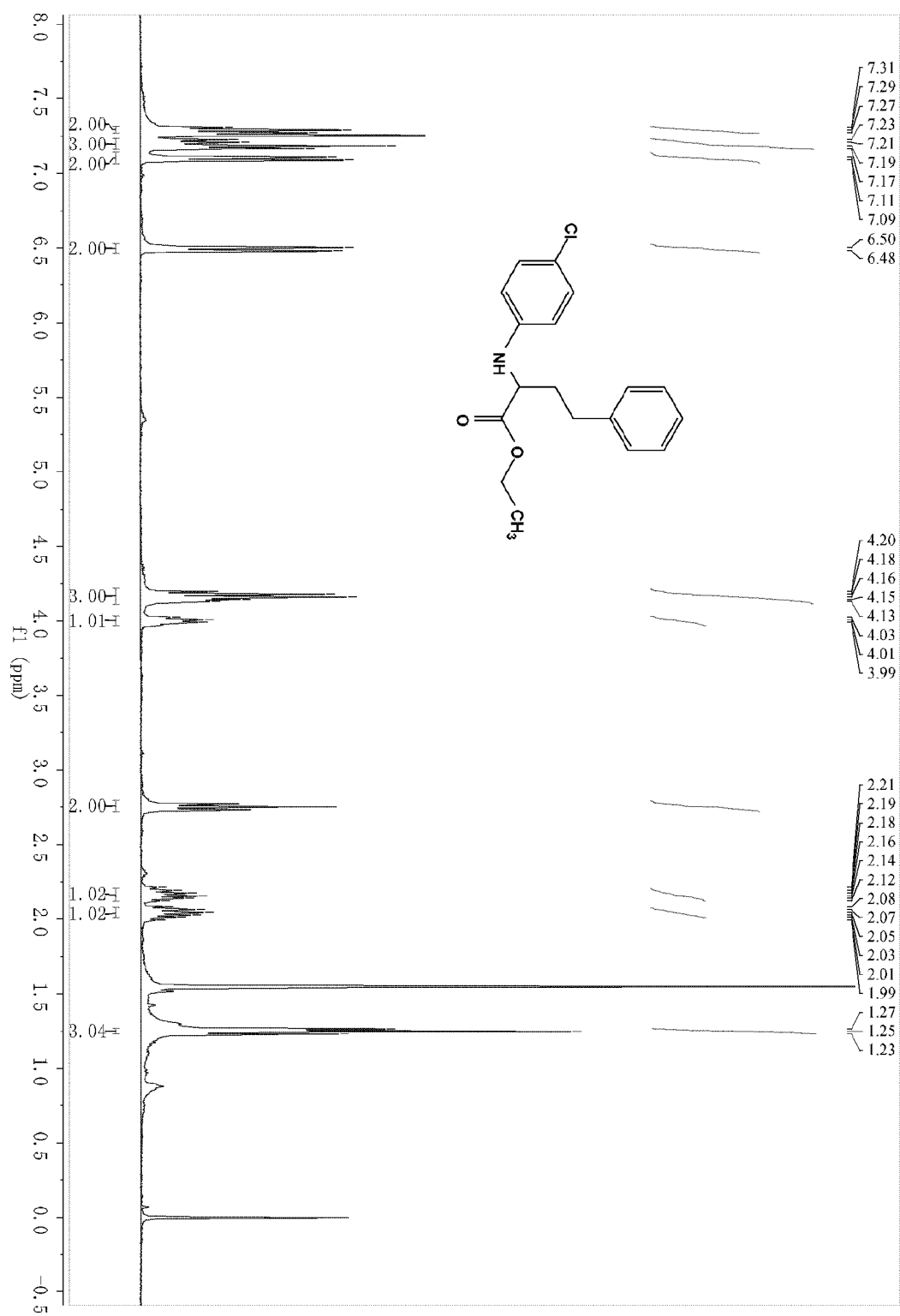


图3

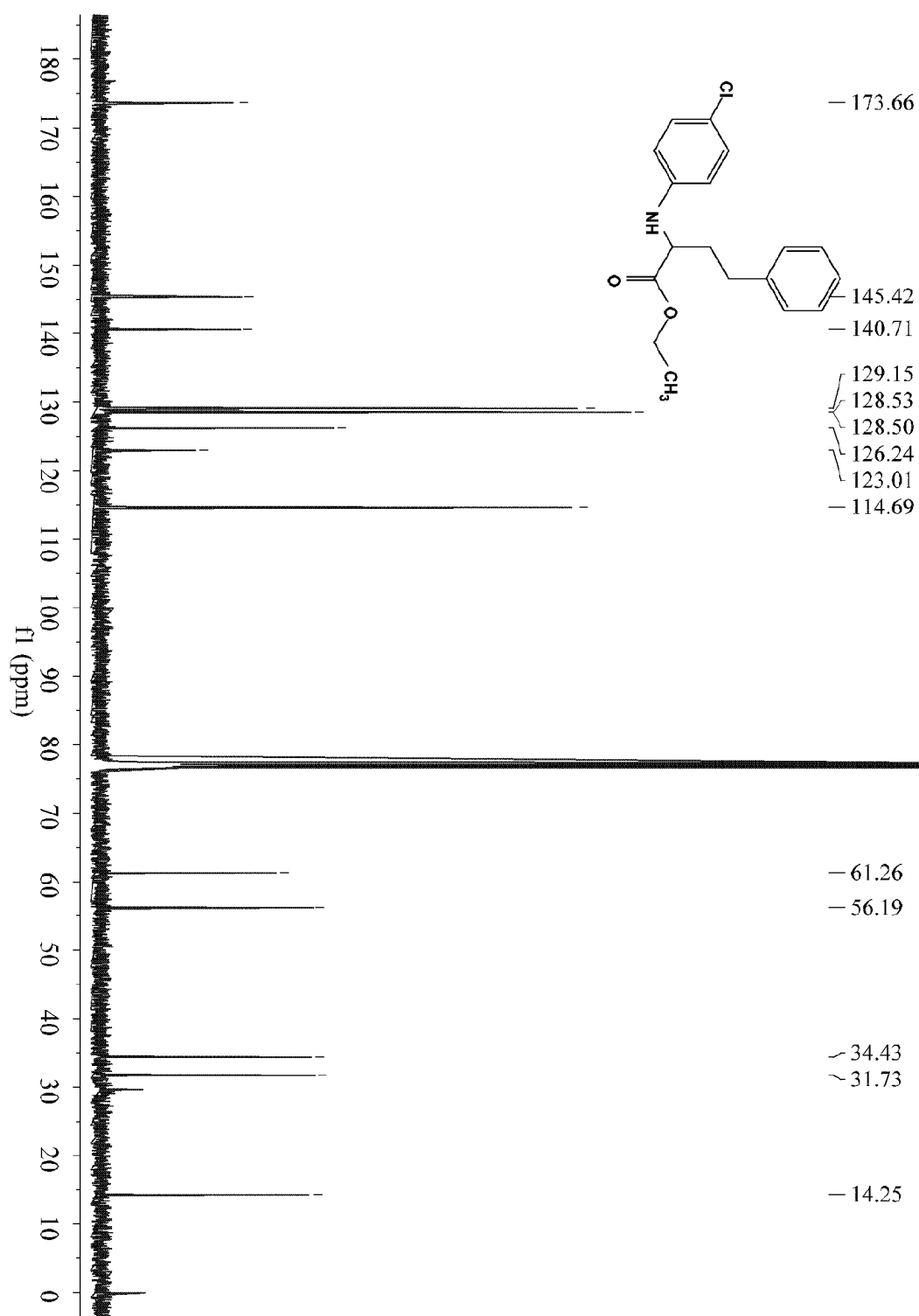


图4

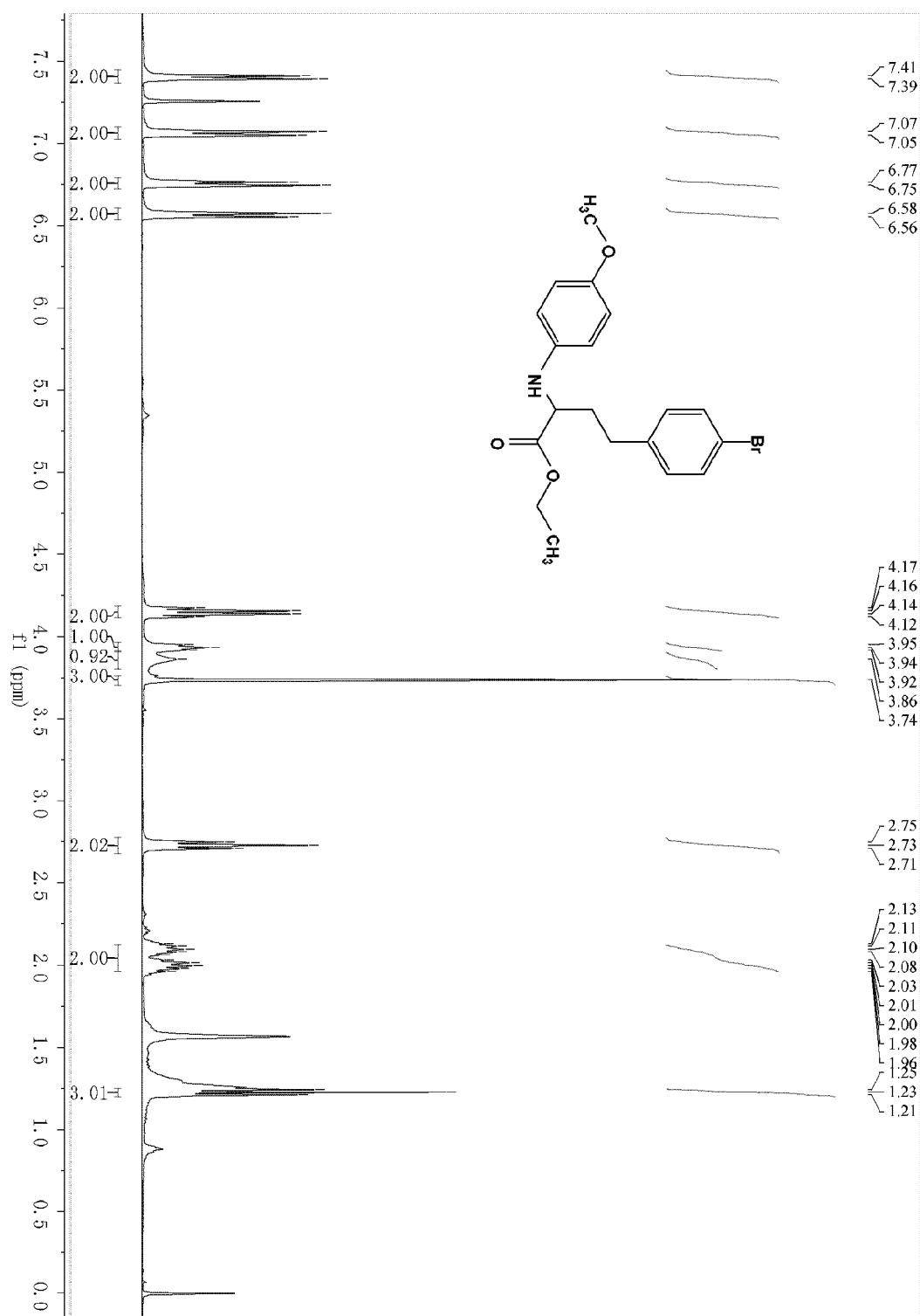


图5

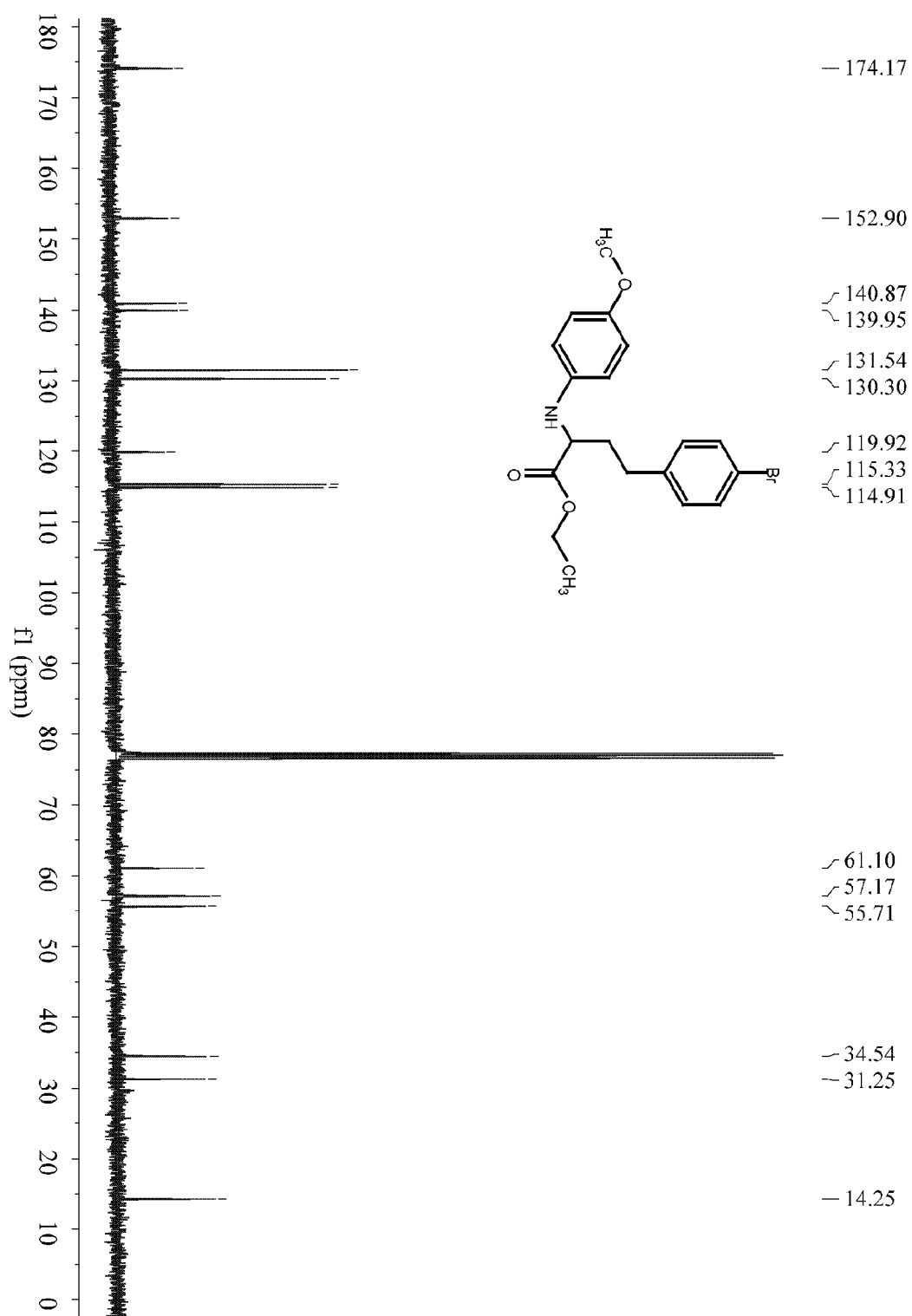


图6

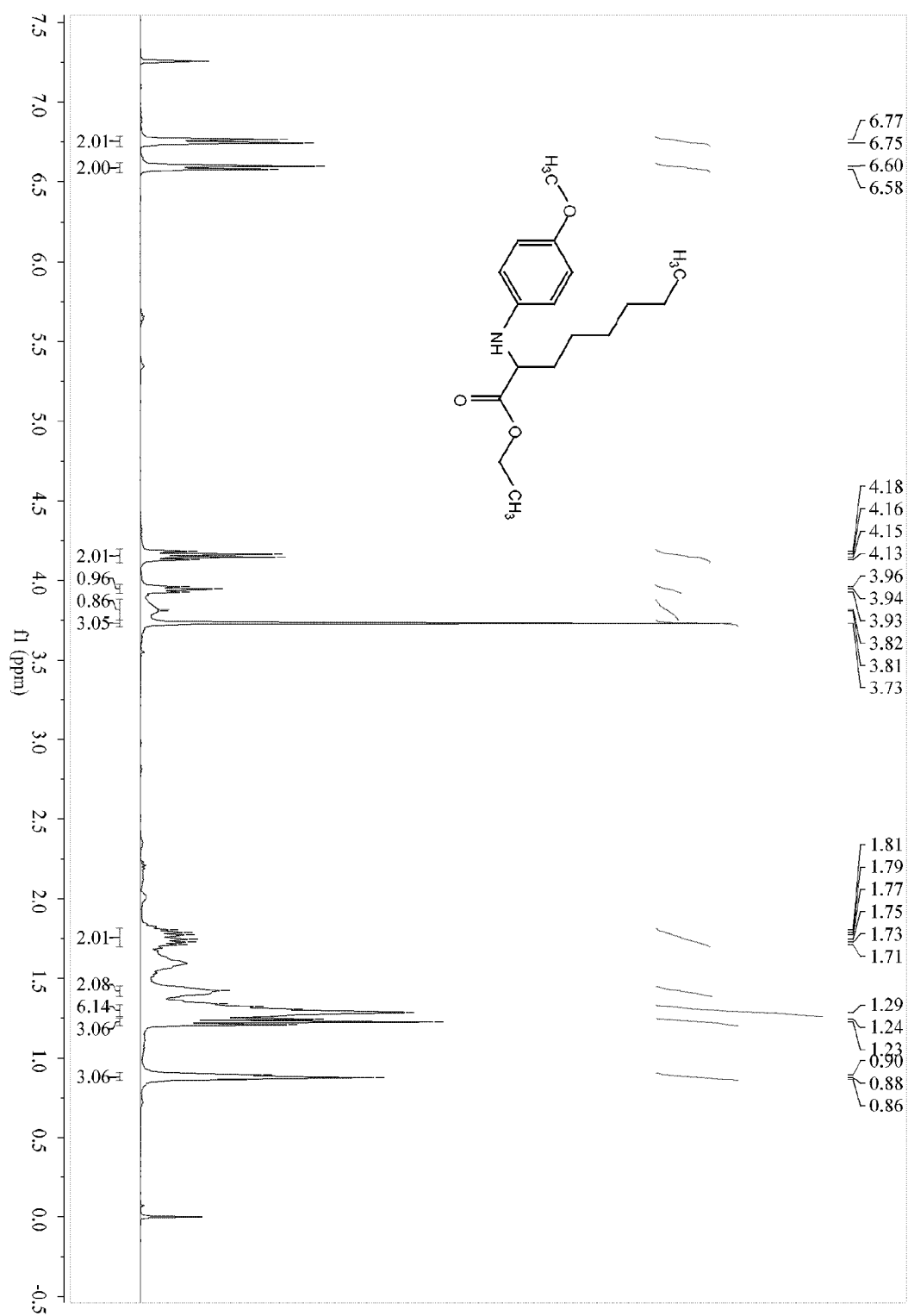


图7

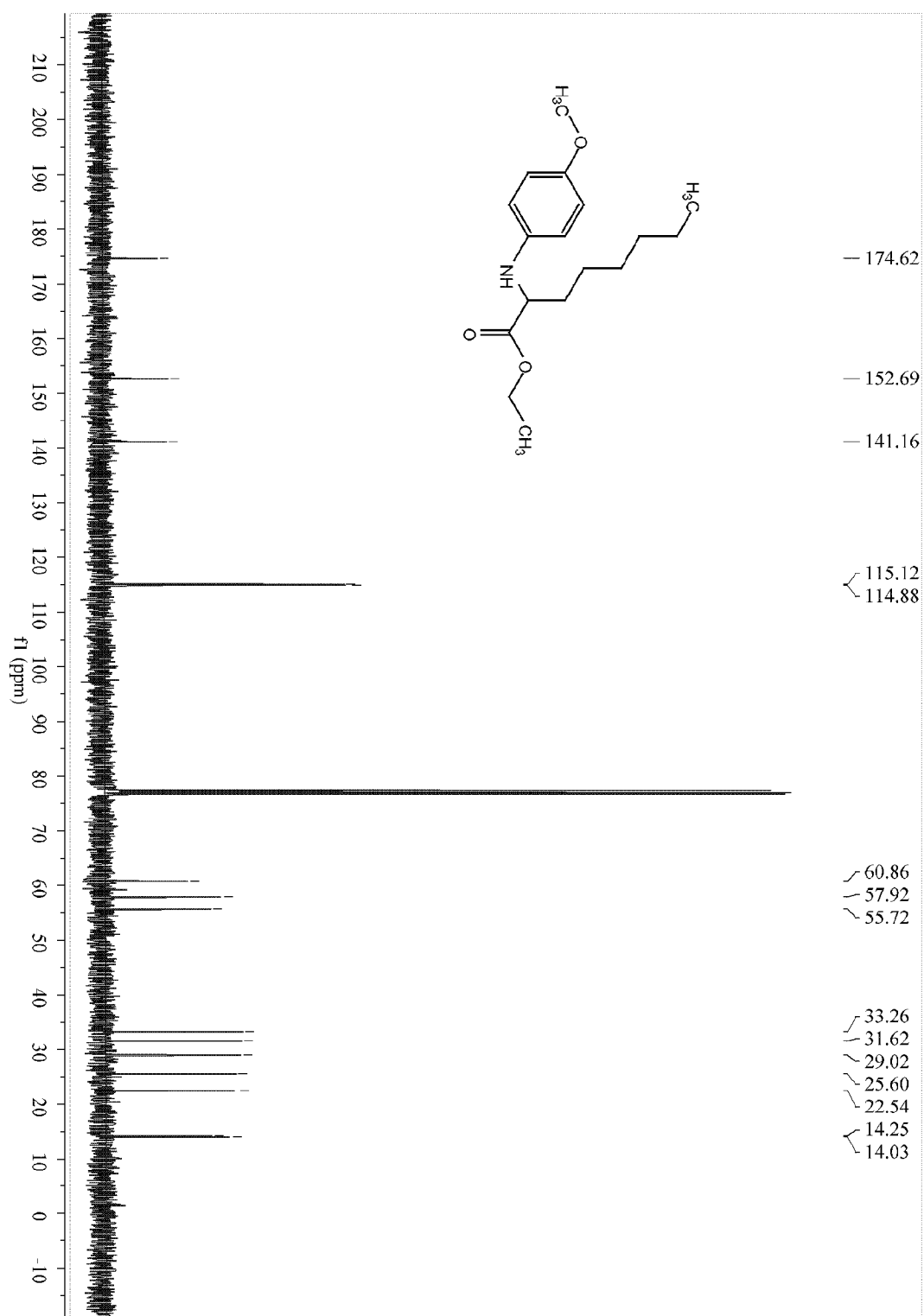


图8

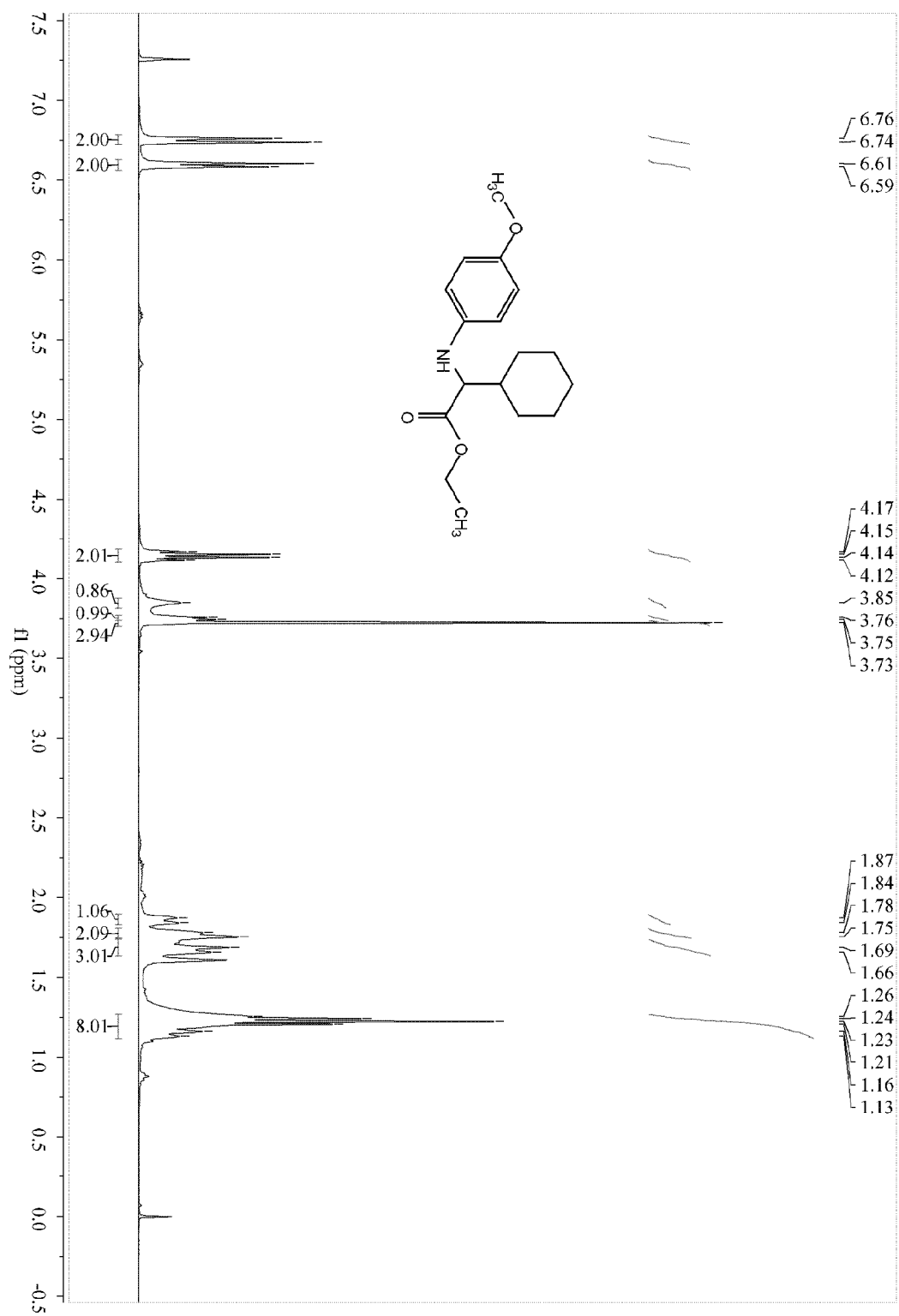


图9

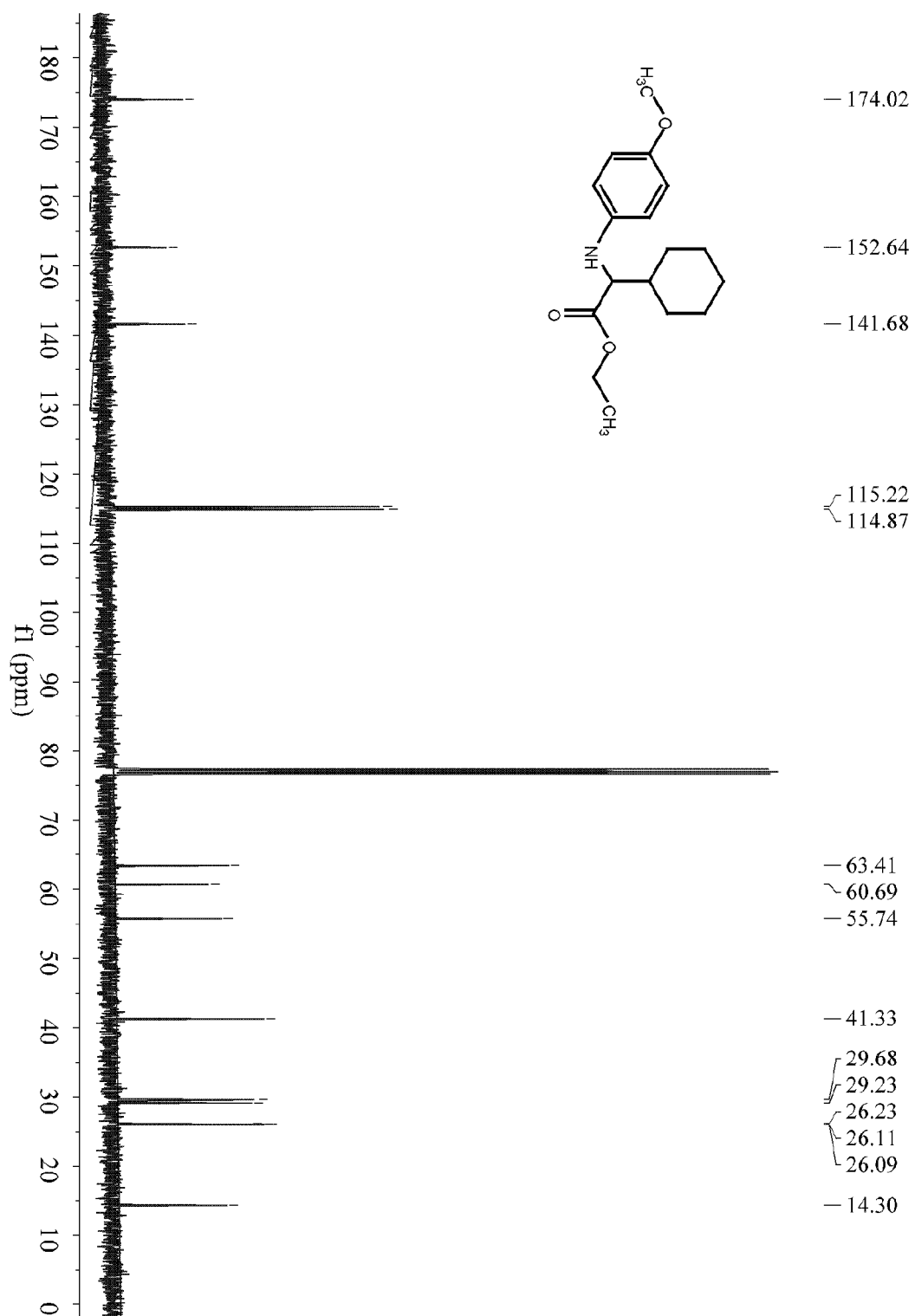


图10

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/CN2015/098519**

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C 227/10 (2006.01) i; C07C 229/36 (2006.01) i; C07C 229/18 (2006.01) i; C07C 229/28 (2006.01) i; C07C 333/24 (2006.01) i  
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)

C07C 227/-; C07C 229/-; C07C 333/-

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)

VEN, CNABS, CPRSABS, CNKI, CA: bicyclo-, amino acid, imine, +ene, olefin, 9-BBN, B, boron, borabicyclo, nonane

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                     | Relevant to claim No. |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| PX        | CN 105017043 A (SOUTH CHINA UNIVERSITY OF TECHNOLOGY), 04 November 2015 (04.11.2015), the whole document                                                                                                                               | 1-7                   |
| Y         | SINGH, N. et al.; "Highly Diastereoselective Radical Addition to Glyoxylate Imines of Chiral Amines without Additional Heteroatoms", TETRAHEDRON LETTERS, vol. 14, no. 45, 31 December 2004 (31.12.2004), pages 2911-2913, and table 1 | 1-7                   |
| Y         | CN 103524541 A (NANKAI UNIVERSITY), 22 January 2014 (22.01.2014), description, page 1, lines 21-23 and 31-33, and figures 1-2 and 6                                                                                                    | 1-7                   |
| Y         | TSUNA, K. et al.; "Synthesis of Medium-Sized Carbocyclic Ketones via the Intramolecular B-Alkyl Liebeskind-Srogl Coupling Reaction", TETRAHEDRON LETTERS, vol. 52, no. 52, 04 November 2011 (04.11.2011), pages 7202-7205, and table 1 | 1-7                   |

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

☒ See patent family annex.

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

|                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Date of the actual completion of the international search<br>19 March 2016 (19.03.2016)                                                                                                                            | Date of mailing of the international search report<br><b>05 April 2016 (05.04.2016)</b> |
| Name and mailing address of the ISA/CN:<br>State Intellectual Property Office of the P. R. China<br>No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao<br>Haidian District, Beijing 100088, China<br>Facsimile No.: (86-10) 62019451 | Authorized officer<br><b>HAN, Yating</b><br>Telephone No.: (86-10) <b>62086315</b>      |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

**PCT/CN2015/098519**

| Patent Documents referred in the Report | Publication Date | Patent Family | Publication Date |
|-----------------------------------------|------------------|---------------|------------------|
| CN 105017043 A                          | 04 November 2015 | None          |                  |
| CN 103524541 A                          | 22 January 2014  | None          |                  |

## 国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2015/098519

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                           |                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A. 主题的分类                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                           |                       |
| C07C 227/10(2006.01)i; C07C 229/36(2006.01)i; C07C 229/18(2006.01)i; C07C 229/28(2006.01)i; C07C 333/24(2006.01)i                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                           |                       |
| 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)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                           |                       |
| C07C 227/-; C07C229/-; C07C333/-                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                           |                       |
| 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))                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                           |                       |
| VEN, CNABS, CPRSABS, CNKI, CA, 氨基酸, 亚胺, 烯, 硼, 双环, 壬烷, amino acid, imine, +ene, olefin, 9-BBN, B, boron, borabicyclo, nonane                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                           |                       |
| 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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | CN 105017043 A (华南理工大学) 2015年 11月 4日 (2015 - 11 - 04)<br>全文                                                                                                                                                               | 1-7                   |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | SINGH, Nishan等. "Highly diastereoselective radical addition to glyoxylate imines of chiral amines without additional heteroatoms"<br>Tetrahedron Letters, 第14卷, 第45期, 2004年 12月 31日 (2004 - 12 - 31),<br>第2911-2913页, 表1  | 1-7                   |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | CN 103524541 A (南开大学) 2014年 1月 22日 (2014 - 01 - 22)<br>说明书第1页第21-23、31-33行、说明书附图图1-2和6                                                                                                                                    | 1-7                   |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | TSUNA, Kazuhiro等. "Synthesis of medium-sized carbocyclic ketones via the intramolecular B-alkyl Liebeskind-Srogl coupling reaction"<br>Tetrahedron Letters, 第52卷, 第52期, 2011年 11月 4日 (2011 - 11 - 04),<br>第7202-7205页, 表1 | 1-7                   |
| <input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                           |                       |
| * 引用文件的具体类型:<br>"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件<br>"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利<br>"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)<br>"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件<br>"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<br>"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<br>"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<br>"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<br>"&" 同族专利的文件 |                                                                                                                                                                                                                           |                       |
| 国际检索实际完成的日期                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                           | 国际检索报告邮寄日期            |
| 2016年 3月 19日                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                           | 2016年 4月 5日           |
| ISA/CN的名称和邮寄地址                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                           | 受权官员                  |
| 中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)<br>中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                           | 韩雅婷                   |
| 传真号 (86-10) 62019451                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                           | 电话号码 (86-10) 62086315 |

表 PCT/ISA/210 (第2页) (2009年7月)

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号  
PCT/CN2015/098519

| 检索报告引用的专利文件 |           |   | 公布日<br>(年/月/日) | 同族专利 | 公布日<br>(年/月/日) |
|-------------|-----------|---|----------------|------|----------------|
| CN          | 105017043 | A | 2015年 11月 4日   | 无    |                |
| CN          | 103524541 | A | 2014年 1月 22日   | 无    |                |

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)