(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
2009 年4 月9 日 (09.04.2009)

PCT

(10) 国际公布号
WO 2009/043303 A1

(51) 国际专利分类号:
C07C 67/293 (2006.01) *B01J 31/24* (2006.01)
C07C 69/145 (2006.01) *B01J 31/12* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2008/072561

(22) 国际申请日: 2008 年9 月27 日 (27.09.2008)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
200710046457.6
2007 年9 月27 日 (27.09.2007) CN

(71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): **上海交通大学(SHANGHAI JIAOTONG UNIVERSITY)** [CN/CN]; 中国上海市闵行区东川路800号, Shanghai 200240 (CN)。 **日本化学工业株式会社(NIPPON CHEMICAL INDUSTRIAL CO.LTD.)** [JP/JP]; 日本东京市都江东区龟户9丁目11番1号, Tokyo (JP)。

(72) 发明人; 及

(75) 发明人/申请人 (仅对美国): **张万斌(ZHANG, Wan Bin)** [CN/CN]; 中国上海市闵行区东川路800号, Shanghai 200240 (CN)。 **谢芳(XIE, Fang)** [CN/CN]; 中国上海市闵行区东川路800号, Shanghai 200240 (CN)。 **刘德龙(LIU, De Long)** [CN/CN]; 中国上海市闵行区东川路800号, Shanghai 200240 (CN)。

(74) 代理人: 北京尚诚知识产权代理有限公司 (SHANGCHENG & PARTNERS); 中国北京市西城区宣武门西大街甲129号金隅大厦601室, Beijing 100031 (CN)。

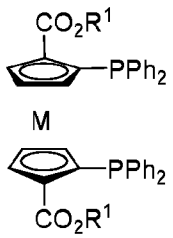
(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

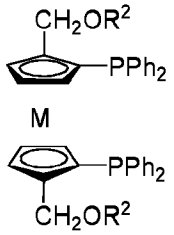
本国际公布:
— 包括国际检索报告。

(54) **Title:** A METHOD OF STEREOSELECTIVITY IN THE PD-CATALYZED ALLYLIC SUBSTITUTION REACTION

(54) **发明名称:** 由Pd-催化的烯丙基取代反应的立体选择性制造方法



(1)



(2)

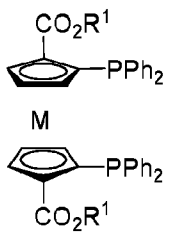
(57) **Abstract:** The invention relates to a method of stereoselectivity in the Pd-catalyzed allylic substitution reaction. Pd-catalyst is applied to the Pd-catalyzed allylic asymmetric substitution reaction, in which the alkene containing the leaving group in the allylic substituent position reacts with the nucleophile to get the stereoselective allylic substitution. The ligand in the Pd-catalyst is the metallocene diphosphine ligand of formular (1) or (2) as follows, in which R1 is C1-4 alkyl or the groups containing amide substituent; R2 is hydrogen or C1-4 alkyl or acetyl; and M is iron atom or ruthenium atom.

[见续页]

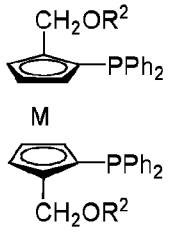
WO 2009/043303 A1

(57) 摘要：

本发明涉及一种由 Pd-催化的烯丙基取代反应的立体选择性制造方法，其特征在于，在将过渡金属配位化合物用作催化剂、由烯丙基位具有脱离基的烯烃与亲核试剂的取代反应、使烯丙基位具有立体选择性的反应中，作为该过渡金属配位化合物，使用以下述通式（1）或（2）表示的双膦化合物作为配体的 Pd 过渡金属配位化合物。



（1）



（2）

（式中，R^1 表示碳原子数为 1～4 的烷基或含有酰胺官能基的基团。R^2 表示氢原子、碳原子数为 1～4 的烷基或者乙酰基。M 表示铁原子或者钌原子。）

说　　明　　书

由 Pd-催化的烯丙基取代反应的立体选择性制造方法

技术领域

本发明涉及一种化工技术领域的方法，具体涉及一种由 Pd-催化的烯丙基取代反应的立体选择性制造方法。

背景技术

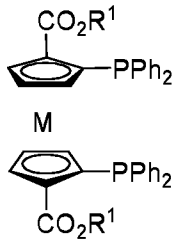
在不对称催化反应中，配体的立体因素对产物的绝对构型及对映选择性的大小有着很大的影响。要分别得到两种不同构型的产物，常用的方法是合成两种构型相反的配体。由于自然界本身的不对称性，往往一种构型的手性源很充足，但另一种构型却很难得到，从而使得这一方法的应用具有很大的局限性。因此，化学家们一直在致力于在原有配体的构型（手性骨架）不变的情况下，通过改变其它的因素而达到对映选择性反转的研究。其中，通过对原有手性配体进行简单的结构修饰是比较有意义的方法之一，其操作简便，便于预测产物的立体构型，可筛选的范围广。

经对现有技术的文献检索发现，Moberg 等人在 J. Org. Chem.（有机化学）2005 年第 70 卷第 9882-9891 页发表的 Conformational Preferences and Enantiodiscrimination of Phosphino-4-(1-hydroxyalkyl)-oxazoline-Metal-Olefin Complexes Resulting from an OH-Metal Hydrogen Bond（膦-4-(1-羟基烷基)噁唑啉金属和烯烃络合物中金属-羟基键中氢键导致的构象优先和对映识别的研究），该文中提出在 4 位含羟基的噁唑啉环上的中心手性可诱导出 S 构型的产物。若将羟基保护则可能得到 R 构型的产物。其不足在于：产物的构型预测性较差，ee 值较低，甚至得到外消旋的产物。

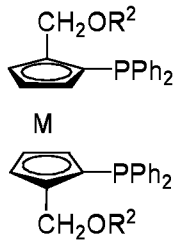
发明内容

本发明的目的在于针对现有技术的不足，提供一种将相同手性骨架面手性双膦配体用于 Pd-催化的烯丙基取代反应的立体选择性制造方法。本发明产物的构型预测性较好，操作简便。

本发明是通过以下技术方案实现的。本发明的特征在于，在将过渡金属配位化合物用作催化剂、由烯丙基位具有脱离基的烯烃与亲核试剂的取代反应、使烯丙基位具有立体选择性的反应中，作为该过渡金属配位化合物，使用以下述通式（1）或（2）表示的以双膦化合物作为配体的 Pd 过渡金属配位化合物。



（1）



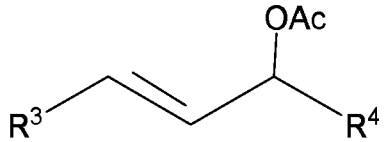
（2）

（式中，R^1 表示碳原子数为 1～4 的烷基或含有酰胺官能基的基团。R^2 表示氢原子、碳原子数为 1～4 的烷基或者乙酰基。M 表示铁原子或者钌原子。）

另外，在本发明中，优选使用上述通式中的 M 为钌原子的以茂金属双膦化合物作为配体的 Pd 过渡金属配位化合物。

另外，在本发明中，通过使用上述通式（1）的以双膦化合物作为配体的 Pd 过渡金属配位化合物，从而作为主要生成物而可以得到立体构型为 *S* 型的化合物。并且，通过使用上述通式（2）的以双膦化合物作为配体的 Pd 过渡金属配位化合物，从而作为主要生成物而可以得到立体构型为 *R* 型的化合物。

另外，在本发明中，上述烯烃是烯丙基乙酸酯，优选该烯丙基乙酸酯是以通式（3）表示的物质。



（3）

（式中，R^3、R^4 表示具有取代基的或者不具有取代基的烷基、具有取代基的或者不具有取代基的芳基、Ac 表示乙酰基。）

另外，在本发明中，上述烯丙基取代反应是不对称烯丙基位烷基化反应，上述亲核试剂优选是丙二酸二甲酯，进一步，在不对称烯丙基位烷基化反应中，优选添加 N,S-双（三甲基甲硅烷基）乙酰胺和醋酸钠来进行反应。

另外，在本发明中，上述烯丙基取代反应是不对称烯丙基位氨基化反应，上述亲核试剂优选是苄胺。

具体实施方式

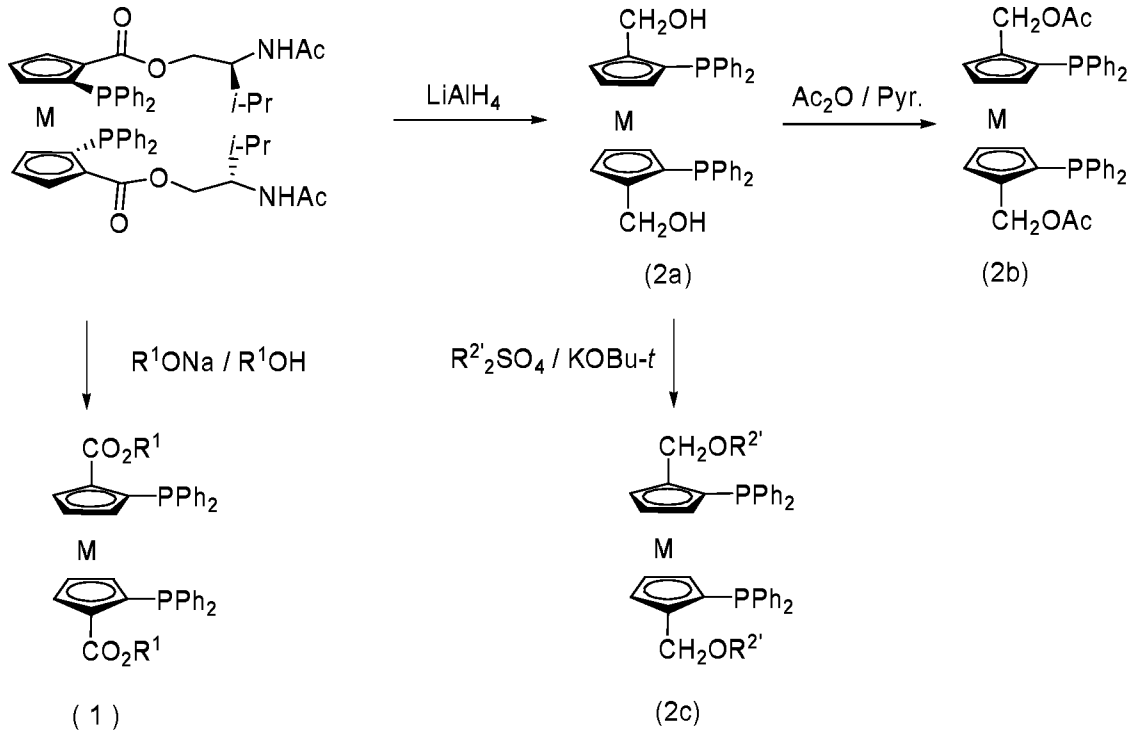
本发明中使用的成为配体的双膦配体是以下述通式（1）或（2）表示的化合物。上述通式(1)中的 R^1 表示直链或支链的碳原子数为 1～4 的烷基或含有酰胺官能基的基团。作为该烷基可举出甲基、乙基、丙基、丁基。该含有酰胺官能基的基团用通式：-CONRR'表示，式中，R 以及 R'表示直链或支链的碳原子数为 1～5 的烷基、苯基。通式（1）中的 R^1 特别优选表示直链或支链的碳原子数为 1～4 的烷基。

上述通式（2）中的 R^2 表示氢原子、直链或支链的碳原子数为 1～4 的烷基或者丙烯酰基。作为上述烷基可举出甲基、乙基、丙基、丁基。

上述通式（1）或（2）中的 M 表示铁原子或钌原子，其中特别优选钌原子。

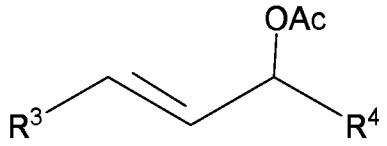
上述以通式（1）或（2）表示的双膦配体是公知化合物，例如，可按照下述反应机理（1）来制造（参照国际公开第 2007/140717 号小册子）。

Reaction sheme (1)



（式中，R^1 以及 M 的含义与上述相同。$R^{2'}$ 表示具有取代基的或者不具有取代基的烷基、Ac 表示乙酰基。）

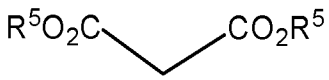
作为在本发明中使用的烯烃，例如，优选卤化烯丙基或烯丙基乙酸酯，特别优选以下述通式（3）表示的烯丙基乙酸酯。



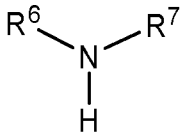
（3）

在通式（3）中的 R^3、R^4 表示具有取代基的或者不具有取代基的烷基、具有取代基的或者不具有取代基的芳基、Ac 表示乙酰基。作为上述烷基，优选碳原子数为 1～8 的直链或支链的烷基。作为上述芳基，优选苯基、甲苯基、二甲苯基、萘基。另外，作为上述烷基以及芳基的取代基，可举出醇、胺、羧酸、酯、酰胺、醚、酰基、卤素基等。另外，R^3、R^4 相同或者不同。在本发明中，R^3、R^4 特别优选是苯基。

本发明的烯丙基取代反应可优选用于不对称烯丙基位烷基化反应或者不对称烯丙基位氨基化反应。因此，作为本发明中使用的亲核试剂，优选以下述通式（4）表示的丙二酸二烷醇酯、以下述通式（5）表示的胺化合物。



（4）



（5）

，

上述通式（4）中的 R^5 表示具有取代基或者不具有取代基的烷基。作为上述烷基，优选碳原子数为 1～8 的直链或者支链的烷基。作为上述烷基的取代基，可举出醇、胺、羧酸、酯、酰胺、醚、酰基、卤素基等。在本发明中，以上述通式（4）表示的丙二酸二烷醇酯特别优选是丙二酸二甲酯。

在上述通式（5）中的 R^6、R^7 各自表示氢原子、具有取代基的或者不具有取代基的烷基、具有取代基的或者不具有取代基的芳基、具有取代基的或者不具有取代基的芳烷基。另外，也可以由 R^6、R^7 形成碳原子数为 3～7 的环。作为上述烷基，优选碳原子数为 1～8 的直链或者支链的烷基。作为上述芳基，优选苯基、甲苯基、二甲苯基、萘基。作为上述芳烷基，优选苄基、苯乙基。另外，作为上述烷基、芳

基以及芳烷基的取代基，可举出醇、胺、羧酸、酯、酰胺、醚、酰基、卤素基等。这本发明中，以上述通式（5）表示的胺化合物特别优选是苄胺。

这些亲核试剂的添加量相对于烯烃为 1～4 倍摩尔、优选 2～3 倍摩尔。

另外，在将本发明应用于不对称烯丙基位烷基化反应时，可进一步并用 N,S-双（三甲基甲硅烷基）乙酰胺（BSA）等其它有机或无机碱。作为上述无机碱，可以使用碳酸钠、碳酸钾、醋酸钠、醋酸钾等，其中，特别优选醋酸钠。N,S-双（三甲基甲硅烷基）乙酰胺（BSA）的添加量为，相对于烯烃以摩尔比计，0.8～1.5，优选 0.9～1.1。另外，无机碱的添加量为催化剂量就很充分。

本发明涉及的反应通常在溶剂存在下进行。作为所使用的溶剂，只要是能够溶解原料、并且对生成物没有活性的溶剂就没有特别的限制，例如，可举出二氯甲烷、乙晴、四氢呋喃、1,2-二氯乙烷、N,N'-二甲基甲酰胺、乙醚或甲苯等。

本发明中使用的 Pd 催化剂是以上述通式（1）或（2）表示的双膦化合物作为配体的 Pd 过渡金属配位化合物。

作为制造以上述通式（1）或（2）表示的双膦化合物作为配体的 Pd 过渡金属配位化合物的方法，例如，按照文献（J. Am. Chem. Soc., 1991 年，113 卷，9887 页；J. Chem. Soc., Dalton Trans., 2246～2249 页，1980 年；Tetrahedron Letters, 37 卷，6351～6354 页，1996 年）中记载的方法，通过使本发明的膦化合物（1）和 η^3-烯丙基氯化钯二聚物（$[(\eta^3\text{-allyl})PdCl]_2$）反应而制造。

作为 Pd 过渡金属配位化合物的具体例，例如可举出以下所示的配体。另外，其中的“L”表示以上述通式（1）或者（2）表示的双膦配体。

$PdCl_2$（L）、（π-allyl）Pd（L）、[（Pd（L）] BF_4、[（Pd（L）] ClO_4、[（Pd（L）] PF_6、[（Pd（L）] BPh_4、[（Pd（L）] OTf。

在本发明的取代反应中，通过使用以上述通式（1）的双膦化合物为配体的 Pd 过渡金属催化剂，可得到主要立体构型为 *S* 型的化合物；另外，通过使用以上述通式（2）的双膦化合物为配体的 Pd 过渡金属

催化剂，可得到主要立体构型为 *R* 型的化合物。

下面对本发明的实施例作详细说明：本实施例在以本发明技术方案为前提下进行实施，给出了详细的实施方式和具体的操作过程，但本发明的保护范围不限于下述的实施例。

实施例一

（烷基化反应）

在氮气氛下，将表 1 中所示的手性配体（0.03mmol）和 $[Pd(\eta^3\text{-}C_3H_5)Cl]_2$（4.60mg，12.5μmol）溶于干燥的二氯甲烷（1mL）中，在室温下搅拌 1 小时。所得原位催化剂用注射器加入到另一份溶液中，该溶液是由 1,3-二苯基烯丙基醋酸酯（0.252g，1.00mmol）和无水醋酸钾（0.0020g，20μmol）溶于干燥的二氯甲烷（2mL）而形成。然后，在室温（25℃）依次加入丙二酸二甲酯（0.396g，3.00mmol）和 BSA（0.613g，3.00mmol），用 TLC 监控反应，结束反应。以乙醚冲稀体系（20mL），分别以冷的饱和 NH_4Cl 水溶液（25mL）、水和饱和食盐水洗，用无水 Na_2SO_4 干燥，减压蒸除溶剂。对残余物用柱层析 (乙酸乙酯 / 石油醚 = 1 / 8)进行精制，得到产物。用手性柱 OD-H 测定的 ee 值是 7.6～45.3%

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.51 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.94 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J*=8.8, 10.8 Hz, 1H), 6.32 (dd, *J*=8.4, 15.6 Hz, 1H), 6.46 (d, *J*=15.6 Hz, 1H), 7.17-7.32 (m, 10H)。

实施例二

（烷基化反应）

在氮气氛下，将表 1 中所示的手性配体（0.03mmol）和 $[Pd(\eta^3\text{-}C_3H_5)Cl]_2$（4.60mg，12.5μmol）溶于干燥的二氯甲烷（1mL）中，在室温下搅拌 1 小时。所得原位催化剂用注射器加入到另一份溶液中，该溶液是由 1,3-二苯基烯丙基醋酸酯（0.252g,1.00mmol）和无水醋酸钾（0.0020g，20μmol）溶于干燥的二氯甲烷（2mL）而形成。降温到-78℃，然后，依次加入丙二酸二甲酯（0.396g，3.00mmol）和 BSA（0.613g，3.00mmol），用 TLC 监控反应至反应结束。以乙醚冲稀体系（20mL），分别以冷的饱和 NH_4Cl 水溶液（25mL）、水和饱和食盐水洗，用无水 Na_2SO_4 干燥，减压蒸除溶剂。对残余物用柱层析（乙酸乙

酯/石油醚=1/8）进行精制，得到产物。用手性柱 OD-H 测定的 ee 值是 72.9%

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.51 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.94 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J*=8.8, 10.8 Hz, 1H), 6.32 (dd, *J*=8.4, 15.6 Hz, 1H), 6.46 (d, *J*=15.6 Hz, 1H), 7.17-7.32 (m, 10H)。

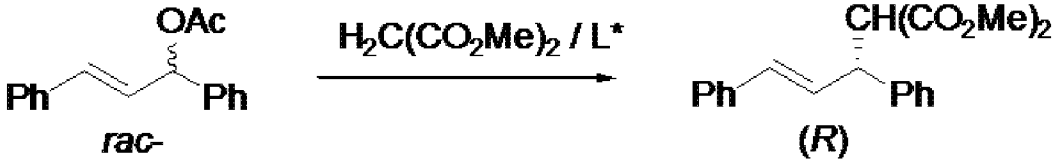


表 1

	通式（2）		溶剂	反应温度（℃）	反应时间	*R* 型的 ee（%）
	R^1 的种类	M 的种类				
实施例 1-1	H	Fe	CH_2Cl_2	室温	20 分钟	8
实施例 1-2	H	Ru	CH_2Cl_2	室温	20 分钟	22
实施例 1-3	Ac	Fe	CH_2Cl_2	室温	20 分钟	2
实施例 1-4	Ac	Ru	CH_2Cl_2	室温	20 分钟	45
实施例 2	Ac	Ru	CH_2Cl_2	-78℃	8 小时	73

实施例三

（胺基化反应）

在氮气氛下，将表 2 以及表 3 中所示的手性配体（0.015mmol）和 $[Pd(\eta^3\text{-}C_3H_5)Cl]_2$（2.3mg，0.0063mmol）溶于表 2 以及表 3 中所示种类的干燥的溶剂（1mL）中，在室温下搅拌 1 小时，制得原位催化剂。向其中加入由 1,3-二苯基烯丙基醋酸酯（126mg，0.5mmol）和干燥处理过的表 2 中所示种类的干燥的溶剂（1mL）形成的溶液。待 10 分钟后加入苄胺（131μL，1.5mmol），用 TLC 监控反应，结束反应。以乙醚冲稀体系（20mL），分别以冷的饱和 NH_4Cl 水溶液（25mL）、水和饱和食盐水洗，用无水 Na_2SO_4 干燥，减压蒸除溶剂。对残余物用柱层析（乙酸乙酯/石油醚=1/10）进行精制，得到产物。用手性柱 OJ-H 测定的 ee 值表示在表 2 以及 3 中。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.75-3.81 (m, 2H), 4.41 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.32 (dd, *J*=7.6, 15.6 Hz, 1H), 6.58 (d, *J*=16 Hz, 1H), 7.21-7.44 (m,

15H)。

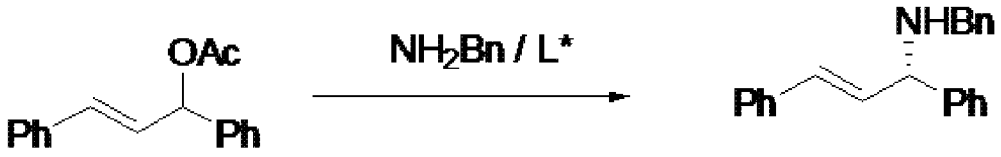


表 2

	通式（1）		溶剂	反应温度（℃）	反应时间(分钟)	生成物的立体构型	ee（%）
	R^1 的种类	M 的种类					
实施例 2-1	甲基	Fe	甲苯	0	240	*S* 型	99
实施例 2-2	乙基	Fe	甲苯	0	240	*S* 型	99
实施例 2-3	甲基	Ru	CH_2Cl_2	-25	90	*S* 型	99
实施例 2-4	乙基	Ru	CH_2Cl_2	-25	180	*S* 型	99

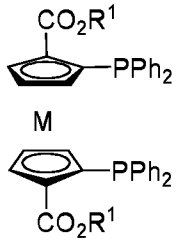
表 3

	通式（2）		溶剂	反应温度（℃）	反应时间	生成物的立体构型	ee（%）
	R^2 的种类	M 的种类					
实施例 2-5	H	Fe	CH_2Cl_2	20	20 分钟	*R* 型	55
实施例 2-6	H	Ru	CH_2Cl_2	20	20 分钟	*R* 型	60
实施例 2-7	Ac	Fe	CH_2Cl_2	20	20 分钟	*R* 型	22
实施例 2-8	Ac	Ru	CH_2Cl_2	20	20 分钟	*R* 型	44
实施例 2-9	Me	Fe	CH_2Cl_2	20	20 分钟	*R* 型	33
实施例 2-10	Me	Ru	CH_2Cl_2	20	20 分钟	*R* 型	42
实施例 2-11	H	Fe	甲苯	20	20 分钟	*R* 型	70
实施例 2-12	H	Ru	甲苯	20	20 分钟	*R* 型	69
实施例 2-13	H	Fe	THF	20	20 分钟	*R* 型	70
实施例 2-14	H	Ru	THF	20	20 分钟	*R* 型	67
实施例 2-15	H	Fe	DMF	20	20 分钟	*R* 型	28
实施例 2-16	H	Ru	DMF	20	20 分钟	*R* 型	46
实施例 2-17	H	Fe	THF	0	30 分钟	*R* 型	81
实施例 2-18	H	Fe	甲苯	0	30 分钟	*R* 型	76
实施例 2-19	H	Fe	THF	-10	120 分钟	*R* 型	86
实施例 2-20	H	Fe	THF	-25	8 小时	*R* 型	87
实施例 2-21	H	Fe	THF	-78	72 小时	*R* 型	88
实施例 2-22	H	Fe	甲苯	-10	60 分钟	*R* 型	61

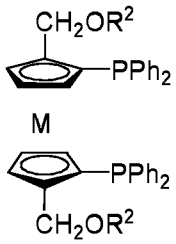
权 利 要 求 书

1、一种由 Pd-催化的烯丙基取代反应的立体选择性制造方法，其特征在于，

在将过渡金属配位化合物用作催化剂并由烯丙基位具有脱离基的烯烃与亲核试剂的取代反应使烯丙基位具有立体选择性的反应中，作为该过渡金属配位化合物，使用以下述通式（1）或（2）表示的以双膦化合物作为配体的 Pd 过渡金属配位化合物。



（1）



（2）

式中，R^1 表示碳原子数为 1～4 的烷基或含有酰胺官能基的基团，R^2 表示氢原子、碳原子数为 1～4 的烷基或者乙酰基，M 表示铁原子或者钌原子。

2、根据权利要求 1 所述的由 Pd-催化的烯丙基取代反应的立体选择性制造方法，其特征在于，

使用所述通式中的 M 为钌原子的以茂金属双膦化合物作为配体的 Pd 过渡金属配位化合物。

3、根据权利要求 1 所述的由 Pd-催化的烯丙基取代反应的立体选择性制造方法，其特征在于，

使用所述通式（1）的以双膦化合物作为配体的 Pd 过渡金属配位化合物，得到立体构型为 *S* 型的化合物。

4、根据权利要求 1 所述的由 Pd-催化的烯丙基取代反应的立体选择性制造方法，其特征在于，

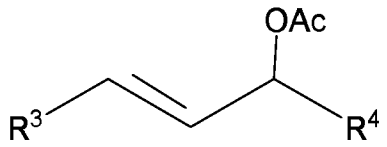
使用所述通式（2）的以双膦化合物作为配体的 Pd 过渡金属配位化合物，得到立体构型为 *R* 型的化合物。

5、根据权利要求 1 所述的由 Pd-催化的烯丙基取代反应的立体选择性制造方法，其特征在于，

所述烯烃是烯丙基乙酸酯。

6、根据权利要求 5 所述的由 Pd-催化的烯丙基取代反应的立体选择性制造方法，其特征在于，

所述烯丙基乙酸酯以下述通式（3）表示，



（3）

式中，R^3、R^4 表示具有取代基的或者不具有取代基的烷基、具有取代基的或者不具有取代基的芳基，Ac 表示乙酰基。

7、根据权利要求 1 所述的由 Pd-催化的烯丙基取代反应的立体选择性制造方法，其特征在于，

所述烯丙基取代反应是不对称烯丙基位烷基化反应。

8、根据权利要求 1 或 7 所述的由 Pd-催化的烯丙基取代反应的立体选择性制造方法，其特征在于，

所述亲核试剂是丙二酸二甲酯。

9、根据权利要求 7 所述的由 Pd-催化的烯丙基取代反应的立体选择性制造方法，其特征在于，

添加 N,S-双（三甲基甲硅烷基）乙酰胺和醋酸钠来进行反应。

10、根据权利要求 1 所述的由 Pd-催化的烯丙基取代反应的立体选择性制造方法，其特征在于，

所述烯丙基取代反应是不对称烯丙基位氨基化反应。

11、根据权利要求 1 或 10 所述的由 Pd-催化的烯丙基取代反应的立体选择性制造方法，其特征在于，

所述亲核试剂优选是苄胺。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2008/072561

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC：C07C67，C07C69, B01J31

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)

WPI，EPODOC，PAJ，CNPAT，CNKI, CAPLUS, REG

Fe，Ru，Pd，ruthenium，iron， palladium，cataly+，diphosphane，diphosphine，diphenylphosphane，diphenylphosphine，metallocene，ligand

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	Xie, Fang et al., Reversal in enantioselectivity for the palladium-catalyzed asymmetric allylic substitution with novel metallocene-based planar chiral diphosphine ligands, Tetrahedron Letters, Jan. 2008, Vol. 49, No.6, pages 1012-1015, see the whole document, especially tables 1-3 and scheme 1 and figures 1-2	1－11

☒ 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	Date of mailing of the international search report
10 Dec. 2008 (10.12.2008)	**08 Jan. 2009 (08.01.2009)**
Name and mailing address of the ISA/CN The State Intellectual Property Office, the P.R.China 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China 100088 Facsimile No. 86-10-62019451	Authorized officer Changxiaoyu Telephone No. (86-10)62084403

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2007)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2008/072561

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Liu, Delong et al., Novel C2-symmetric planar chiral diphosphine ligands and their application in Pd-catalyzed asymmetric allylic substitutions, Journal of Organic Chemistry, April 2007, Vol. 72, No. 18, pages 6992-6997, see the whole document, especially figures 1-2 and tables 1－3	1－3、5－11
X	Zhang, Wanbin et al., C2-Symmetric Diphosphine Ligands with Only the Planar Chirality of Ferrocene for the Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation, Journal of Organic Chemistry, 1999, Vol. 64, No. 17, pages 6247-6251, see the whole document, especially figures 1-2 and tables 1－3	1－3、5－11
X	Liu, Delong et al., Palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation with an enamine as the nucleophilic reagent, Tetrahedron Letters, 4 Sep. 2007, Vol. 48, No. 43, pages 7591-7594, see the whole document, especially figures 1-2 and tables 1－3	1－3、5－11
A	CN 1876668 A (UNIV SHANGHAI JIAOTONG), 13.Dec. 2006 (13.12.2006), see the whole document	1－11
A	CN 1876667 A (UNIV SHANGHAI JIAOTONG), 13.Dec. 2006 (13.12.2006), see the whole document	1－11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2008/072561

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 1876668 A	2006-12-13	WO 2007140717 A1	2007-12-13
CN 1876667 A	2006-12-13	WO 2007140717 A1	2007-12-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2008/072561

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

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

C07C 67/293 (2006.01)i

C07C 69/145 (2006.01)i

B01J 31/24 (2006.01)n

B01J 31/12 (2006.01)n

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2008/072561

A. 主题的分类

参见附加页

按照国际专利分类表(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：C07C67，C07C69, B01J31

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）)

WPI，EPODOC，PAJ，CNPAT，CNKI, CAPLUS, REG

钯，铁，钌，茂金属，丙烯+烯丙，双膦+二膦，立体+对映+手性+构型，催化，上海交通大学，日本化学工业株式会社，张万斌，谢芳，刘德龙，Fe，Ru，Pd，ruthenium，iron， palladium，cataly+，diphosphane，diphosphine，diphenylphosphane，diphenylphosphine，metallocene，ligand

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	Xie, Fang 等， Reversal in enantioselectivity for the palladium-catalyzed asymmetric allylic substitution with novel metallocene-based planar chiral diphosphine ligands， Tetrahedron Letters， 2008 年 1 月, 第 49 卷， 第 6 期, 第 1012-1015 页， 全文， 特别是表 1-3、流程图 1、图 1-2	1－11
X	Liu, Delong 等， Novel C_2-symmetric planar chiral diphosphine ligands and their application in Pd-catalyzed asymmetric allylic substitutions，Journal of Organic Chemistry， 2007 年 4 月, 第 72 卷, 第 18 期, 第 6992-6997 页， 全文， 特别是图 1－2、表 1－3	1－3、5－11
X	Zhang, Wanbin 等， C_2-Symmetric Diphosphine Ligands with Only the Planar Chirality of Ferrocene for the Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation，Journal of Organic Chemistry，1999 年, 第 64 卷, 第 17 期, 第 6247-6251 页， 全文， 特别是图 1－2、表 1－3	1－3、5－11

☒ 其余文件在 C 栏的续页中列出。　　☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

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

"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	国际检索报告邮寄日期
10.12 月 2008 (10.12.2008)	**08.1 月 2009 (08.01.2009)**
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088 传真号： (86-10)62019451	受权官员 常晓屿 电话号码：(86-10) **62084403**

C(续). 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
X	Liu, Delong 等， Palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation with an enamine as the nucleophilic reagent， Tetrahedron Letters，2007 年 9 月 4 日, 第 48 卷, 第 43 期, 第 7591-7594 页， 全文， 特别是图 1－2、表 1－3	1－3、5－11
A	CN 1876668 A （上海交通大学）， 13.12 月 2006 (13.12.2006)， 参见全文	1－11
A	CN 1876667 A （上海交通大学）， 13.12 月 2006 (13.12.2006)， 参见全文	1－11

国际检索报告

关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2008/072561

检索报告中引用的专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN 1876668 A	2006-12-13	WO 2007140717 A1	2007-12-13
CN 1876667 A	2006-12-13	WO 2007140717 A1	2007-12-13

A. 主题的分类

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

C07C 67/293 (2006.01)i

C07C 69/145 (2006.01)i

B01J 31/24 (2006.01)n

B01J 31/12 (2006.01)n