

(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
2020 年 3 月 26 日 (26.03.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/056565 A1

(51) 国际专利分类号:

C07C 67/333 (2006.01) *C07C 49/798* (2006.01)
C07C 69/757 (2006.01) *B01J 31/30* (2006.01)
C07C 235/82 (2006.01) *B01J 31/12* (2006.01)
C07C 45/67 (2006.01) *B01J 31/22* (2006.01)
C07C 49/67 (2006.01) *B01J 31/28* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2018/106061

(22) 国际申请日: 2018 年 9 月 17 日 (17.09.2018)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(71) 申请人: 南通纺织丝绸产业技术研究院 (NANTONG TEXTILE & SILK INDUSTRIAL TECHNOLOGY RESEARCH INSTITUTE) [CN/CN]; 中国江苏省南通市南通高新区新世纪大道 266 号江海智汇园 D1 号楼 1, Jiangsu 226300 (CN)。苏州大学 (SOOCHOW UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国江苏省苏州市相城区经济学路 8 号 1, Jiangsu 215137 (CN)。

(72) 发明人: 张士磊 (ZHANG, Shilei); 中国江苏省苏州市相城区经济学路 8 号 1, Jiangsu 215137 (CN)。毛玉健 (MAO, Yujian); 中国江苏省苏州市相城区经济学路 8 号 1, Jiangsu 215137 (CN)。刘晔 (LIU, Ye); 中国江苏省苏州市相城区经济学路 8 号 1, Jiangsu 215137 (CN)。桂晶晶 (GUI, Jingjing); 中国江苏省苏州市相城区经济学路 8 号 1, Jiangsu 215137 (CN)。陈韶华 (CHEN, Shaohua); 中国江

苏省苏州市相城区经济学路 8 号 1, Jiangsu 215137 (CN)。胡延维 (HU, Yanwei); 中国江苏省苏州市相城区经济学路 8 号 1, Jiangsu 215137 (CN)。

(74) 代理人: 苏州创元专利商标事务所有限公司 (SUZHOU CREATOR PATENT AND TRADEMARK AGENCY, LTD); 中国江苏省苏州市姑苏区干将西路 93 号 5 楼陶海峰, Jiangsu 215002 (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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, 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)。

(54) Title: APPLICATION OF METAL HYDRIDE/PALLADIUM COMPOUND SYSTEM IN PREPARATION OF 1,3-DICARBONYL COMPOUND IN CASCADE REACTION OF ELECTRON-DEFICIENT ALKENE COMPOUND

(54) 发明名称: 金属氢化物/钯化合物体系在缺电子烯化合物串联反应制备 1,3-二羰基化合物中的应用

(57) Abstract: Provided is an application of a metal hydride/palladium compound system in the preparation of a 1,3-dicarbonyl compound in a cascade reaction of an electron-deficient alkene compound, said reaction comprising the following steps: under the protection of nitrogen, a palladium compound and a metal hydride are suspended and stirred in a solvent, then an electron-deficient alkene compound is added; the mixture reacts at 0 °C to 100 °C for 0.3 to 10 hours; a saturated ammonium chloride aqueous solution is added to stop the reaction, and then extraction, drying by evaporation and purification by column chromatography are performed to obtain the product of 1,3-dicarbonyl compound. The hydride and palladium compound catalysts used in the method are reagents easily obtained in a laboratory; compared with the commonly used methods of hydrogenation with hydrogen gas, the method can be easily operated, and has high safety, mild conditions and high reaction yield.

(57) 摘要: 提供一种金属氢化物/钯化合物体系在缺电子烯化合物串联反应制备 1,3-二羰基化合物中的应用, 反应包括以下步骤: 氮气保护下, 把钯化合物和金属氢化物悬浮于溶剂中搅拌, 然后加入缺电子烯化合物, 在 0 °C ~ 100 °C 下反应 0.3 ~ 10 小时, 加入饱和氯化铵水溶液中止反应, 然后萃取、蒸干、柱层析纯化, 得到产物 1,3-二羰基化合物。所用的氢化物和钯化合物催化剂都是实验室中容易获得的试剂, 相比于常用的氢气氢化方法, 此方法更易操作, 安全性更高, 条件温和, 反应收率高。

本国际公布：

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

金属氢化物/钼化合物体系在缺电子烯化合物

串联反应制备1,3-二羰基化合物

串

中的应用

技术领域

[0001] 本发明属于有机合成技术领域，具体涉及金属氢化物/钼化合物体系在缺电子烯化合物Michael-Dieckmann串联反应中的应用。

背景技术

[0002] 氢化钠是一种实验室及工业上经常使用的强碱，长期以来，很少有做为还原剂被使用的相关报道。现有利用氢化钠的技术都需要大大过量的氢化钠(超过5当量)，而且需要至少2当量的碘化钠做为促进剂。

[0003] 缺电子烯化合物的还原是一种常见的化学转化，生成相应的饱和的羰基化合物。这类反应一般是使用氢气/钼碳条件进行还原；另外，一些氢负试剂，比如[(Ph₃P)CuH]₆(Stryker试剂)、R₃SiH、Hantzsch 酯等也可以完成这种缺电子双键的还原。但是，这些还原条件要么具有一定的危险性，比如易爆炸的氢气；要么试剂较贵、反应缺乏原子经济性并且反应后需要处理较多的废弃物，比如[(Ph₃P)CuH]₆(Stryker试剂)、R₃SiH、Hantzsch 酯等。

发明概述

技术问题

[0004] 本发明要解决的技术问题是提供一种金属氢化物/钼化合物催化还原体系的应用，从而提供一种邻位酯基取代的缺电子烯化合物 **1** 进行Michael-Dieckmann串联反应，生成1,3-二羰基化合物 **3** 的方法。

问题的解决方案

技术解决方案

[0005] 本发明采用如下技术方案：

[0006] 金属氢化物/钼化合物体系在缺电子烯化合物串联反应制备1,3-二羰基化合物中

的应用。

[0007] 本发明实现以上提及的串联反应 (Michael-Dieckmann) 的技术手段是以金属氢化物为还原剂, 钯及其盐类为催化剂, 以缺电子烯化合物为底物, 在溶剂中反应得到串联产物1,3-二羰基化合物。

[0008] 本发明中, 所述金属氢化物为氢化钠、氢化锂、氢化钾和氢化钙, 优选氢化钠和氢化锂, 更优选氢化钠。

[0009] 本发明中, 所述钯化合物为氯化钯、醋酸钯、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ 、 $[(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{PdCl}]_2$ 、 $\text{Pd}(\text{dppp})\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}(\text{C}_6\text{H}_5\text{CN})_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}(\text{OH})_2$, 优选氯化钯和醋酸钯, 更优选氯化钯。

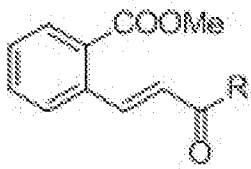
发明的有益效果

有益效果

[0010] 氢化钠/钯进行Michael-Dieckmann串联反应有以下几点优势: 1) 相比于其它还原剂, 氢化钠价格非常便宜; 相比于氢气还原, 氢化钠方法的安全性更高。2) 氢化钠分子量小而且组成简单, 反应中使用量少, 所以用氢化钠做为还原剂是一种原子经济的方法; 副产物除了无害的钠盐, 没有其它废物产生。3) 氢化钠和钯催化剂都是实验室常用的试剂, 使用起来非常方便。4) 相比于Stryker试剂, 氢化钠/钯的组合价格要低廉很多, 而且钯试剂可以回收利用, 所以更适用于实验室和工业应用。

[0011] 本发明中, 缺电子烯化合物的化学结构式如下:

[]



[0012] R为芳基、烷基、烷氧基、胺基等。

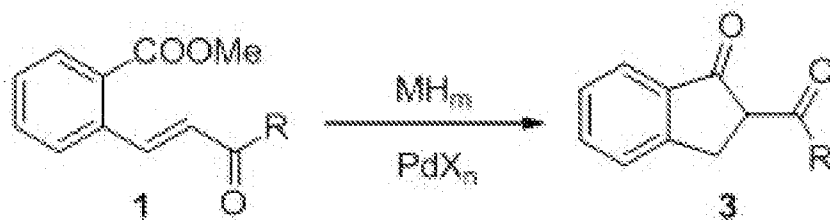
[0013] 本发明中, 所述钯化合物、金属氢化物、缺电子烯化合物的摩尔比为(0.01~1):(1~5)

:1, 优选的, 所述钯化合物、金属氢化物、缺电子烯化合物的摩尔比为(0.05~0.15):(1~3):1, 更优选的, 所述钯化合物、金属氢化物、缺电子烯化合物的摩尔

比为0.1:(1.5~2.5):1, 最更优选的, 所述钯化合物、金属氢化物、缺电子烯化化合物的摩尔比为0.1:2:1。

[0014] 上述技术方案可表示如下:

[]



[0015] 其中的R为芳基、烷基、烷氧基、胺基等; M为锂、钠、钾、钙等金属。

[0016] 现有技术从化合物 **1** 到 **3** 的转化, 可以分步完成, 比如先用氢气还原双键, 再用碱处理从而得到 **3**; 也可以使用Stryker试剂一锅串联完成, 也就是先把 **1** 中的缺电子烯进行Michael类型的共轭还原、Dieckmann反应得到 **3**; 其中, 分步反应操作复杂, 成本较高, 产生的废物多, 一锅串联反应虽然简单, 但是Stryker试剂非常昂贵 (1g>500元), 所以综合成本其实比分步法还要高。

[0017] 本发明金属氢化物/钯化合物体系在缺电子烯化合物串联反应制备1,3-二羰基化合物的方法可如下所述: 氮气保护下, 把钯化合物和金属氢化物悬浮于溶剂中搅拌5分钟, 加入缺电子烯化合物, 在0°C~100°C下反应0.3~10小时, 加入饱和氯化铵水溶液中止反应, 用溶剂萃取, 蒸干, 柱层析纯化, 得到产物。

[0018] 上述技术方案中, 所述溶剂为DMA(N,N-二甲基乙酰胺)、DMF、THF、DME或者二氧六环。

[0019] 上述技术方案中, 所述反应的温度为0°C~100°C, 优选25~60°C; 所述反应的时间为0.3~10小时, 优选0.3~2小时。

[0020] 从邻位酯基取代的缺电子烯化合物 **1** 制备1,3-二羰基化合物 **3**, 一般采用两类方法: 一类是使用氢气/钯碳进行氢化还原双键, 然后在碱性下发生Dieckmann缩合, 在这个过程中, 氢气的使用是一个潜在的危险因素, 操作不当就会引起着火、爆炸; 另一类是使用价格非常昂贵的Stryker试剂直接串联反应。所以本发明使用相对比较安全且价格低廉的金属氢化物用于Michael-Dieckmann串联反应具有重要的意义; 而且更重要的是, 此方法充分利用了氢化钠的还原性和碱性, 是非常原子经济的方法。

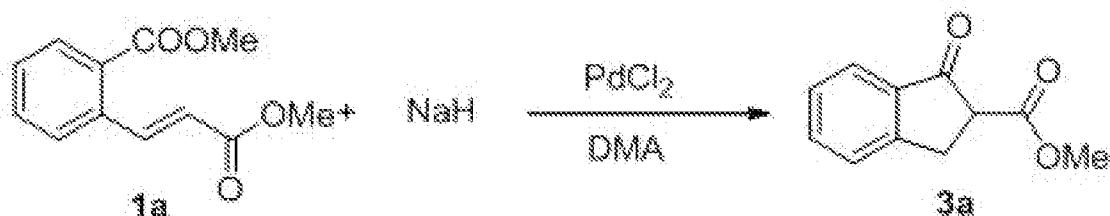
[0021] 本发明所用的氢化物和钯化合物催化剂都是实验室中容易获得的试剂，相比于常用的氢气氢化方法，此方法更易操作，安全性更高，条件温和，反应收率高。

发明实施例

本发明的实施方式

[0022] 实施例1

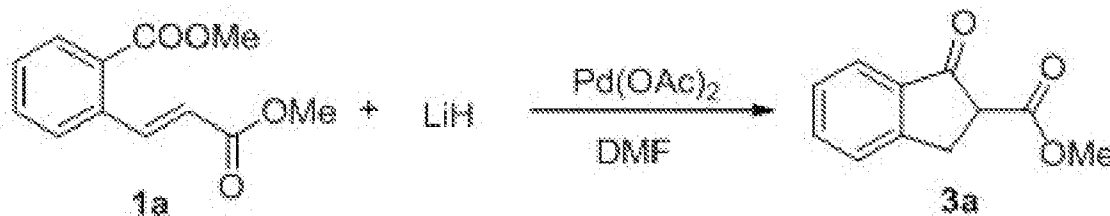
[]



[0023] 氮气保护下，氯化钯 (5.3 mg, 0.03 mmol, 10 mol%)和氢化钠 (60% in oil, 24 mg, 0.6 mmol, 2 equiv)悬浮于DMA (1.5 mL)，25℃搅拌5分钟，加入化合物 **1a** (0.3 mmol)在 DMA (0.5 mL)的溶液，然后在25℃反应2小时，加入饱和氯化铵水溶液中止反应，用乙酸乙酯萃取，合并萃取液，用硫酸钠干燥，旋蒸蒸干，柱层析纯化，得到产物 **3a**，收率>99%。The mixture of enol and keto form, enol/keto = 16/84. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.37 (br, 1H, enol), 7.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.53-7.35 (m, 2H), 3.86 (s, 3H, enol), 3.79 (s, 3H, keto), 3.74 (dd, *J* = 8.1, 3.9 Hz, 1H, keto), 3.57 (dd, *J* = 17.3, 3.4 Hz, 1H, keto), 3.52 (s, 2H, enol), 3.38 (dd, *J* = 17.2, 8.2 Hz, 1H, keto). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ 199.58, 169.68, 153.73, 143.33 (enol), 135.61, 135.32 (enol), 129.54 (enol), 127.97, 126.97 (enol), 126.68, 124.86, 120.89, 102.30 (enol), 53.27, 52.95, 51.39 (enol), 32.65 (enol), 30.40. LR-MS (ESI): *m/z* 191.2 [M+H]⁺.

[0024] 实施例2

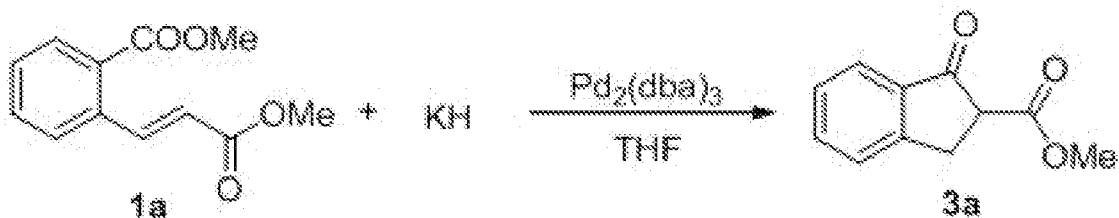
[]



[0025] 氮气保护下, 醋酸钯 (2.7 mg, 0.015 mmol, 5 mol%) 和氢化锂 (7.2 mg, 0.9 mmol, 3.0 equiv) 悬浮于 DMF (1.5 mL), 25°C 搅拌 5 分钟, 加入化合物 **1a** (0.3 mmol) 在 DMF (0.5 mL) 的溶液, 然后在 100°C 反应 0.3 小时, 加入饱和氯化铵水溶液中止反应, 用乙酸乙酯萃取, 合并萃取液, 用硫酸钠干燥, 旋蒸蒸干, 柱层析纯化, 得到产物 **3a**, 收率 91%。

[0026] 实施例 3

[]



[0027] 氮气保护下, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2.7 mg, 0.003 mmol, 1 mol%) 和氢化钾 (30% in oil, 200 mg, 1.5 mmol, 5 equiv) 悬浮于 THF (1.5 mL), 25°C 搅拌 5 分钟, 加入化合物 **1a** (0.3 mmol) 在 THF (0.5 mL) 的溶液, 然后在 0°C 反应 10 小时, 加入饱和氯化铵水溶液中止反应, 用乙酸乙酯萃取, 合并萃取液, 用硫酸钠干燥, 旋蒸蒸干, 柱层析纯化, 得到产物 **3a**, 收率 82%。

[0028] 实施例 4

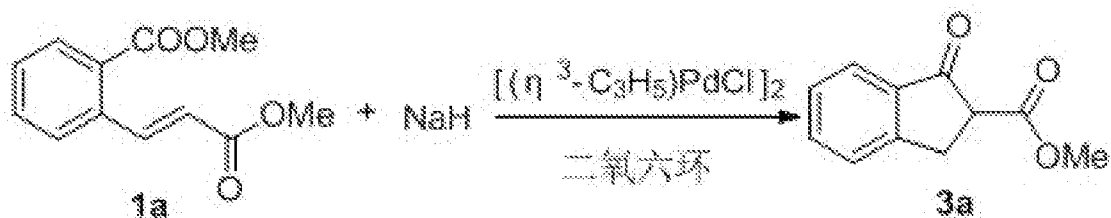
[]



[0029] 氮气保护下, $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ (100 mg, 0.3 mmol, 100 mol%) 和氢化钙 (24 mg, 0.6 mmol, 2.0 equiv) 悬浮于 DME (1.5 mL), 25°C 搅拌 5 分钟, 加入化合物 **1a** (0.3 mmol) 在 DME (0.5 mL) 的溶液, 然后在 90°C 反应 0.3 小时, 加入饱和氯化铵水溶液中止反应, 用乙酸乙酯萃取, 合并萃取液, 用硫酸钠干燥, 旋蒸蒸干, 柱层析纯化, 得到产物 **3a**, 收率 83%。

[0030] 实施例 5

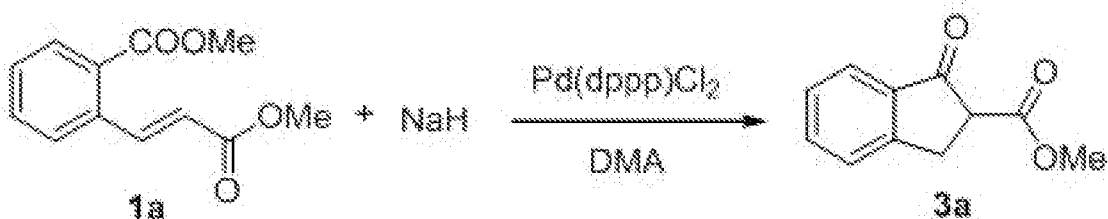
[]



[0031] 氮气保护下, $[(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{PdCl}]_2$ (2.1 mg, 0.006 mmol, 2 mol%)和氢化钠(60% in oil, 12 mg, 0.30 mmol, 1.0 equiv)悬浮于二氧六环 (1.5 mL), 25°C搅拌5分钟, 加入化合物 **1a** (0.3 mmol)在二氧六环 (0.5 mL)的溶液, 然后在30°C反应2小时, 加入饱和氯化铵水溶液中止反应, 用乙酸乙酯萃取, 合并萃取液, 用硫酸钠干燥, 旋蒸蒸干, 柱层析纯化, 得到产物 **3a**, 收率65%。

[0032] 实施例6

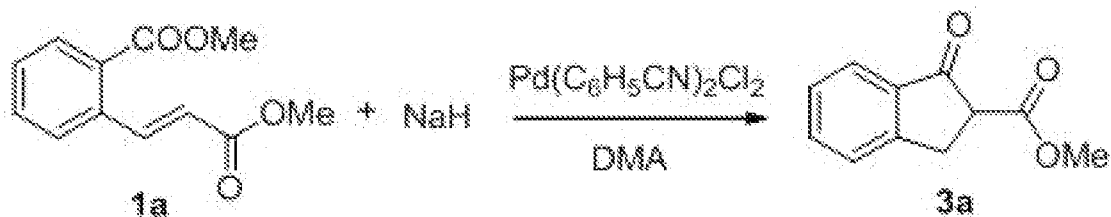
[]



[0033] 氮气保护下, Pd(dppp)Cl_2 (18 mg, 0.03 mmol, 10 mol%)和氢化钠 (60% in oil, 24 mg, 0.6 mmol, 2 equiv)悬浮于DMA (1.5 mL), 25°C搅拌5分钟, 加入化合物 **1a** (0.3 mmol)在 DMA (0.5 mL)的溶液, 然后在25°C反应2小时, 加入饱和氯化铵水溶液中止反应, 用乙酸乙酯萃取, 合并萃取液, 用硫酸钠干燥, 旋蒸蒸干, 柱层析纯化, 得到产物 **3a**, 收率63%。

[0034] 实施例7

[]

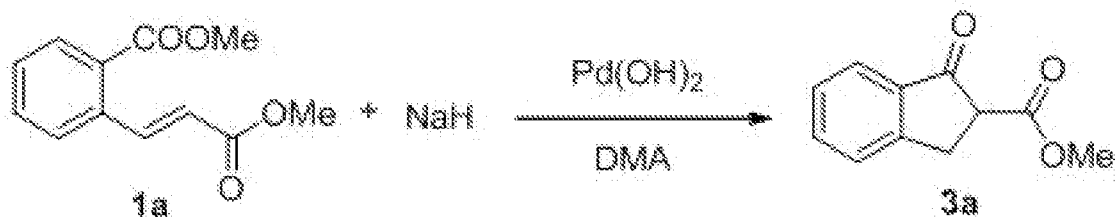


[0035] 氮气保护下, $\text{Pd(C}_6\text{H}_5\text{CN)}_2\text{Cl}_2$ (11.4 mg, 0.03 mmol, 10 mol%)和氢化钠 (60% in oil, 24 mg, 0.6 mmol, 2 equiv)悬浮于DMA (1.5 mL), 25°C搅拌5分钟, 加入化合物 **1a** (0.3 mmol)在 DMA (0.5 mL)的溶液, 然后在25°C反应2小时, 加入饱和氯化铵水溶液中止反应, 用乙酸乙酯萃取, 合并萃取液, 用硫酸钠干燥, 旋蒸蒸干,

柱层析纯化, 得到产物 **3a**, 收率77%。

[0036] 实施例8

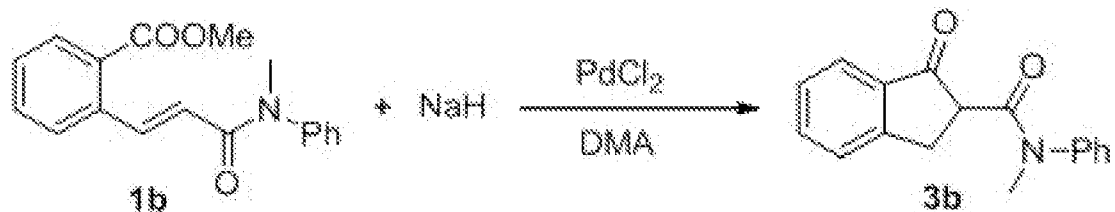
[]



[0037] 氮气保护下, Pd(OH)₂ (4.2 mg, 0.03 mmol, 10 mol%)和氢化钠 (60% in oil, 24 mg, 0.6 mmol, 2 equiv)悬浮于DMA (1.5 mL), 25°C搅拌5分钟, 加入化合物 **1a** (0.3 mmol)在 DMA (0.5 mL)的溶液, 然后在25°C反应2小时, 加入饱和氯化铵水溶液中止反应, 用乙酸乙酯萃取, 合并萃取液, 用硫酸钠干燥, 旋蒸蒸干, 柱层析纯化, 得到产物 **3a**, 收率69%。

[0038] 实施例9

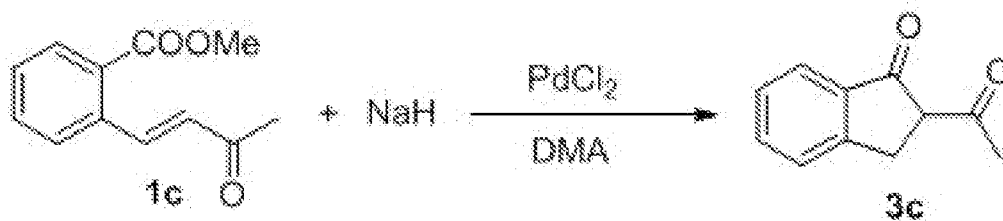
[]



[0039] 氮气保护下, 氯化钯 (5.3 mg, 0.03 mmol, 10 mol%)和氢化钠 (60% in oil, 24 mg, 0.6 mmol, 2 equiv)悬浮于DMA (1.5 mL), 25°C搅拌5分钟, 加入化合物 **1b** (0.3 mmol)在 DMA (0.5 mL)的溶液, 然后在25°C反应2小时, 加入饱和氯化铵水溶液中止反应, 用乙酸乙酯萃取, 合并萃取液, 用硫酸钠干燥, 旋蒸蒸干, 柱层析纯化, 得到产物 **3b**, 收率98%。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.69 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.59-7.40 (m, 6H), 7.38-7.29 (m, 2H), 3.74 (dd, *J* = 8.0, 4.3 Hz, 1H), 3.56 (dd, *J* = 16.9, 3.9 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.13 (dd, *J* = 16.8, 8.1 Hz, 1H). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ 202.19, 169.67, 154.41, 143.94, 135.80, 135.10, 129.94, 128.24, 127.95, 127.61, 126.46, 124.42, 51.10, 37.92, 31.80. LR-MS (ESI): *m/z* 266.1 [M+H]⁺。

[0040] 实施例10

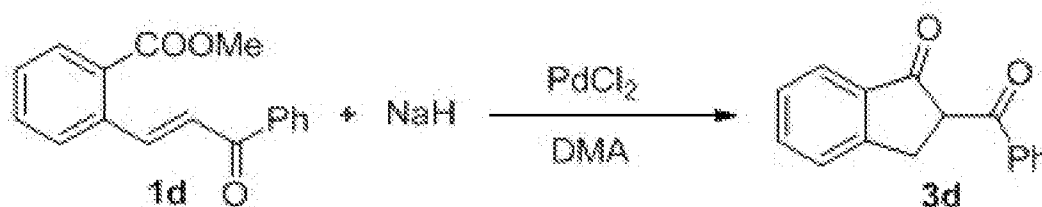
[]



[0041] 氮气保护下，氯化钯 (5.3 mg, 0.03 mmol, 10 mol%)和氢化钠 (60% in oil, 24 mg, 0.6 mmol, 2 equiv)悬浮于DMA (1.5 mL), 25°C搅拌5分钟，加入化合物 **1c** (0.3 mmol)在 DMA (0.5 mL)的溶液，然后在25°C反应2小时，加入饱和氯化铵水溶液中止反应，用乙酸乙酯萃取，合并萃取液，用硫酸钠干燥，旋蒸蒸干，柱层析纯化，得到产物 **3c**，收率98%。The mixture of enol and keto form, enol/keto = 84/16. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.81 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, enol), 7.72 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, keto), 7.63-7.46 (m, 2H, enol and keto), 7.44-7.33 (m, 1H, enol and keto), 4.11-3.92 (m, 1H, keto), 3.77-3.68 (m, 1H, keto), 3.58 (s, 2H, enol), 3.12 (dd, *J* = 17.4, 7.7 Hz, 1H, keto), 2.49 (s, 3H, keto), 2.17 (s, 3H, enol). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ 201.52 (keto), 199.85 (keto), 191.56, 177.60, 154.24 (keto), 147.63, 138.31, 135.52 (keto), 135.14 (keto), 132.88, 127.76 (keto), 127.43, 126.73 (keto), 125.85, 124.61 (keto), 123.28, 110.56, 62.07 (keto), 30.38, 29.82 (keto), 28.00 (keto), 21.18. LR-MS (ESI): *m/z* 175.1 [M+H]⁺.

[0042] 实施例11

[]

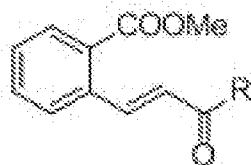


[0043] 氮气保护下，氯化钯 (5.3 mg, 0.03 mmol, 10 mol%)和氢化钠 (60% in oil, 24 mg, 0.6 mmol, 2 equiv)悬浮于DMA (1.5 mL), 25°C搅拌5分钟，加入化合物 **1d** (0.3 mmol)在 DMA (0.5 mL)的溶液，然后在25°C反应2小时，加入饱和氯化铵水溶液中止反应，用乙酸乙酯萃取，合并萃取液，用硫酸钠干燥，旋蒸蒸干，柱层析纯化，得到产物 **3d**，收率99%。The mixture of enol and keto form, enol/keto = 87/13. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 15.08 (br, 1H, enol), 8.14 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H,

keto), 8.00-7.92 (m, 2H, enol), 7.89 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, enol), 7.73 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, keto), 7.62-7.48 (m, 5H, enol and keto), 7.44 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, enol), 7.40-7.35 (m, 1H, keto), 4.87 (dd, $J = 7.4, 2.6$ Hz, 1H, keto), 3.94 (s, 2H, enol), 3.90-3.75 (m, 1H, keto), 3.34 (dd, $J = 17.1, 7.7$ Hz, 1H, keto). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): δ 200.12 (keto), 195.95, 194.40 (keto), 170.91, 154.47 (keto), 148.70, 145.81 (keto), 138.03, 136.43 (keto), 135.41 (keto), 134.94 (keto), 133.68 (keto), 133.47, 131.40, 129.96, 128.74, 128.25, 127.83 (keto), 127.59, 126.65 (keto), 125.73, 124.77(keto), 123.57, 109.58, 56.69 (keto), 32.37, 30.20 (keto). LR-MS (ESI): m/z 237.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

权利要求书

- [权利要求 1] 金属氢化物/钯化合物体系在缺电子烯化合物串联反应制备1,3-二羰基化合物中的应用。
- [权利要求 2] 根据权利要求1所述的应用，其特征在于，所述金属氢化物包括氢化钠、氢化锂、氢化钾、氢化钙；所述钯化合物包括氯化钯、醋酸钯、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ 、 $[(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{PdCl}]_2$ 、 $\text{Pd}(\text{dppp})\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}(\text{C}_6\text{H}_5\text{CN})_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ 。
- [权利要求 3] 根据权利要求2所述的应用，其特征在于，所述金属氢化物为氢化钠或者氢化锂；所述钯化合物为氯化钯或者醋酸钯。
- [权利要求 4] 根据权利要求3所述的应用，其特征在于，所述金属氢化物为氢化钠；所述钯化合物为氯化钯。
- [权利要求 5] 根据权利要求1所述的应用，其特征在于，所述缺电子烯化合物的化学结构式如下：



R选自芳基、烷基、烷氧基、胺基。

- [权利要求 6] 根据权利要求1所述的应用，其特征在于，所述钯化合物、金属氢化物、缺电子烯化合物的摩尔比为 $(0.01\sim 1):(1\sim 5):1$ 。
- [权利要求 7] 根据权利要求6所述的应用，其特征在于，所述钯化合物、金属氢化物、缺电子烯化合物的摩尔比为 $(0.05\sim 0.15):(1\sim 3):1$ 。
- [权利要求 8] 根据权利要求1所述的应用，其特征在于，所述串联反应为，氮气保护下，把钯化合物和金属氢化物悬浮于溶剂中搅拌，然后加入缺电子烯化合物，在 $0^\circ\text{C}\sim 100^\circ\text{C}$ 下反应 $0.3\sim 10$ 小时，加入饱和氯化铵水溶液中止反应，然后萃取、蒸干、柱层析纯化，得到产物1,3-二羰基化合物。
- [权利要求 9] 根据权利要求8所述的应用，其特征在于，所述溶剂为DMA、DMF、

THF、DME或者二氧六环。

[权利要求 10] 根据权利要求8所述的应用，其特征在于，所述反应的温度为25～60℃；所述反应的时间为0.3～2小时。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2018/106061

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C 67/333(2006.01)i; C07C 69/757(2006.01)i; C07C 235/82(2006.01)i; C07C 45/67(2006.01)i; C07C 49/67(2006.01)i; C07C 49/798(2006.01)i; B01J 31/30(2006.01)i; B01J 31/12(2006.01)i; B01J 31/22(2006.01)i; B01J 31/28(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 B01J

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, CNKI, CNPAT, CNTXT, REGISTRY(STN), CAPLUS(STN), MARPAT(STN); 苏州大学, 南通纺织丝绸产业技术研究院, 张士磊, 毛玉健, 刘晔, 桂晶晶, 陈韶华, 胡延维, 氢化钠, 钯, 烯, 二巯基, 还原, 亲核, Pd, PdCl₂, NaH, alkene +, +carboxyl+, reduction, nucleophilic

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	CN 108976122 A (NANTONG TEXTILE & SILK INDUSTRIAL TECHNOLOGY RESEARCH INSTITUTE ET AL.) 11 December 2018 (2018-12-11) claims 1-10	1-10
E	CN 109053446 A (ZHANGJIAGANG INSTITUTE OF INDUSTRIAL TECHNOLOGIES SOOCHOW UNIVERSITY ET AL.) 21 December 2018 (2018-12-21) claims 1-10	1-10
X	WO 2010/057865 A1 (GLAXO GROUP LIMITED ET AL.) 27 May 2010 (2010-05-27) description, page 23	1, 5-10
A	WO 2018/079759 A1 (SHIONOGI & CO., LTD.) 03 May 2018 (2018-05-03) description, page 121	1-10
A	SASS, D. C. et al. "Solvent Effect in Reactions Using Stryker's Reagent" <i>Journal of Organic Chemistry</i> , Vol. 77, 18 September 2012 (2012-09-18), pp. 9374-9478	1-10



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

28 May 2019

Date of mailing of the international search report

17 June 2019

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing
100088
China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2018/106061

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ITOH, T. et al. "1, 4-Addition of Arylboronic Acids to β -aryl- α , β -unsaturated, Ketones and Esters Catalyzed by a Rhodium(I)-chiraphos Complex for Catalytic and Enantioselective Synthesis of Selective Endothelin A Receptor Antagonists" <i>Tetrahedron</i> , Vol. 62, 31 December 2006 (2006-12-31), pp. 9610-9621	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2018/106061

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	108976122	A	11 December 2018	None			
CN	109053446	A	21 December 2018	None			
WO	2010/057865	A1	27 May 2010	GB	0821166	D0	24 December 2008
WO	2018/079759	A1	03 May 2018	None			

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2018/106061

A. 主题的分类

C07C 67/333(2006.01)i; C07C 69/757(2006.01)i; C07C 235/82(2006.01)i; C07C 45/67(2006.01)i;
C07C 49/67(2006.01)i; C07C 49/798(2006.01)i; B01J 31/30(2006.01)i; B01J 31/12(2006.01)i; B01J
31/22(2006.01)i; B01J 31/28(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 B01J

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, CNKI, CNPAT, CNTXT, REGISTRY(STN), CAPLUS(STN), MARPAT(STN): 苏州大学, 南通纺织丝绸产业技
术研究院, 张士磊, 毛玉健, 刘晔, 桂晶晶, 陈韶华, 胡延维, 氯化钠, 钯, 烯, 二羰基, 还原, 亲核, Pd,
PdCl₂, NaH, alkene+, +carboxyl+, reduction, nucleophilic

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
E	CN 108976122 A (南通纺织丝绸产业技术研究院等) 2018年 12月 11日 (2018 - 12 - 11) 权利要求第1-10项	1-10
E	CN 109053446 A (苏州大学张家港工业技术研究院等) 2018年 12月 21日 (2018 - 12 - 21) 权利要求第1-10项	1-10
X	W0 2010/057865 A1 (GLAXO GROUP LIMITED等) 2010年 5月 27日 (2010 - 05 - 27) 说明书第23页	1, 5-10
A	W0 2018/079759 A1 (盐野义制药株式会社) 2018年 5月 3日 (2018 - 05 - 03) 说明书第121页	1-10
A	SASS, D. C. 等. "Solvent Effect in Reactions Using Stryker' s Reagent" J. Org. Chem., 第77卷, 2012年 9月 18日 (2012 - 09 - 18), 第9374-9478页	1-10

☒ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

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

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

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

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

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

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2019年 5月 28日

国际检索报告邮寄日期

2019年 6月 17日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局(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

授权官员

迟丽娜

电话号码 86-(10)-53962330

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
A	ITO H, T. 等. "1, 4-Addition of arylboronic acids to β -aryl- α , β -unsaturated, ketones and esters catalyzed by a rhodium(I) - chiraphos complex for catalytic and enantioselective synthesis of selective endothelin A receptor antagonists" Tetrahedron, 第62卷, 2006年 12月 31日 (2006 - 12 - 31), 第9610-9621页	1-10

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2018/106061

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
CN	108976122	A	2018年 12月 11日	无	
CN	109053446	A	2018年 12月 21日	无	
WO	2010/057865	A1	2010年 5月 27日	GB 0821166 D0	2008年 12月 24日
WO	2018/079759	A1	2018年 5月 3日	无	