

(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



PCT



(10) 国际公布号

WO 2010/055376 A1

(43) 国际公布日
2010 年 5 月 20 日 (20.05.2010)

- (51) 国际专利分类号:
C07F 7/18 (2006.01) C07B 53/00 (2006.01)
C07C 335/16 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/IB2009/006808
- (22) 国际申请日: 2009 年 9 月 11 日 (11.09.2009)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
CN200810042938 2008 年 9 月 12 日 (12.09.2008) CN
- (71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 帝斯曼知识产权资产管理有限公司 (DSM IP ASSETS B.V.) [NL/NL]; 荷兰海尔伦市 6411 号海特欧文路 1 室, 6411 (NL)。 复旦大学 (FUDAN UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国上海市邯郸路 220 号, Shanghai 200433 (CN)。
- (72) 发明人: 及
- (75) 发明人/申请人 (仅对美国): 陈芬儿 (CHEN, Fen-Er) [—/CN]; 中国上海市邯郸路 220 号, Shanghai 200433 (CN)。 熊非 (XIONG, Fei) [—/CN]; 中国上海市武川路 78 弄 92 号 301 室, Shanghai 200433 (CN)。 王苏西 (WANG, Su-Xi) [—/CN]; 中国上海市宝山区共康八村 62 栋 202 室, Shanghai 200436 (CN)。 陈旭翔 (CHEN, Xu-Xiang) [—/CN]; 中国上海市逸仙路 655 弄 17 号 1102 室, Shanghai 200434

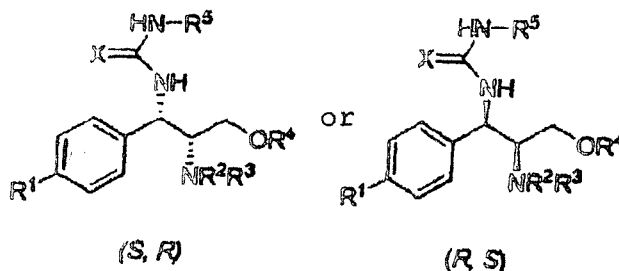
(CN)。 赵磊 (ZHAO, Lei) [—/CN]; 中国上海市武川路 78 弄 92 号 301 室, Shanghai 200433 (CN)。 陈文学 (CHEN, Wen-Xue) [—/CN]; 中国上海市国福路 30 弄 3 号 201 室, Shanghai 200433 (CN)。

- (74) 代理人: 科特·曼福瑞德 博士 (KURT, Manfred); 帝斯曼营养产品有限公司 瑞士凯瑟奥古斯特市威密斯威格路 576 号, CH-4303 (CH)。
- (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, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, 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, PE, 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, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

[见续页]

(54) Title: CHIRAL AMINE-(SULPHUR) UREA DOUBLE FUNCTIONAL CATALYST AND SYNTHESIS METHOD AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 手性胺-(硫)脲双功能催化剂及其合成方法和应用



(57) Abstract: A chiral amino- (thio) carbamide dual function tructural formulas (S, R) or (R, S) wherein R¹ is hydrogen, a nitro group, alkylsulfonyl group, alkylsulfinyl group, cyano group, halogen or C₁-C₄ alkoxy group; R² and R³ are hydrogen, C₁-C₆ straight chain or branched alkyl groups, C₃-C₈ cycloalkyl groups, C₂-C₆ alkenyl groups, C₂-C₆ alkynyl groups, aralkyl groups or aralkenyl groups; R⁴ is a C₁-C₄ alkylsilyl group, arylsilyl group, aralkylsilyl group, C₁-C₆ alkyl group, substituted alkyl group, aralkyl group, C₂-C₆ alkenyl group or C₂-C₆ alkynyl group; R⁵ is a C₃-C₈ cycloalkyl group, C₁-C₆ alkylsulfinyl group, heterocyclic group, aryl group or R⁶ or/and R⁷-substituted aryl group, where the said R⁶ or R⁷ substituent is a perfluoro C₁-C₄ alkyl group, C₁-C₄ alkoxy group, halogen, nitro group, alkyl-acyl group, alkylsulfonyl or alkylsulfinyl group; and X is sulfur or oxygen.

(57) 摘要: 手性胺-(硫)脲双功能催化剂具有 (S, R) 或 (R, S) 二种构型。式中, R¹ 为氢、硝基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、氰基、卤素或 C₁-C₄ 的烷氧基; R²、R³ 为氢、C₁-C₆ 直链或支链的烷基、C₃-C₈ 环烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、芳烷基或芳烯基; R⁴ 为 C₁-C₄ 烷基硅基、芳基硅基、芳烷基硅基、C₁-C₆ 烷基、取代的烷基、芳烷基、C₂-C₆ 烯基 C₂-C₆ 炔基; R⁵ 为 C₃-C₈ 环烷基、C₁-C₆ 烷基亚磺酰基、杂环基、芳香基或 R⁶ 和/或 R⁷ 取代的芳香基, 其中, 所述的 R⁶ 或 R⁷ 取代基为全氟 C₁-C₄ 的烷基、C₁-C₄ 的烷氧基、卤素、硝基、烷基酰基、烷基磺酰基或烷基亚磺酰基; X 为硫或氧。

WO 2010/055376 A1



本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

— 在修改权利要求的期限届满之前进行，在收到该修改后将重新公布(细则 48.2(h))。

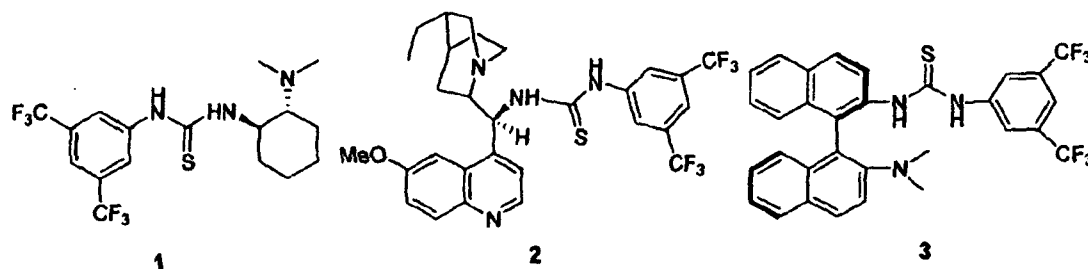
手性胺-(硫)脲双功能催化剂及其合成方法和应用

技术领域

本发明属于有机化学领域，具体涉及一种新型手性胺-(硫)脲双功能催化剂及其合成方法和在不对称催化反应中的应用。

背景技术

自 1998 年 Jacobsen 小组首次报道了手性硫脲催化的不对称 Strecker 反应以来 (*J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 2395), 手性(硫)脲衍生物凭借其高效的催化活性和广泛的适用范围等优点, 近年来引起了化学家极大的研究兴趣。手性(硫)脲具有弱的 Brønsted 酸性, 可通过氢键稳定反应过渡态, 从而促进反应的进行。2003 年, Takemoto 小组在手性(硫)脲分子中引入 Lewis 碱性基团, 开发出一种以环己二胺衍生的手性叔胺-(硫)脲双功能催化剂 1 (*J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 12672), 该催化剂可同时活化亲核与亲电试剂, 更有效地进行立体控制, 在不对称 Mannich 反应、Michael 加成、Baylis-Hillman 反应等许多有机反应中表现出了高效的手性诱导能力。此后, 人们又相继开发出以手性金鸡纳碱和手性联萘衍生的同类催化剂 2 和 3 (*Org. Lett.* 2005, 7, 1967; *Org. Lett.* 2005, 7, 4293), 均取得了很好的催化效果。



手性胺-(硫)脲双功能催化剂已经越来越多地应用于不对称反

应中,但是到目前为止,所报道的此类催化剂仍非常有限,而且有些催化剂合成繁琐、反应条件苛刻、成本较高,难以在工业上应用,因此开发一类低成本、易合成、高效的新型手性胺-(硫)脲双功能催化剂,是目前该领域研究的核心内容。

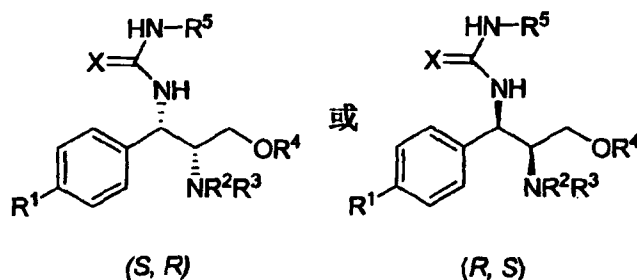
发明内容

本发明所要解决的技术问题在于提供一种新型的手性胺-(硫)脲双功能催化剂,具有低成本、高效的特点。

本发明所要解决的另一技术问题在于提供一种上述手性胺-(硫)脲双功能催化剂的合成方法。

本发明所要解决的再一技术问题在于提供上述手性胺-(硫)脲双功能催化剂在不对称反应中的应用。

本发明解决上述技术问题所采取的技术方案是:一种手性胺-(硫)脲双功能催化剂,催化剂具有如下结构式:



式中, R^1 为氢、硝基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、氰基、卤素或 $C_1\sim C_4$ 的烷氧基;

R^2 、 R^3 为氢、 $C_1\sim C_6$ 直链或支链的烷基、 $C_3\sim C_8$ 环烷基、 $C_2\sim C_6$ 烯基、 $C_2\sim C_6$ 炔基、芳烷基或芳烯基;

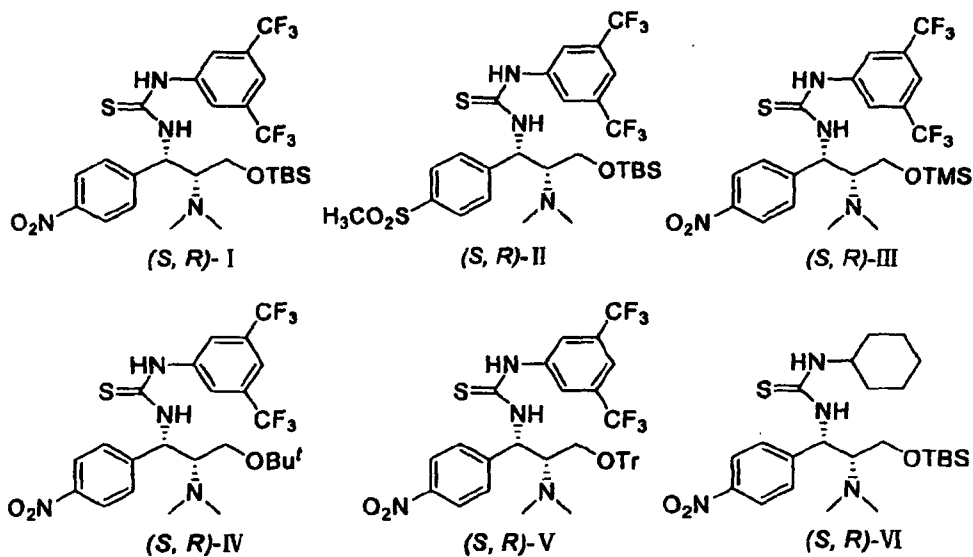
R^4 为 $C_1\sim C_4$ 烷基硅基、芳基硅基、芳烷基硅基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、取代的烷基、芳烷基、 $C_2\sim C_6$ 烯基或 $C_2\sim C_6$ 炔基;

R^5 为 $C_3\sim C_8$ 环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷基亚磺酰基、杂环基、芳香基或

R^6 或/和 R^7 取代的芳香基, 其中, 所述的 R^6 或 R^7 取代基为全氟 $C_1\sim C_4$ 的烷基、 $C_1\sim C_4$ 的烷氧基、卤素、硝基、烷基酰基、烷基磺酰基或烷基亚磺酰基;

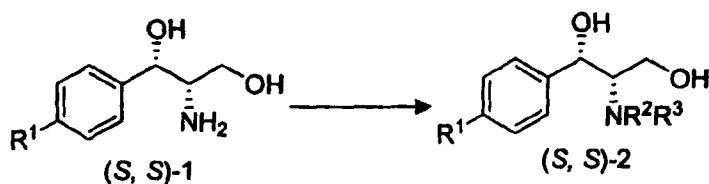
X 为硫或氧。

本发明的手性胺 - (硫)脲双功能催化剂, 典型地包括下述结构式的化合物, 但不限于此。

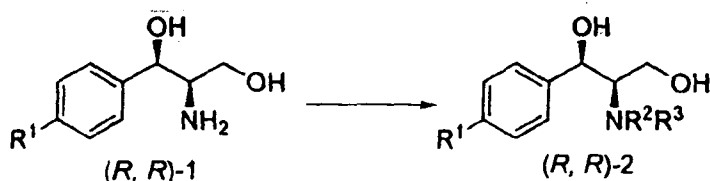


针对上述手性胺 - (硫)脲双功能催化剂的合成方法, 依序包括下述步骤:

(1) 以苏式氨基丙二醇 (S,S)-1 或 (R,R)-1 作为手性源, 经 Leuckart-Wallach 反应得到苏式化合物 (S,S)-2 或 (R,R)-2, 反应式为:



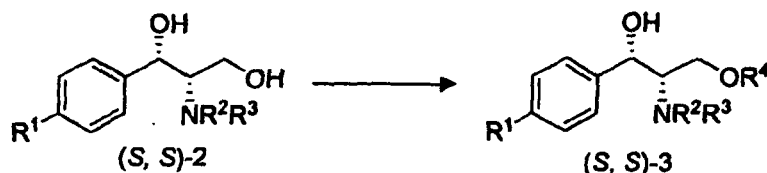
或,



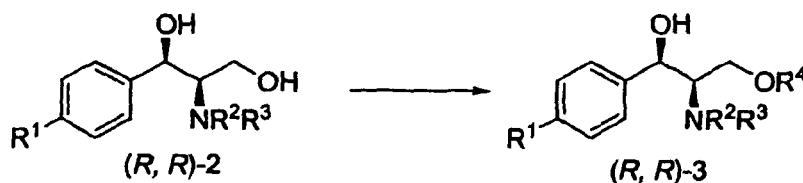
式中, R^1 为氢、硝基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、氰基、卤素或 $C_1\sim C_4$ 的烷氧基;

R^2 、 R^3 为氢、 $C_1\sim C_6$ 直链或支链的烷基、 $C_3\sim C_8$ 环烷基、 $C_2\sim C_6$ 烯基、 $C_2\sim C_6$ 炔基、芳烷基或芳烯基, 其中, R^2 、 R^3 相同或不同;

(2) 将苏式化合物(*S,S*)-2 或(*R,R*)-2 末端的羟基保护, 得到苏式化合物(*S,S*)-3 或(*R,R*)-3, 反应式为:

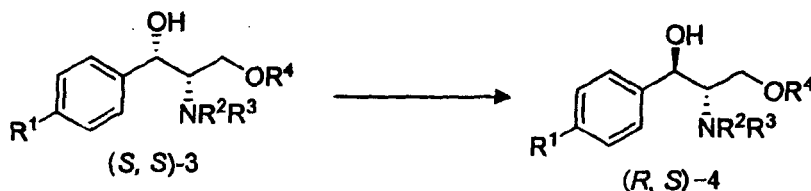


或,



式中, R^4 为 $C_1\sim C_4$ 烷基硅基、芳基硅基、芳烷基硅基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、取代的烷基、芳烷基、 $C_2\sim C_6$ 烯基或 $C_2\sim C_6$ 炔基;

(3) 通过 Mitsunobu 反应将苏式化合物(*S,S*)-3 或(*R,R*)-3 的羟基构型翻转, 得到赤式化合物(*R,S*)-4 或(*S,R*)-4, 反应式为:

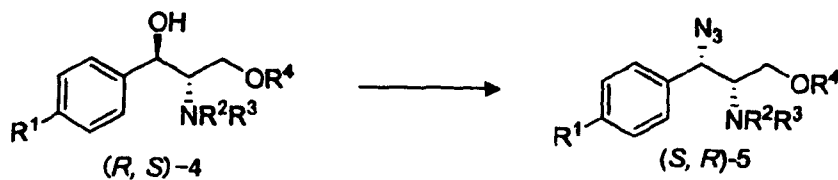


或,

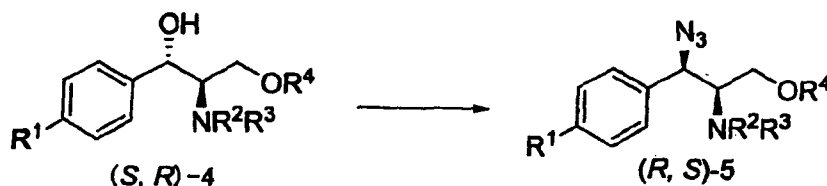


(4) 将赤式化合物(*R,S*)-4 或(*S,R*)-4 的羟基用甲磺酰基保护, 再与叠

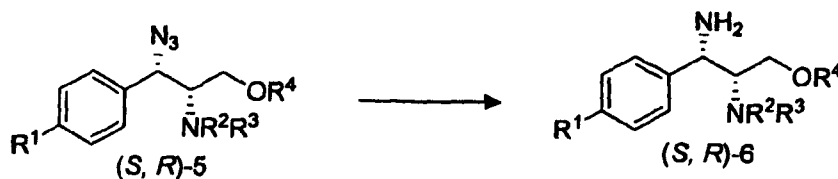
氮化钠进行 S_N2 亲核取代反应得到叠氮化合物 (S,R) -5 或 (R,S) -5, 反应式为:



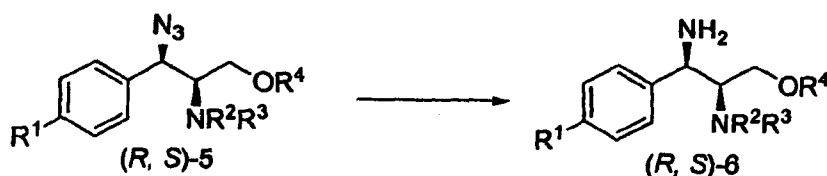
或,



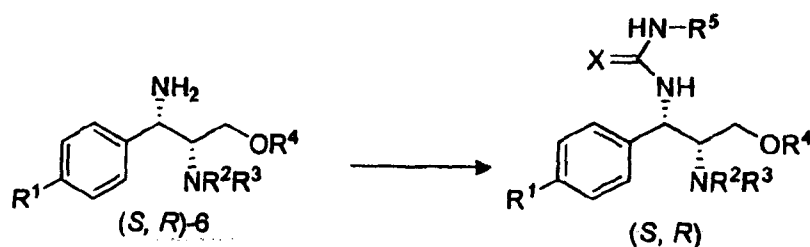
(5) 叠氮化合物 (S,R) -5 或 (R,S) -5 用三苯基膦还原, 得到二胺化合物 (S,R) -6 或 (R,S) -6, 反应式为:



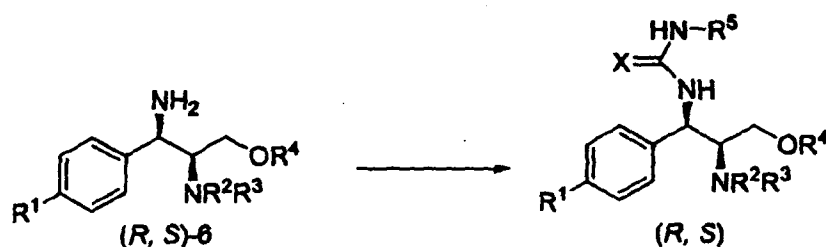
或,



(6) 二胺化合物 (S,R) -6 或 (R,S) -6 与等摩尔比的异(硫)氰酸酯反应得到构型为 (S,R) 或 (R,S) 的手性胺 - (硫)脲催化剂;



或,



式中， R^5 为 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ 环烷基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基亚磺酰基、杂环基、芳香基或 R^6 或/和 R^7 取代的芳香基，其中，所述的 R^6 或 R^7 取代基为全氟 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ 的烷基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ 的烷氧基、卤素、硝基、烷基酰基、烷基磺酰基或烷基亚磺酰基；

X 为硫或氧。

在上述方案的基础上，步骤（3）中，在室温及惰性气体保护下，以苏式化合物 $(S,S)\text{-}3$ 或 $(R,R)\text{-}3$ 的摩尔量为基准，苏式化合物 $(S,S)\text{-}3$ 或 $(R,R)\text{-}3$ 与 1.5~2.5 倍摩尔量的苯甲酸、1~2 倍摩尔量的偶氮二甲酸二异丙酯和 1.5~2.5 倍摩尔量的三苯基膦在溶剂中发生 Mitsunobu 反应，反应时间 5~10 小时，减压除去溶剂后加入碳酸钾和甲醇，得到赤式化合物 $(R,S)\text{-}4$ 或 $(S,R)\text{-}4$ 。

具体的，苯甲酸的摩尔量可以为 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4 或 2.5 倍；

偶氮二甲酸二异丙酯的摩尔量可以为 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9 或 2 倍；

三苯基膦的摩尔量可以为 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4 或 2.5 倍；

反应时间可以为 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5 或 10 小时。

在上述方案的基础上，步骤（4）中，在室温及惰性气体保护下，以赤式化合物 $(R,S)\text{-}4$ 或 $(S,R)\text{-}4$ 的摩尔量为基准，赤式化合物 $(R,S)\text{-}4$ 或 $(S,R)\text{-}4$ 与 2~3 倍摩尔量的三乙胺、2~3 倍摩尔量的甲磺酰氯和催化

量的 4-二甲胺基吡啶在溶剂中反应 10~12 小时生成甲磺酸酯, 甲磺酸酯在溶剂中与 1.5~2.5 倍摩尔量的叠氮化钠反应 10~12 小时, 得到叠氮化合物(S,R)-5 或(R,S)-5。

具体的, 三乙胺的摩尔量可以为 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9 或 3 倍;

甲磺酰氯的摩尔量可以为 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9 或 3 倍;

反应生成甲磺酸酯的时间可以为 10, 10.5, 11, 11.5 或 12 小时;

叠氮化钠的摩尔量可以为 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4 或 2.5 倍, 反应的时间可以为 10, 10.5, 11, 11.5 或 12 小时。

本发明中所述的惰性气体, 一般为氮气, 也可以为氩气或氦气。

在上述方案的基础上, 步骤(5)中, 在 50~60℃, 以叠氮化合物(S,R)-5 或(R,S)-5 的摩尔量为基准, 叠氮化合物(S,R)-5 或(R,S)-5 与 1~2 倍摩尔量的三苯基膦在溶剂中反应 10~12 小时生成还原产物二胺化合物(S,R)-6 或(R,S)-6。

具体的, 三苯基膦的摩尔量可以为 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9 或 2 倍;

反应时间可以为 10, 10.5, 11, 11.5 或 12 小时。

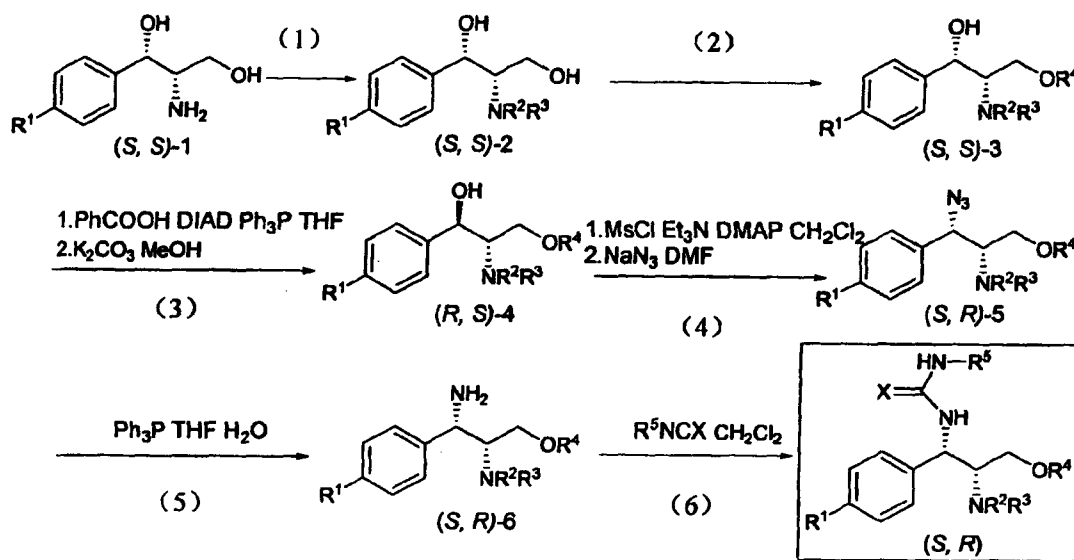
在上述方案的基础上, 步骤(6)中, 以二胺化合物(S,R)-6 或(R,S)-6 的摩尔量为基准, 二胺化合物(S,R)-6 或(R,S)-6 与 1~1.5 倍摩尔量的芳香基异(硫)氰酸酯反应 4~10 小时, 得到构型为(S,R)或(R,S)的手性胺-(硫)脲催化剂。

具体的, 芳香基异(硫)氰酸酯的摩尔量可以为 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4 或 1.5 倍;

反应时间可以为 4, 5, 6, 7, 8, 9 或 10 小时。

本发明以廉价的苏式氨基丙二醇为手性源，经 Leuckart-Wallach 反应、(硅)烷基化保护、Mitsunobu 反应等六步反应合成了一系列手性胺-硫脲(脲)化合物。

以下对以构型为(*S,S*)的苏式氨基丙二醇为手性源制备构型为(*S,R*)的手性胺-(硫)脲催化剂做具体说明，其制备过程可用以下的反应式表示：



其中，步骤(1)和步骤(2)可按照文献报道方法进行(*Org. Lett.* 2002, 4, 3451; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 43, 216)。

步骤(3)：室温氮气保护下，以四氢呋喃为溶剂，苏式的胺基醇(*S,S*)-3先与2倍摩尔量的苯甲酸、1.5倍摩尔量的偶氮二甲酸二异丙酯(DIAD)和2倍摩尔量的三苯基膦发生 Mitsunobu 反应，反应时间为5~10小时，减压除去溶剂后再在2倍摩尔量的碳酸钾作用下用甲醇醇解得到的赤式的胺基醇(*R,S*)-4。

步骤(4)：室温氮气保护下，以二氯甲烷为溶剂，胺基醇(*R,S*)-4与2.5倍摩尔量的三乙胺、2.5倍摩尔量的甲磺酰氯和催化量的4-二甲氨基吡啶(DMAP)反应12小时生成相应的甲磺酸酯。随后再在室温下，以DMF为溶剂，将以上粗产物与2倍摩尔量的叠氮化钠反应12

小时，得到叠氮化物(S, R)-5。

步骤(5)：在 60℃下，以四氢呋喃和水的混合液为溶剂，其中，四氢呋喃与水的体积比为 4: 1，叠氮化物(S,R)-5 与 1.5 倍摩尔量的三苯基膦反应 12 小时生成还原产物二胺(S,R)-6。

步骤(6)：室温下氮气保护，以二氯甲烷为溶剂，二胺化合物(S,R)-6 与 1.1 倍摩尔比的芳香基异(硫)氰酸酯反应 4~10 小时得到(S,R)构型的手性胺 - (硫)脲催化剂。

(R, S)构型的手性胺 - (硫)脲催化剂以(R,R)的苏式氨基丙二醇为手性源按照上述相同方法制备。

针对上述手性胺 - (硫)脲双功能催化剂的应用，用于在不对称反应中，所述的不对称反应为 Mannich 反应、Michael 反应、Aldol 反应、Baylis- Hillman 反应、Michael-Aldol 串联反应和环酐的去对称化反应等。

在上述方案的基础上，手性胺 - (硫)脲双功能催化剂与催化对象的摩尔比为 0.05~0.1: 1。

具体可以为 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1: 1。

本发明的有益效果是：

本发明与现有技术相比，本发明提供了一类结构新颖的手性胺 - (硫)脲双功能催化剂，该类催化剂由极其廉价的手性源经简单反应制备得到，并且在许多不对称反应中表现出了高效的手性诱导能力，是一类颇具研究潜力和工业价值的手性(硫)脲催化剂。

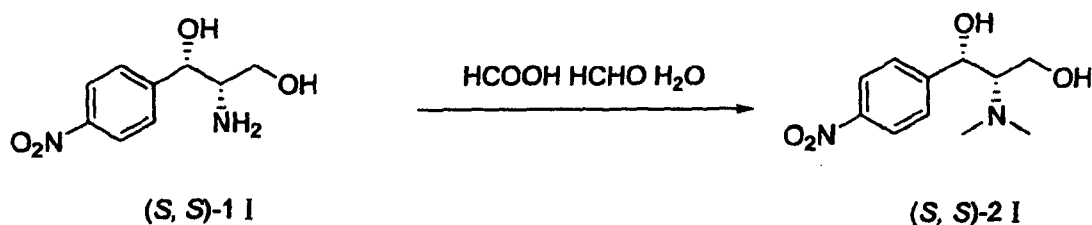
具体实施方式

下面结合具体实施例对本发明进行进一步描述，但本发明的保护范围并不限于此。

一种手性胺-(硫)脲双功能催化剂的合成方法, 依序包括下述步骤:

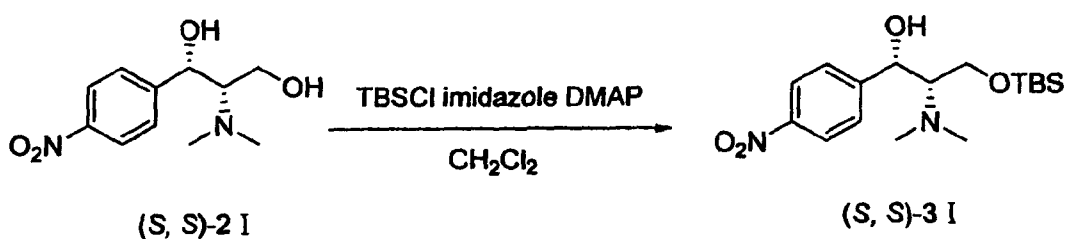
(1) 以苏式化合物(S,S)-1 I 作为手性源, 经 Leuckart-Wallach 反应得到(1*S*,2*S*)-1-(对硝基苯基)-2-二甲胺基-1,3-丙二醇, 具体步骤为可按照文献报道方法进行 (*Org. Lett.* 2002, 4, 3451; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 43, 216)。

反应式为:



(2) 将化合物(S,S)-2 I 末端的羟基在咪唑的作用下硅醚化保护, 得到苏式化合物(1*S*,2*S*)-1-(4-硝基苯基)-2-二甲胺基-3-叔丁基二甲基硅氧基-1-丙醇, 具体步骤为可按照文献报道方法进行 (*Org. Lett.* 2002, 4, 3451; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 43, 216)。

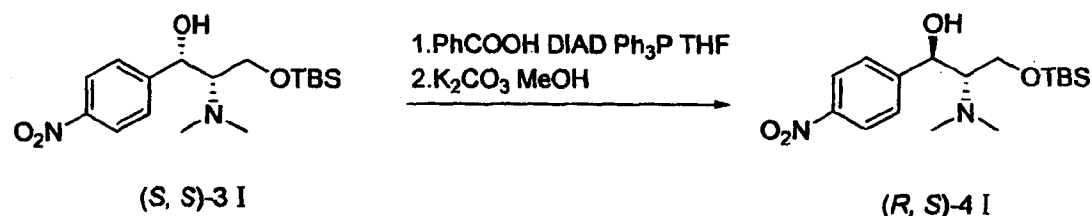
反应式为:



(3) 通过 Mitsunobu 反应将苏式化合物(1*S*,2*S*)-1-(4-硝基苯基)-2-二甲胺基-3-叔丁基二甲基硅氧基-1-丙醇的羟基构型翻转, 得到赤式化合物(1*R*, 2*S*)-1-(4-硝基苯基)-2-二甲胺基-3-叔丁基二甲基硅氧基-1-丙醇, 具体步骤为: 氮气保护下, 在 100 mL 干燥的三颈瓶中加入 5.31 g (15 mmol) (1*S*, 2*S*)-1-(4-硝基苯基)-2-二甲胺基-3-叔丁基二甲基硅氧基-1-丙醇、7.86 g (30 mmol) 三苯基膦、3.66 g (30 mmol) 苯甲酸和

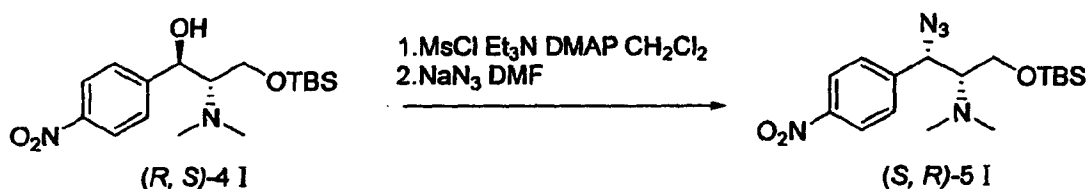
50 mL 四氢呋喃，冷却至 0 °C，搅拌 10 min，然后滴加 4.55 g (22.5 mmol) 偶氮二甲酸二异丙酯。滴毕，升至室温，继续搅拌 10 h。反应液减压浓缩后加入 4.14 g (30 mmol) 碳酸钾和 20 mL 甲醇，室温搅拌 6 h。停止反应后减压旋干溶剂，加入水和二氯甲烷各 30 mL，分出有机相，水相用二氯甲烷萃取数次，有机相合并后用无水硫酸钠干燥，浓缩，残余物用硅胶柱层析分离，得黄色油状物 (*R, S*)-4 I 3.88 g，产率 73%。[α]_D²⁵ = -15.3 (*c* 1.0, CHCl₃)；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.59 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.63-3.60 (dd, *J* = 11 Hz, 3.2 Hz, 1H), 3.46-3.42 (dd, *J* = 11 Hz, 4.4 Hz, 1H), 2.45 (m, 7H), 0.83 (s, 9H), -0.07 (s, 6H)；¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 150.2, 147.3, 128.0, 123.2, 71.3, 69.0, 57.1, 41.6, 25.6, 17.8, -5.9 ppm；IR (neat) 3344, 2954, 2931, 2858, 1606, 1525, 1471, 1349, 1257, 1114, 1039, 946, 839, 777, 699；ESI-MS: 355 [M+H]⁺

反应式为：



(4) 将赤式化合物(1*R*,2*S*)-1-(4-硝基苯基)-2-二甲胺基-3-叔丁基二甲基硅氧基-1-丙醇的羟基用甲磺酰基保护，再与叠氮化钠进行 S_N2 亲核取代反应得到叠氮化合物(1*S*,2*R*)-*N,N*-二甲基-1-(4-硝基苯基)-1-叠氮基-3-叔丁基二甲基硅氧基-2-丙胺，具体步骤为：氮气保护下，在 100mL 干燥的三颈瓶中加入 3.54 g (10mmol)(1*R*,2*S*)-1-(4-硝基苯基)-2-二甲胺基-3-叔丁基二甲基硅氧基-1-丙醇、2.52 g (25 mmol) 三乙胺、20 mg 4-二甲氨基吡啶(DMAP)和 50 mL 二氯甲烷，冷却到 0 °C，然后滴加 2.87g(25 mmol)甲磺酰氯，滴毕，升温至室温，继续

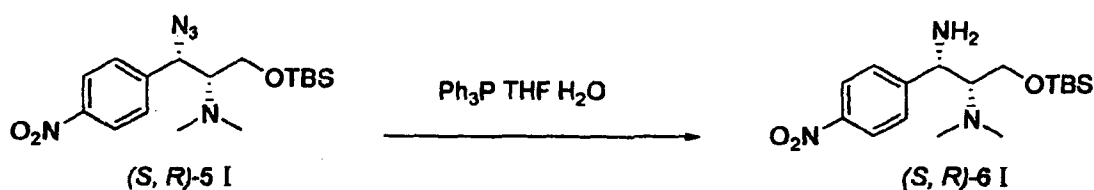
搅拌 12 h。反应结束后加入 100 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 分出有机相, 水相用二氯甲烷萃取数次, 有机相合并后用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后得黄色油状物。将此粗产物溶于 20 mL 二甲基甲酰胺, 加入 1.30 g (20 mmol) 叠氮化钠, 室温搅拌 12 h。反应结束后加入 100 mL 二氯甲烷, 有机相用水 (5×50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残余物用硅胶柱层析分离, 得无色油状物 (*S, R*)-5 I 2.46 g, 产率 65%。
 $[\alpha]_D^{25} = 75.9$ (*c* 1.5, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.74-3.71 (dd, *J* = 11 Hz, 3.2 Hz, 1H), 3.27-3.23 (dd, *J* = 11 Hz, 4.4 Hz, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.47 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), -0.02 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 146.6, 145.0, 127.7, 122.6, 67.9, 63.0, 57.1, 41.1, 24.8, 17.0, -6.8; IR (neat) 2958, 2929, 2859, 2103, 1727, 1600, 1525, 1464, 1348, 1274, 1121, 1073, 1040, 837, 778, 743, 666, 462; ESI-MS: 380 $[\text{M}+\text{H}]^+$
 反应式为:



(5) 叠氮化合物(*S, R*)-5 或(*R, S*)-5 用三苯基膦还原, 得到二胺化合物 (*1S, 2R*)-*N*², *N*²-二甲基-1-(4-硝基苯基)-3-叔丁基二甲基硅基-1, 2-丙二胺, 具体步骤为: 在 100 mL 三颈瓶中加入 1.89 g (5 mmol) (*1S, 2R*)-*N, N*-二甲基-1-(4-硝基苯基)-1-叠氮基-3-叔丁基二甲基硅氧基-2-丙胺、1.97 g (7.5 mmol) 三苯基膦、40 mL 四氢呋喃和 10 mL 水, 升温至 60 °C, 搅拌 12 h。反应结束后减压除去四氢呋喃, 加入 50 mL 二氯甲烷, 有机相用水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残余物用硅胶柱层析分离, 得 1.68 g 黄色油状物(*S, R*)-6, 产率 95%。 $[\alpha]_D^{25} = -9.6$ (*c*

1.6, CHCl₃); ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.17 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 3.58-3.54 (dd, *J* = 11 Hz, 3.2 Hz, 1H), 3.25-3.21 (dd, *J* = 11 Hz, 4.4 Hz, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.44 (s, 6H), 0.83 (s, 9H), -0.11 (s, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 151.3, 146.1, 127.8, 122.3, 69.3, 56.8, 52.9, 40.8, 24.8, 16.9, -6.8; IR (neat) 3379, 3294, 2958, 2894, 2791, 1668, 1603, 1523, 1470, 1347, 1255, 1109, 1043, 938, 838, 777, 701; ESI-MS: 354.2 [M+H]⁺.

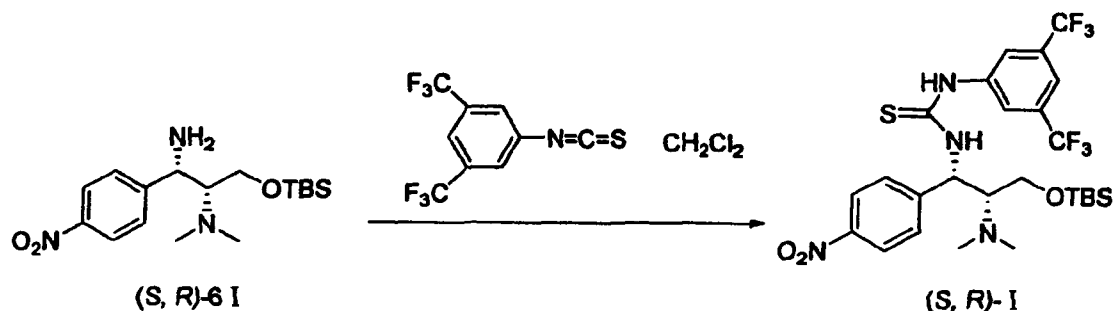
反应式为：



(6) 二胺化合物(1*S*,2*R*)-*N*², *N*²-二甲基-1-(4-硝基苯基)-3-叔丁基二甲基硅基-1, 2-丙二胺与等摩尔比的异(硫)氰酸酯反应得到 1-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-3-((1*S*, 2*R*)-1-(4-硝基苯基)-2-二甲胺基-3-叔丁基二甲基硅氧基-丙基)硫脲催化剂, 具体步骤为: 氮气保护下, 在 25 mL 三颈瓶中加入 353 mg (1mmol)(1*S*, 2*R*)-*N*², *N*²-二甲基-1-(4-硝基苯基)-3-叔丁基二甲基硅基-1, 2-丙二胺和 10 mL 二氯甲烷, 然后滴加 298 mg (1.1mmol) 3,5-二(三氟甲基)苯基异硫氰酸酯, 室温搅拌 5 h。反应结束后, 减压蒸去溶剂, 残余物用硅胶柱层析分离, 得 593 mg 淡黄色固体催化剂(*S,R*)-I, 产率 95%。Mp73~75℃; [α]_D²⁵ = -110 (c 1.0, CHCl₃); ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.70 (s, 3H), 7.49(d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.21(d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.78-3.74(dd, *J* = 11.2 Hz, 2Hz, 1H), 3.33-3.29 (dd, *J* = 11.2 Hz, 4.4 Hz, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.36(s, 6H), 0.89(s, 9H), -0.02(s, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 179.4, 146.0, 137.8, 132.1, 131.8, 127.8, 125.8, 123.1, 122.5, 120.4,

67.9, 55.8, 55.5, 40.3, 24.7, 17.0, -6.8; IR (KBr) 3418, 3236, 2932, 2859, 1607, 1523, 1471, 1348, 1278, 1177, 1136, 1109, 938, 849, 838, 777, 701, 682, 418; ESI-MS: 625 $[M+H]^+$

反应式为:

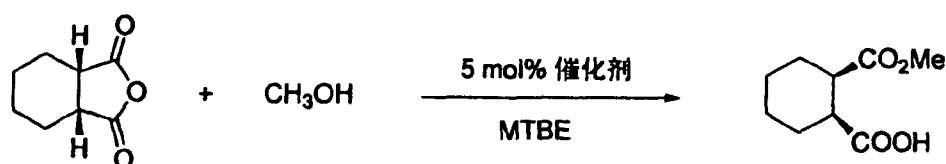


应用例 1

以上述合成方法制得的手性胺-硫脲(脲)双功能催化剂(S,R)-I 在不对称 Mannich 反应中的应用:

在氮气保护下, 在 100 mL 的反应瓶中加入 77 mg (0.5 mmol) 顺式六氢化邻苯二甲酸酐、16 mg (0.025 mmol) 催化剂(S,R)-I 和 40 mL 甲基叔丁基醚, 然后滴加 80 mg (2.5 mol) 甲醇, 室温搅拌 24 h。反应结束后, 减压除去溶剂, 然后再加入 5 mL 二氯甲烷和 5 mL 饱和碳酸钠, 搅拌 5 min, 弃去有机相, 水相用 2N 盐酸调 pH 至 1~2, 再用乙酸乙酯萃取数次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得到目标产物半酯 87 mg (收率 94%, ee 值 95%)。

反应式为:



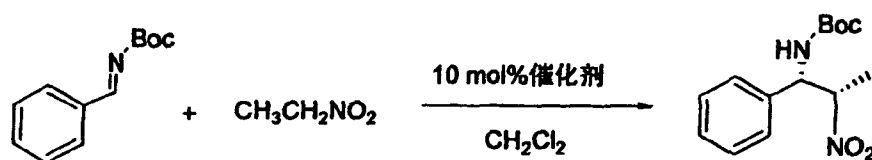
应用例 2

以上述合成方法制得的手性胺-硫脲(脲)双功能催化剂(S,R)-

I 在不对称 Mannich 反应中的应用:

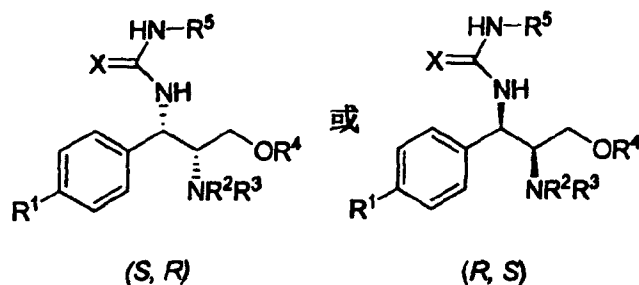
在氮气保护下, 在 50 mL 的反应瓶中加入 103 mg (0.5 mmol) N-苯亚甲基氨基甲酸叔丁酯、31 mg (0.05 mmol) 催化剂 (*S,R*)- I 和 20 mL 二氯甲烷, 冷却到 -40°C, 滴加硝基乙烷 188 mg (2.5 mmol), 继续搅拌 48 h。反应结束后, 减压除去溶剂, 用硅胶柱层析分离, 得到产物 134 mg (收率 96%, ee 值 93%, dr 值 87/13)。

反应式为:



当然, 还可在所述的不对称反应为 Michael 反应、Aldol 反应、Baylis-Hillman 反应、Michael-Aldol 串联反应和环酐的去对称化反应等中得到应用。

1、一种手性胺 - (硫)脲双功能催化剂，具有如下结构式：



式中， R^1 为氢、硝基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、氰基、卤素或 $C_1\sim C_4$ 的烷氧基；

R^2, R^3 为氢、 $C_1\sim C_6$ 直链或支链的烷基、 $C_3\sim C_8$ 环烷基、 $C_2\sim C_6$ 烯基、 $C_2\sim C_6$ 炔基、芳烷基或芳烯基；

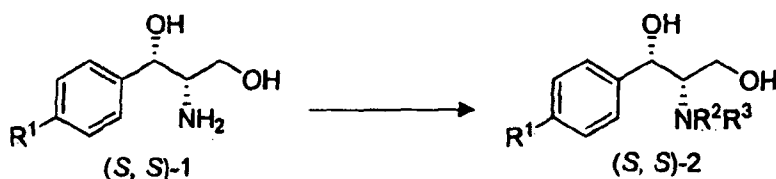
R^4 为 $C_1\sim C_4$ 烷基硅基、芳基硅基、芳烷基硅基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、取代的烷基、芳烷基、 $C_2\sim C_6$ 烯基或 $C_2\sim C_6$ 炔基；

R^5 为 $C_3\sim C_8$ 环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷基亚磺酰基、杂环基、芳香基或 R^6 或/和 R^7 取代的芳香基，其中，所述的 R^6 或 R^7 取代基为全氟 $C_1\sim C_4$ 的烷基、 $C_1\sim C_4$ 的烷氧基、卤素、硝基、烷基酰基、烷基磺酰基或烷基亚磺酰基；

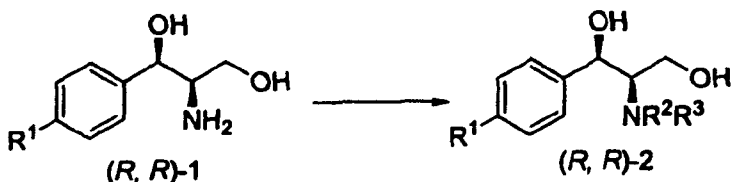
X 为硫或氧。

2、针对权利要求 1 所述的手性胺 - (硫)脲双功能催化剂的合成方法，依序包括下述步骤：

(1) 以苏式氨基丙二醇 (S,S)-1 或 (R,R)-1 作为手性源，经 Leuckart-Wallach 反应得到苏式化合物 (S,S)-2 或 (R,R)-2，反应式为：



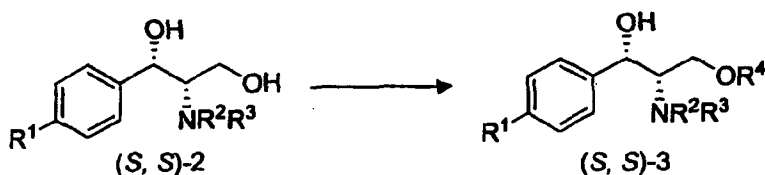
或,



式中, R^1 为氢、硝基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、氰基、卤素或 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ 的烷氧基;

R^2 、 R^3 为氢、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 直链或支链的烷基、 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ 环烷基、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ 炔基、芳烷基或芳烯基, 其中, R^2 、 R^3 相同或不同;

(2) 将苏式化合物 $(S,S)\text{-2}$ 或 $(R,R)\text{-2}$ 末端的羟基保护, 得到苏式化合物 $(S,S)\text{-3}$ 或 $(R,R)\text{-3}$, 反应式为:

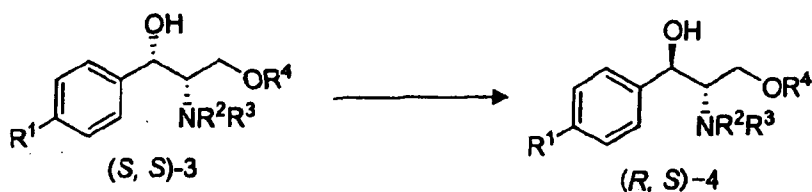


或,

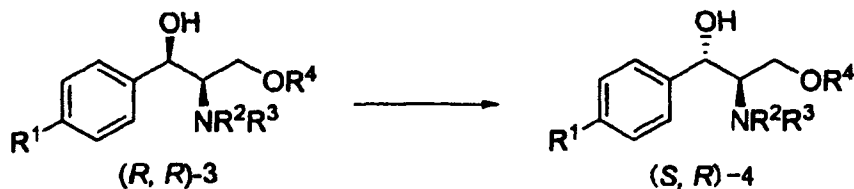


式中, R^4 为 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ 烷基硅基、芳基硅基、芳烷基硅基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、取代的烷基、芳烷基、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ 烯基或 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ 炔基;

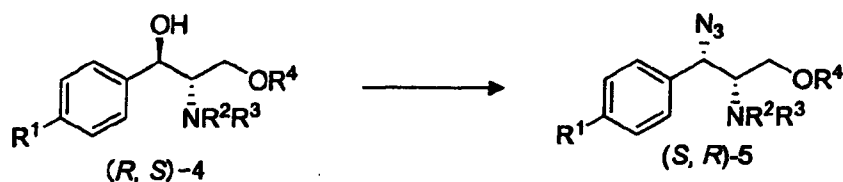
(3) 通过 Mitsunobu 反应将苏式化合物 $(S,S)\text{-3}$ 或 $(R,R)\text{-3}$ 的羟基构型翻转, 得到赤式化合物 $(R,S)\text{-4}$ 或 $(S,R)\text{-4}$, 反应式为:



或,



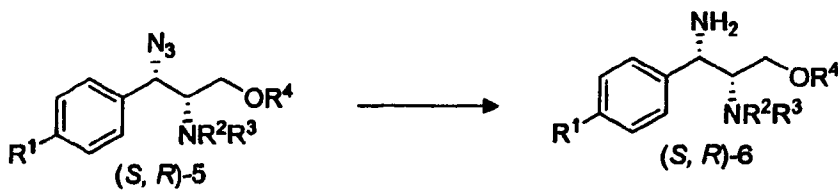
(4) 将赤式化合物 (R,S) -4 或 (S,R) -4 的羟基用甲磺酰基保护，再与叠氮化钠进行 S_N2 亲核取代反应得到叠氮化合物 (S,R) -5 或 (R,S) -5，反应式为：



或，



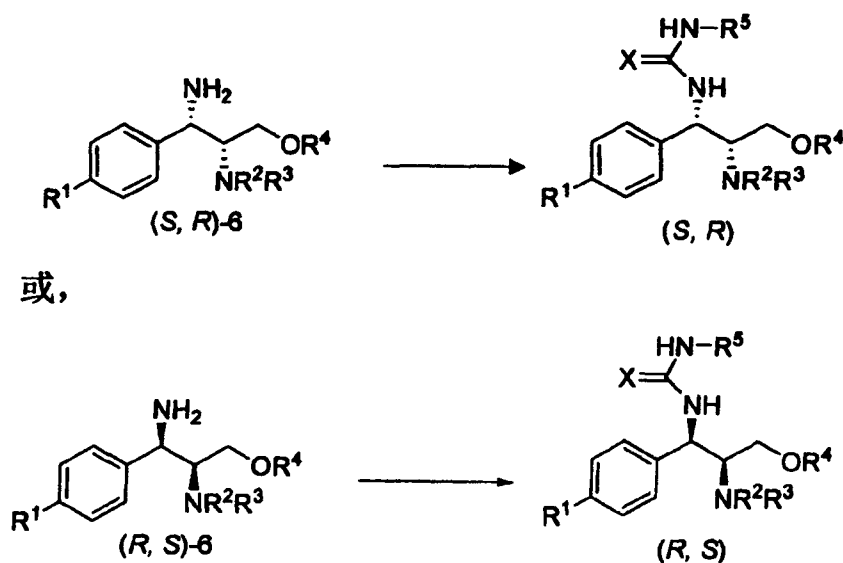
(5) 叠氮化合物 (S,R) -5 或 (R,S) -5 用三苯基膦还原，得到二胺化合物 (S,R) -6 或 (R,S) -6；



或，



(6) 二胺化合物 (S,R) -6 或 (R,S) -6 与等摩尔比的异(硫)氰酸酯反应得到构型为 (S,R) 或 (R,S) 的手性胺-(硫)脲催化剂，反应式为：



式中, R^5 为 $C_3 \sim C_8$ 环烷基、 $C_1 \sim C_6$ 烷基亚磺酰基、杂环基、芳香基或 R^6 或/和 R^7 取代的芳香基, 其中, 所述的 R^6 或 R^7 取代基为全氟 $C_1 \sim C_4$ 的烷基、 $C_1 \sim C_4$ 的烷氧基、卤素、硝基、烷基酰基、烷基磺酰基或烷基亚磺酰基;

X 为硫或氧。

3、根据权利要求 2 所述的手性胺-(硫)脲双功能催化剂的合成方法, 其特征在于: 步骤 (3) 中, 在室温及惰性气体保护下, 以赤式化合物苏式化合物 (S,S)-3 或 (R,R)-3 的摩尔量为基准, 苏式化合物 (S,S)-3 或 (R,R)-3 与 1.5~2.5 倍摩尔量的苯甲酸、1~2 倍摩尔量的偶氮二甲酸二异丙酯和 1.5~2.5 倍摩尔量的三苯基膦在溶剂中发生 Mitsunobu 反应, 反应时间 5~10 小时, 减压除去溶剂后加入碳酸钾和甲醇, 得到赤式化合物 (R,S)-4 或 (S,R)-4。

4、根据权利要求 2 所述的手性胺-(硫)脲双功能催化剂的合成方法, 其特征在于: 步骤 (4) 中, 在室温及惰性气体保护下, 以赤式化合物 (R,S)-4 或 (S,R)-4 的摩尔量为基准, 赤式化合物 (R,S)-4 或 (S,R)-4 与 2~3 倍摩尔量的三乙胺、2~3 倍摩尔量的甲磺酰氯和催化量的 4-二甲胺基吡啶在溶剂中反应 10~12 小时生成甲磺酸酯, 甲磺酸酯在溶剂中

与 1.5~2.5 倍摩尔量的叠氮化钠反应 10~12 小时，得到叠氮化合物 (S,R)-5 或 (R,S)-5。

5、根据权利要求 2 所述的手性胺 - (硫)脲双功能催化剂的合成方法，其特征在于：步骤 (5) 中，在 50~60℃，以叠氮化合物 (S,R)-5 或 (R,S)-5 的摩尔量为基准，叠氮化合物 (S,R)-5 或 (R,S)-5 与 1~2 倍摩尔量的三苯基膦在溶剂中反应 10~12 小时生成还原产物二胺化合物 (S,R)-6 或 (R,S)-6。

6、根据权利要求 2 所述的手性胺 - (硫)脲双功能催化剂的合成方法，其特征在于：步骤 (6) 中，以二胺化合物 (S,R)-6 或 (R,S)-6 的摩尔量为基准，二胺化合物 (S,R)-6 或 (R,S)-6 与 1~1.5 倍摩尔量的芳香基异 (硫)氰酸酯反应 4~10 小时，得到构型为 (S,R) 或 (R,S) 的手性胺 - (硫)脲催化剂。

7、针对权利要求 1 所述的手性胺 - (硫)脲双功能催化剂的应用，用于不对称反应中，所述的不对称反应为 Mannich 反应、Michael 反应、Aldol 反应、Baylis-Hillman 反应、Michael-Aldol 串联反应和环酐的去对称化反应。

8、根据权利要求 7 所述的手性胺 - (硫)脲双功能催化剂的应用，其特征在于：手性胺 - (硫)脲双功能催化剂与催化对象的摩尔比为 0.05~0.1: 1。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2009/006808

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07F7/18 C07C335/16 C07B53/00

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)
C07F C07B C07C

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 practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, P	WANG, SU-XI ET AL: "A novel cost-effective thiourea bifunctional catalyst for highly enantioselective alcoholysis of meso-cyclic anhydrides: enhanced enantioselectivity by configuration inversion" ADVANCED SYNTHESIS & CATALYSIS , 351(4), 547-552 CODEN: ASCAF7; ISSN: 1615-4150, 2009, XP002574454 the whole document ----- -/-	1-8

☒ 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 document 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

23 March 2010

Date of mailing of the international search report

01/04/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rinkel, Bert

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2009/006808

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	OKINO, T. ET AL.: "Enantioselective Michael Reaction of Malonates to Nitroolefins Catalyzed by Bifunctional Organocatalysts" THE JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 125, 2003, pages 12672-12673, XP002574455 cited in the application the whole document -----	1

国际检索报告

国际申请号

PCT/IB2009/006808

A. 主题的分类

INV. C07F7/18, C07C335/16, C07B53/00

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)

C07F C07B C07C

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))

EPO-Internal, CHEM ABS Data

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
X,P	WANG, SU-XI 等: "A novel cost-effective thiourea bifunctional catalyst for highly enantioselective alcoholysis of meso-cyclic anhydrides: enhanced enantioselectivity by configuration inversion" ADVANCED SYNTHESIS & CATALYSIS, 351(4), 547-552 CODEN: ASCAF7; ISSN: 1615-4150, 2009 XP002574454 全文 -----	1-8

☒ 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, 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
2010 年 3 月 23 日 (23.03.2010)

国际检索报告邮寄日期
2010 年 4 月 1 日 (01.04.2010)

国际检索单位名称和邮寄地址
欧洲专利局, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk, 荷兰
电话号: (+31-70) 340-2040
传真号: (+31-70) 340-3016

受权官员

Rinkel, Bert

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
A	OKINO, T. 等: "Enantioselective Michael Reaction of Malonates to Nitroolefins Catalyzed by Bifunctional Organocatalysts" THE JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 第 125 卷, 2003 年, 第 12672-12673 页, XP002574455 本专利申请中引用 全文 -----	1