

(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:

2005年2月10日(10.02.2005)

PCT

(10) 国际公布号:

WO 2005/011863 A1

(51) 国际分类⁷: B01J 31/22, 31/24

(21) 国际申请号: PCT/CN2004/000777

(22) 国际申请日: 2004年7月9日(09.07.2004)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
03152667.5 2003年8月5日(05.08.2003) CN

(71) 申请人(对除美国以外的所有指定国): 中国科学院大连化学物理研究所(DALIAN INSTITUTE OF CHEMICAL PHYSICS, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) [CN/CN]; 中国辽宁省大连市中山路457号, Liaoning 116023 (CN)。

(72) 发明人;及

(75) 发明人/申请人(仅对美国): 郑卓(ZHENG, Zhuo) [CN/CN]; 黄汉民(HANG, Hanmin) [CN/CN]; 陈惠麟(CHEN, Huilin) [CN/CN]; 罗会礼(LUO, Huili) [CN/CN]; 白长敏(BAI, Changmin) [CN/CN]; 中国辽宁省大连市中山路457号, Liaoning 116023 (CN)。

(74) 代理人: 中科专利商标代理有限责任公司(CHINA SCIENCE PATENT & TRADEMARK AGENT

LTD); 中国北京市海淀区王庄路1号清华同方科技大厦B座15层, Beijing 100083 (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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, 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), 欧亚专利(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲专利(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, 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。

所引用双字母代码和其它缩写符号, 请参考刊登在每期PCT公报期刊起始的“代码及缩写符号简要说明”。

(54) Title: A CHIRAL LIGAND METALCOMPLEX CATALYST SYSTEM AND ITS PREPARATION AND APPLICATIONS

(54) 发明名称: 一种手性配体金属络合物催化体系及制法和应用

(57) Abstract: A chiral phosphine ligand containing metal complex catalyst system, which was constitute of the complex formed from the ligand with Rh, Ru, Pt or Pd, or formed from the corresponding metal with the ligand in term of 1~2 molar ratio; the phosphine ligand in this catalyst system was a highly active chiral phosphite ester ligand, which was obtained by the reaction of chiral D-mannite or L-mannite chiral sources. The asymmetry hydrogenation reaction, which was catalyzed by the catalyst formed by the chiral phosphine ligand and rhodium, has facile reaction conditions, that can react at room temperature; and has wide hydric press, without infect the catalyst activity and solid selectivity, from atmospheric pressure to high pressure; the reaction time is 1~24 hour, the molar ratio of ligand to rhodium compound is 1:1~2:1, the ratio of reaction substrate to the catalyst is 100~10,000.

(57) 摘要

一种手性磷配体金属络合物催化体系, 由配体与金属 Rh、Ru、Ir、Pt 或 Pd 形成的络合物或配体与相应金属前体按 1~2 摩尔比组成; 该催化体系中的磷配体是以 D-型甘露醇或 L-型甘露醇为手性源经过反应合成一种高效的手性亚磷酸酯配体。本手性磷配体与铑金属化合物形成的催化剂参与的不对称氢化反应条件温和, 可以在室温下反应; 氢气的压力适用范围广, 从常压到高压均不影响催化剂的活性, 立体选择性, 反应时间为 1~24 小时, 配体与金属铑化合物的摩尔比为 1:1~2:1, 反应底物与催化剂的比为 100~10,000。

WO 2005/011863 A1

一种手性配体金属络合物催化体系及制法和应用

5 技术领域

本发明涉及一种手性配体金属络合物催化体系；
本发明还涉及上述催化体系的制备方法；
本发明还涉及上述催化体系在不对称氢化反应中的应用。

10 背景技术

催化不对称氢化是不对称合成中的核心技术，是合成光学纯手性药物、农药、食品添加剂、香料的最有效方法之一，而手性配体的设计合成是实现这一核心技术的关键因素。目前，已有许多手性双齿膦配体相继被人们开发出来，但是由于绝大多数配体合成难度大，稳定性差，合成价格昂贵难以应用于工业生产中，因此真正的成功应用于工业生产的手性膦配体不多。目前文献报道的用于工业应用的仅有美国孟山都公司的 DIPAMP，日本高砂香料的 BINAP 等屈指可数的几类。最近，单齿手性亚磷酸酯、亚磷酰胺类配体也已被人们相继开发出来，虽然此类配体合成简便，结构稳定，但是此类配体的手性诱导能力，配体底物适用范围比较窄，也限制了其在工业上的应用。

发明内容

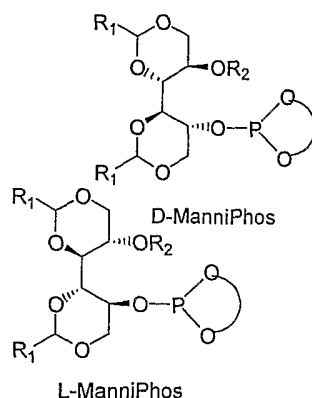
本发明的目的在于提供一种手性配体金属络合物催化体系；

本发明的又一目的在于提供上述催化体系的制备方法，具体地说是催化体系中配体的制备方法。

本发明提供的手性配体金属络合物催化体系，是由配体与金属 Rh、Ru、Ir、Pt 或 Pd 形成的络合物或配体与相应金属前体按 1~2 摩尔比组成的体系；其中配体具有如下结构及结构式名称：

或

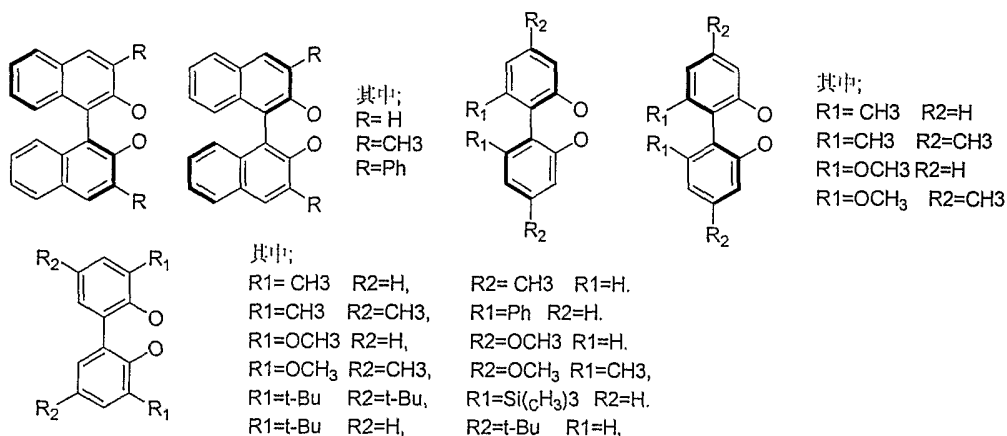
5



其中，配体中的 R_1 、 R_2 基团为：氢、苯基、取代苯基、1-萘基或 2-萘基的 C_6 - C_{60} 内的含 N、S、O、P 或不含 N、S、O、P 的芳香基团；甲基、乙基、丙基或丁基的 C_1 ~ C_{40} 内的含 N、S、O、P 的脂肪基团；

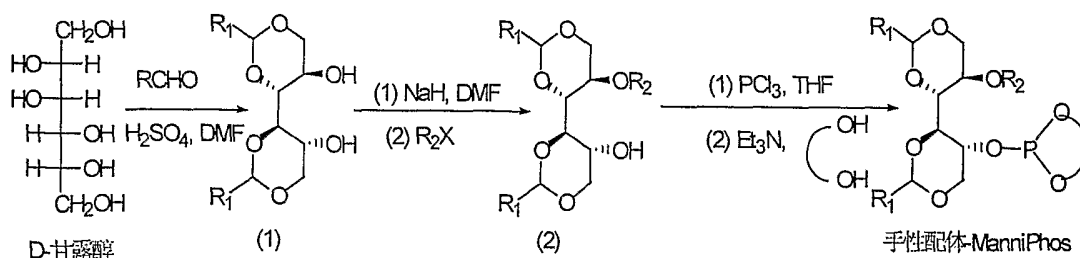
配体中的 $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \end{smallmatrix}$ 基团为：

15

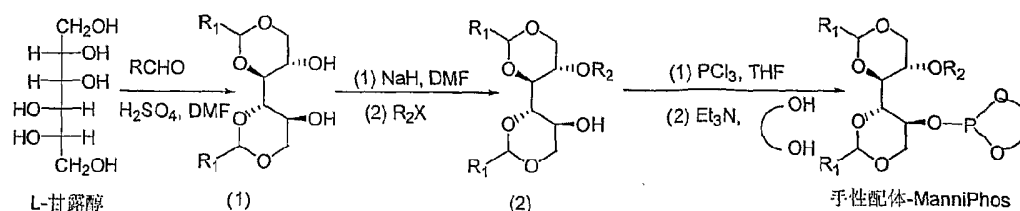


本发明制备上述催化体系中配体的方法，以 D-型甘露醇或 L-型甘露醇为手性源经过三步反应合成一种高效的手性亚磷酸酯配体，配体的结构及合成技术路线如下：

25



或



5 其中:

第一步反应中, 醛:甘露醇:浓硫酸(摩尔比)为 1:4.4:2;

第二步反应中, 物料(1):NaH:RX(摩尔比)=1:1:1.1;

第三步反应中, 物料(2):二酚:PCl₃:Et₃N(摩尔比)=1:1.2:1:2.2。

具体地说, 催化体系中配体的制备步骤为:

10 a) 按摩尔比醛:甘露醇:浓硫酸为 1:4.4:2, 加入到与上述总体积相等的溶剂 DMF 中, 室温搅拌下反应 10-80 小时, 将反应混合物过滤得到固体并用石油醚洗涤, 固体物用沸腾的氯仿抽提, 过滤得到的固体物经甲醇重结晶;

b) 将步骤 1 得到的固体物、氢化钠与卤代脂肪烃按摩尔比为 1:1:1.1 加入到 DMF 中, 室温下搅拌反应 0.5-3 小时, 反应混合物用乙醚萃取, 食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 去除溶剂得到固体物;

15

c) 氮气保护下, 将步骤 2 得到的固体物于 0-5℃滴加三乙胺, 滴加完毕后在室温搅拌反应 5-30 分钟, 再加入二酚于室温下搅拌反应 1-3 小时, 过滤, 去除溶剂经乙醚重结晶得到所需的配体; 该步骤中的摩尔比为固体物:二酚:三氯化磷(PCl₃):三乙胺=1:1.2:1:2.2。

所述的制备方法步骤 a 中所用的醛为 C₁-C₆₀ 的脂肪醛或 C₆-C₃₀ 的芳香醛;

所述的制备方法步骤 a 中所用的醛为甲醛、乙醛或苯甲醛。

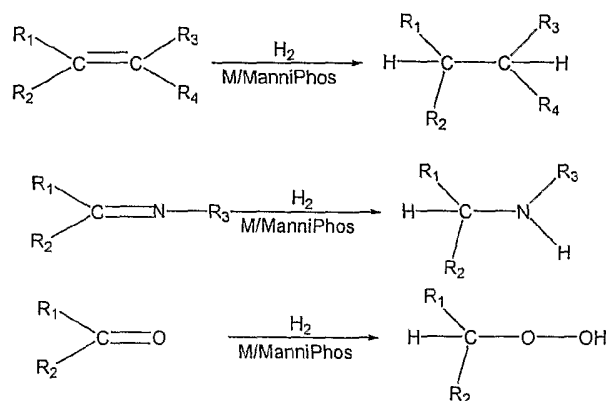
所述的制备方法步骤 b 中所用的卤代脂肪烃为碘甲烷、芳烃取代卤代甲基、芳烃取代卤代亚甲基或芳烃取代卤代次甲基。

20 所述的制备方法步骤 c 中所用的二酚为 2,2'-联萘二酚、3,3' 位取代的 2,2'-联萘二酚、2,2'-联苯二酚或取代的 2,2'-联苯二酚。

本发明的手性膦配体 ManniPhos 与金属前体原位形成的金属络合物对 C=C 键、C=N 键、C=O 键的氢化反应具有高的催化活性和光学选择性。反应在 1-100atm, -20~200℃的温度下进行, 根据原料类别可选用质子性的醇类溶剂, 也可以选择非质子性的

25 C₆~C₁₀ 的烷烃、CH₂Cl₂、CH₂ClCH₂Cl、CH₃Cl、CCl₄、四氢呋喃等作溶剂。

5



发明效果

10 本发明设计合成的手性配体 ManniPhos 与铑金属化合物形成的催化剂适用范围广，可以应用于多类 C=C 双键的不对称氢化反应。ManniPhos 与 $[Rh(COD)_2]BF_4$ 在位条件下形成的催化剂主要用于以下几类底物催化不对称氢化反应中：

- (1) α -脱氢氨基酸的催化不对称氢化反应；
- (2) β -脱氢氨基酸的催化不对称氢化反应；
- 15 (3) 衣康酸及其 β -取代的衣康酸类化合物的催化不对称氢化反应；
- (4) α -取代非环状及环状烯胺的催化不对称氢化反应。

本发明设计的手性配体 ManniPhos 对空气稳定、易于操作、保存；配体合成工艺路线简单，合成过程中无须高温、高压等剧烈的操作条件；配体合成成本低廉，合成原料甘露醇、醛、三氯化磷等便宜易得。 ManniPhos 与铑金属化合物形成的催化剂立

20 体选择性高，对映体选择性对于以上四类底物均可以高达 99.9%；ManniPhos 与铑金属化合物形成的催化剂活性高，TON 可以高达 10,000。

本发明设计合成的手性配体 ManniPhos 与铑金属化合物形成的催化剂参与的不对称氢化反应条件温和，可以在室温下反应；氢气的压力应用范围广，从常压到高压均不影响催化剂的活性，立体选择性，反应时间为 1~24 小时，配体与金属铑化合物的

25 摩尔比为 1:1~4:1，反应底物与催化剂的比为 100~10,000。

本发明所提出的手性单膦配体 ManniPhos 具有合成路线简单、成本低、在空气中稳定等特点，其金属 Rh、Ru、Ir、Pd、Pt 络合物对 C=C、C=O、C=N 键的加氢反应有极高的催化活性和光学选择性。手性配体与铑金属化合物形成的催化剂对 α -脱氢氨基酸、 β -脱氢氨基酸、衣康酸及其 β -取代的衣康酸四类底物具有高催化活性和立体选

30 择性，在温度为 0~100℃，压力 1~100 atm 的反应条件下，TON 可以高达 10,000，

对映体选择性可以高达 99.9%。应用该手性配体, 通过不对称氢化反应可制备出手性药物、手性农药、手性氨基酸等多种类型的手性产品, 在医药、农药、香料、食品饲料添加剂等行业具有重要的应用价值。

与之相比, 虽然现有的 Reetz 等的单齿膦配体合成比较简单, 配体的化学性质稳定, 在空气中能稳定存放, 但 Rh 络合物只对衣康酸类衍生物的活性、对映选择性较好 (S/C=5000, e.e=99.6%), 但对 α -脱氢氨基酸、烯胺类、 β -脱氢氨基酸类底物的活性、对映选择性较差或极差。

具体实施方式

10 (一)配体的合成

实施例 1

在 1000ml 的带有机机械搅拌的三口瓶中加入浓硫酸(20ml), D-甘露醇(100g), 苯甲醛(120ml)和溶剂 DMF(300ml), 此反应混合物在室温搅拌反应 3 天后, 将反应混合物倒入含有 30 克碳酸钾和 500ml 石油醚的冰水中剧烈搅拌直到冰融化, 过滤得到固体并
15 用石油醚洗涤, 固体物用 400ml 沸腾的氯仿抽提 2 次, 过滤得到的固体物经甲醇重结晶即可得到产品白色固体 1 (86g, 42%)。

在一 250ml 的圆底烧瓶中加入氢化钠(12mmol, 含量 80%的融于矿物油的氢化钠), 上步合成的化合物 1(10mmol), 溶剂 DMF (40ml), 将此反应混合物在室温下搅拌反应 1 小时后, 加入碘甲烷(10mmol)继续在室温下反应 1 小时。反应混合物用 20ml 水稀释
20 乙醚萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 经减压去除溶剂得到固体物, 经二氯甲烷/正己烷重结晶得白色晶体 2 (3.54 g, 95%)。

在氮气保护下, 向 100ml 带有滴液漏斗和搅拌的三口瓶中加入上步合成化合物 (5mmol), 在 0℃下滴加三氯化磷 (5 mmol), 滴加完毕后撤去冰浴并在室温搅拌反应 1 小时后, 于 0℃下加入三乙胺(15.5mmol), 滴加完毕后撤去冰浴并在室温搅拌反应
25 15 分钟, 固体 R 型的 2,2'-联萘二酚(R-BINOL)加入到反应混合物中于室温下搅拌反应 1~3 小时。加入乙醚稀释并用硅藻土助滤, 经减压去除溶剂得到泡沫状固体物, 经乙醚重结晶得到白色固体即为所需的配体(2.74g, 80%)。

(二) 催化不对称氢化反应

实施例 1

30 在氮气保护下, 2.0mg(0.005mmol) $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$, 与上述合成的手性配体

ManniPhos (0.010mmol), 溶剂二氯甲烷(1ml)在室温下于 10ml 的反应器中, 反应 10-30 分钟制成催化剂, 将加氢反应底物 2-乙酰氨基丙烯酸甲酯(0.5mmol)转移到该反应器中, 氢气置换 3 次后持续通入氢气, 维持常压反应 30 分钟后终止反应, 用短硅胶柱过滤, 将过滤所得滤液浓缩后, 用 GC 进行含量及光学纯度测定, 得 S-乙酰氨基丙酸甲酯收率 100%(以 2-乙酰氨基丙烯酸甲酯计), 对映体过量为 97.7%ee。

实施例 2

在氮气保护下, 2.0mg(0.005mmol) $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$, 与上述合成的手性配体 ManniPhos (0.010mmol), 溶剂二氯甲烷(1ml)在室温下于 10ml 的反应器中, 反应 10-30 分钟制成催化剂, 将加氢反应底物 2-乙酰氨基肉桂酸甲酯(0.5mmol)转移到该反应器中, 氢气置换 3 次后持续通入氢气, 维持常压反应 30 分钟后终止反应, 用短硅胶柱过滤, 将过滤所得滤液浓缩后, 用 GC 进行含量及光学纯度测定, 得 S-乙酰氨基苯丙酸甲酯收率 100%(以 2-乙酰氨基肉桂酸甲酯计), 对映体过量为 98.0%ee。

实施例 3

在氮气保护下, 2.0mg(0.005mmol) $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$, 与上述合成的手性配体 ManniPhos (0.010mmol), 溶剂二氯甲烷(1ml)在室温下于 10ml 的反应器中, 反应 10-30 分钟制成催化剂, 将加氢反应底物多巴的前体(0.5mmol)转移到该反应器中, 氢气置换 3 次后持续通入氢气, 维持常压反应 30 分钟后终止反应, 用短硅胶柱过滤, 将过滤所得滤液浓缩后, 用 GC 进行含量及光学纯度测定, 得 L-多巴收率 100%(以多巴的前体计), 对映体过量为 98.0%ee。

实施例 4

在氮气保护下, 2.0mg(0.005mmol) $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$, 与上述合成的手性配体 ManniPhos (0.010mmol), 溶剂二氯甲烷(1ml)在室温下于 10ml 的反应器中, 反应 10-30 分钟制成催化剂, 将加氢反应底物衣康酸二甲酯(0.5mmol)转移到该反应器中, 氢气置换 3 次后持续通入氢气, 维持常压反应 3 小时后终止反应, 用短硅胶柱过滤, 将过滤所得滤液浓缩后, 用 GC 进行含量及光学纯度测定, 得(R)-2-甲基丁二酸二甲酯 100%(以衣康酸二甲酯计), 对映体过量为 99.0%ee。

实施例 5

在氮气保护下, 2.0 mg (0.005 mmol) $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$, 与上述合成的手性配体 ManniPhos (0.010 mmol), 溶剂二氯甲烷(1 ml)在室温下于 10 ml 的反应器中, 反应 10-30 分钟制成催化剂, 将催化剂转移到反应釜中, 加氢反应底物衣康酸二甲酯 (0.5

mmol) 加入到该反应釜中, 氢气置换 3 次后持续通入氢气, 维持 10 公斤压力反应 3 小时后终止反应, 用短硅胶柱过滤, 将过滤所得滤液浓缩后, 用 GC 进行含量及光学纯度测定, 得(R)-2-甲基丁二酸二甲酯 100% (以衣康酸二甲酯计), 对映体过量为 98.8%ee.

5 实施例 6

在氮气保护下, 2.0mg (0.005mmol) $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$, 与上述合成的手性配体 ManniPhos (0.010 mmol), 溶剂二氯甲烷(1 ml)在室温下于 10 ml 的反应器中, 反应 10-30 分钟制成催化剂, 将催化剂转移到反应釜中, 加氢反应底物 2-乙酰氨基-2-丁烯酸甲酯(0.5 mmol) 加入到该反应釜中, 氢气置换 3 次后持续通入氢气, 维持 40 公斤
10 压力反应 24 小时后终止反应, 用短硅胶柱过滤, 将过滤所得滤液浓缩后, 用 GC 进行含量及光学纯度测定, 得(S)- 2-乙酰氨基-2-丁酸甲酯 100% (以 2-乙酰氨基-2-丁烯酸甲酯计), 对映体过量为 99.1%ee.

实施例 7

在氮气保护下, 2.0 mg (0.005 mmol) $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$, 与上述合成的手性配体
15 ManniPhos (0.010 mmol), 溶剂二氯甲烷(1 ml)在室温下于 10 ml 的反应器中, 反应 10-30 分钟制成催化剂, 将催化剂转移到反应釜中, 加氢反应底物乙酰氨基苯乙烯 (0.5 mmol) 加入到该反应釜中, 氢气置换 3 次后持续通入氢气, 维持 10 公斤压力反应 3 小时后终止反应, 用短硅胶柱过滤, 将过滤所得滤液浓缩后, 用 GC 进行含量及光学纯度测定, 得(S)-乙酰氨基苯乙烷 100% (以乙酰氨基苯乙烯计), 对映体过量为 99.8%ee.

20 实施例 8

在氮气保护下, 2.0 mg (0.005 mmol) $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$, 与上述合成的手性配体 ManniPhos (0.010 mmol), 溶剂二氯甲烷(1 ml)在室温下于 10 ml 的反应器中, 反应 10-30 分钟制成催化剂, 将加氢反应底物 2-乙酰氨基苯乙烯 (0.5 mmol) 转移到该反应器中, 氢气置换 3 次后持续通入氢气, 维持常压反应 3 小时后终止反应, 用短硅胶柱
25 过滤, 将过滤所得滤液浓缩后, 用 GC 进行含量及光学纯度测定, 得(S)-乙酰氨基苯乙烷 100% (以 2-乙酰氨基苯乙烯计), 对映体过量为 99.8%ee.

实施例 9

在氮气保护下, 2.0 mg (0.005 mmol) $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$, 与上述合成的手性配体 ManniPhos (0.010 mmol), 溶剂二氯甲烷(1 ml)在室温下于 10 ml 的反应器中, 反应
30 10-30 分钟制成催化剂, 将催化剂转移到反应釜中, 加氢反应底物乙酰氨基苯乙烯 (50

mmol) 和 20 ml 溶剂加入到该反应釜中, 氢气置换 3 次后持续通入氢气, 维持 10 公斤压力反应 6 小时后终止反应, 用短硅胶柱过滤, 将过滤所得滤液浓缩后, 用 GC 进行含量及光学纯度测定, 得(S)-乙酰氨基苯乙烷 100% (以乙酰氨基苯乙烯计), 对映体过量为 96.0%ee。

5 实施例 10

在氮气保护下, 2.0 mg (0.005 mmol) $[\text{Ir}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$, 与上述合成的手性配体 ManniPhos (0.010 mmol), 溶剂二氯甲烷(1 ml)在室温下于 10 ml 的反应器中, 反应 10-30 分钟制成催化剂, 将催化剂转移到反应釜中, 加氢反应底物苯丙甲亚胺 (0.5 mmol) 和 2 ml 溶剂加入到该反应釜中, 氢气置换 3 次后持续通入氢气, 维持 60 公斤压力反应 6 小时后终止反应。用短硅胶柱过滤, 将过滤所得滤液浓缩后, 用 GC 进行含量及光学纯度测定, 得苯丙甲胺收率 100% (以苯丙甲亚胺计), 对映体过量为 98.0%ee。

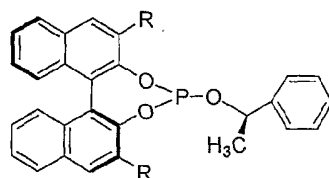
实施例 11

在氮气保护下, 2.0 mg (0.005 mmol) 水芹烯氯化钌, 与上述合成的手性配体 ManniPhos (0.010 mmol), 溶剂二氯甲烷(1 ml)在室温下于 10 ml 的反应器中, 反应 10-30 分钟制成催化剂, 将催化剂转移到反应釜中, 加氢反应底物丙酮酸甲酯(0.5 mmol) 和 2ml 溶剂加入到该反应釜中, 将加氢底物转移到该反应器中, 氢气置换 3 次后持续通入氢气, 维持 60 公斤压力于 60℃反应 6 小时后终止反应。用短硅胶柱过滤, 将过滤所得滤液浓缩后, 用 GC 进行含量及光学纯度测定, 得 S-乳酸甲酯收率 100% (以丙酮酸甲酯计), 对映体过量为 99.0%ee。

相关的比较例 1

按实施例 1, 使用 Reetz 等的单齿亚膦酸酯配体制成 Rh 催化剂催化 α -脱氢氨基酸酯的不对称氢化, 仅能得到 95.5%ee。

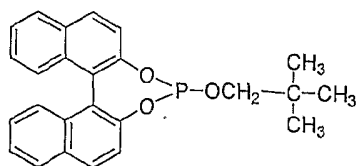
25



相关的比较例 2

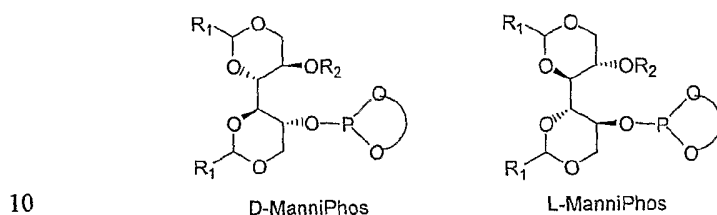
30 按实施例 7, 使用 Reetz 等的单齿亚膦酸酯配体制成 Rh 催化剂催化的烯胺的不对

称氢化，只能在较高的压力，60atm 下反应，且仅得到 95.3%ee。



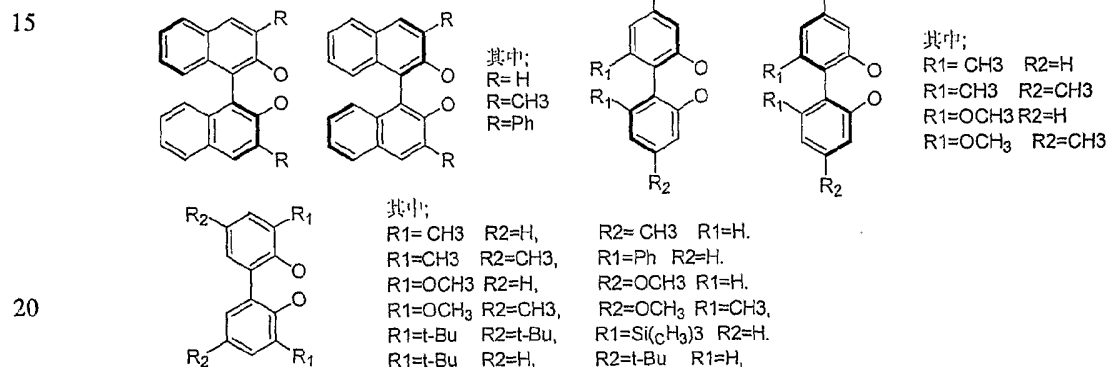
权 利 要 求

- 1、一种手性配体金属络合物催化体系，由配体与金属 Rh、Ru、Ir、Pt 或 Pd 金属
5 形成的络合物或配体与相应金属前体按 1~2 摩尔比组成的体系；其中配体具有如下结构及结构式名字：



其中，配体中的 R₁、R₂ 基团为：氢、苯基、取代苯基、1-萘基或 2-萘基的 C₆-C₆₀ 内的含 N、S、O、P 的芳香基团；甲基、乙基、丙基或丁基的 C₁~C₄₀ 内的含 N、S、O、P 的脂肪基团；

配体中的  基团为：



- 2、一种制备权利要求 1 所述催化体系中配体的方法，其步骤为：

- a) 按摩尔比醛:甘露醇:浓硫酸为 1:4.4:2，加入到与上述总体积相等的有机溶剂中，
室温搅拌下反应 10-80 小时，将反应混合物过滤得到固体并用石油醚洗涤，固体物用
25 沸腾的氯仿抽提，过滤得到的固体物经甲醇重结晶；
- b) 将步骤 1 得到的固体物、氢化钠与卤代脂肪烃按摩尔比为 1:1:1.1 加入到有机溶剂中，室温下搅拌反应 0.5-3 小时，反应混合物用乙醚萃取，食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，去除溶剂得到固体物；
- c) 氮气保护下，将步骤 2 得到的固体物于 0-5℃滴加三乙胺，滴加完毕后在室温
30 搅拌反应 5-30 分钟，再加入二酚于室温下搅拌反应 1-3 小时，过滤，去除溶剂经乙醚

重结晶得到所需的配体；该步骤中的摩尔比为固体物:二酚:三氯化磷:三乙胺=1:1.2:1:2.2。

3、如权利要求 2 所述的制备方法，其特征在于，步骤 a 中所用的的醛为 C_1 - C_{60} 的脂肪醛或 C_6 - C_{30} 的芳香醛；

5 4、如权利要求 3 所述的制备方法，其特征在于，步骤 a 中所用的醛为甲醛、乙醛或苯甲醛。

5、如权利要求 2 所述的制备方法，其特征在于，步骤 b 中所用的卤代脂肪烃为碘甲烷、芳烃取代卤代甲基、芳烃取代卤代亚甲基或芳烃取代卤代次甲基。

6、如权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于，步骤 c 中所用的二酚为 2,2'-联萘
10 二酚、3,3' 位取代的 2,2'-联萘二酚、2,2'-联苯二酚或取代的 2,2'-联苯二酚。

7、上述任一项权利要求所述的手性单齿磷配体在 $C=C$ 、 $C=O$ 、 $C=N$ 键中不对称氢化反应的应用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2004/000777

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

B01J31/22,31/24

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: B01J31/00,31/02,31/12, B01J31/16,31/22,31/24

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

CNKI

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNPAT, EPODOC, WPI, PAJ, ligand, chiral, chirality, phosphine, adduct, clathrate, complex, complex compound

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim
A	CN1212254A, 31,Mar,1999,Lanzhou Institute Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences	1-7
A	CN1356333A, 3,July,2002, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences	1-7
A	CN1356334A, 3,July,2002, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences	1-7
A	CA2381246A, 2001.2.22, BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG, DE	1-7
A	WO03010174A, 2003.2.6, WISCONSIN ALUMINI RESEARCH FOUNTION	1-7
A	WO03016264A, 2003.2.27, DOW GLOBAL TECHNOLOGIES INC	1-7
A	WO0238628A, 2002.5.16, SYMYX TECHNOLOGIES, INC.	1-7
A	US5886182A, 1999.3.23, THE HONG KONG POLYTECHNIC UNIVERSITY	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 2004.8.19	Date of mailing of the international search report 16 · SEP 2004 (16 · 09 · 2004)
Name and mailing address of the ISA/ State Intellectual Property Office of the P.R. China N0.6 Xi Tu Cheng Road, Haidian District, Beijing, P.R.China	Authorized officer Telephone No. (86-10)62084741



INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2004/000777

CN1212254A	1999.3.31	CN1212254A	1999.3.31
CN1356333A	2002.7.3	CN1356333A	2002.7.3
CN1356334A	2002.7.3	CN1356334A	2002.7.3
CA2381246	2001.2.22	DE19938709C	2001-01-18
		WO0112583A	2001-02-22
		CA2381246A	2001-02-22
		AU7272200A	2001-03-13
		US6218575B	2001-04-17
		BR0013146A	2002-04-30
		CZ20020514A	2002-05-15
		TR200200403T	2002-05-21
		EP1210318A	2002-06-05
		EP20000960392	2000-08-04
		CN1368949T	2002-09-11
		HU0203201	2003-01-28
		JP2003507357T	2003-02-25
WO03010174A	2003-02-06	WO03010174A	2003-02-06
WO0316264A	2003-02-27	WO0316264A	2003-02-27
WO0238628A	2002-05-16	WO0238628A	2002-05-16
		AU2566202A	2002-05-21
		WO0246249A	2002-06-13
		AU4151702A	2002-06-18
		US2002137845A	2002-09-26
		US2002142912A	2002-10-03
		US2002147288A	2002-10-10
		US2002156279A	2002-10-24
		US2002173419A	2002-11-21
		US2002177711A	2002-11-28
US5886182A	1999-03-23	US5886182A	1999-03-23
		GB2332201A	1999-06-16

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2004/000777

A. 主题的分类

B01J31/22,31/24

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: B01J31/00,31/02,31/12, B01J31/16,31/22,31/24

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

CNKI

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))

CNPAT, EPODOC, WPI, PAJ, 配体, 手性, 膦, 络合物, ligand, chiral, chirality, phosphine, adduct, clathrate, complex, complex compound

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	CN1212254A, 1999.3.31, 中国科学院兰州化学物理研究所	1-7
A	CN1356333A, 2002.7.3, 中国科学院上海有机化学研究所	1-7
A	CN1356334A, 2002.7.3, 中国科学院上海有机化学研究所	1-7
A	CA2381246A, 2001.2.22, BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG, DE	1-7
A	WO03010174A, 2003.2.6, WISCONSIN ALUMINI RESEARCH FOUNTION	1-7
A	WO03016264A, 2003.2.27, DOW GLOBAL TECHNOLOGIES INC	1-7
A	WO0238628A, 2002.5.16, SYMYX TECHNOLOGIES, INC.	1-7
A	US5886182A, 1999.3.23, THE HONG KONG POLYTECHNIC UNIVERSITY	1-7

☐ 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

2004.8.19

国际检索报告邮寄日期

16 · 9月 2004 (16 · 09 · 2004)

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

电话号码: (86-10)62084741



国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2004/000777

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN1212254A	1999.3.31	CN1212254A	1999.3.31
CN1356333A	2002.7.3	CN1356333A	2002.7.3
CN1356334A	2002.7.3	CN1356334A	2002.7.3
CA2381246	2001.2.22	DE19938709C	2001-01-18
		WO0112583A	2001-02-22
		CA2381246A	2001-02-22
		AU7272200A	2001-03-13
		US6218575B	2001-04-17
		BR0013146A	2002-04-30
		CZ20020514A	2002-05-15
		TR200200403T	2002-05-21
		EP1210318A	2002-06-05
		EP20000960392	2000-08-04
		CN1368949T	2002-09-11
		HU0203201	2003-01-28
		JP2003507357T	2003-02-25
WO03010174A	2003-02-06	WO03010174A	2003-02-06
WO0316264A	2003-02-27	WO0316264A	2003-02-27
WO0238628A	2002-05-16	WO0238628A	2002-05-16
		AU2566202A	2002-05-21
		WO0246249A	2002-06-13
		AU4151702A	2002-06-18
		US2002137845A	2002-09-26
		US2002142912A	2002-10-03
		US2002147288A	2002-10-10
		US2002156279A	2002-10-24
		US2002173419A	2002-11-21
		US2002177711A	2002-11-28
US5886182A	1999-03-23	US5886182A	1999-03-23
		GB2332201A	1999-06-16