



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101180265 B

(45) 授权公告日 2013.04.17

(21) 申请号 200680017234.0 *C07C 229/30* (2006.01)  
(22) 申请日 2006.05.17 *C07C 229/32* (2006.01)  
(30) 优先权数据 *C07C 229/36* (2006.01)  
60/682,647 2005.05.19 US  
审查员 韩雅婷

(85) PCT申请进入国家阶段日  
2007.11.19

(86) PCT申请的申请数据  
PCT/US2006/019141 2006.05.17

(87) PCT申请的公布数据  
W02006/125030 EN 2006.11.23

(73) 专利权人 香港理工大学  
地址 中国香港九龙红磡

(72) 发明人 A·S·C·陈 J·X·季 吴静

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所  
11247  
代理人 林柏楠 刘金辉

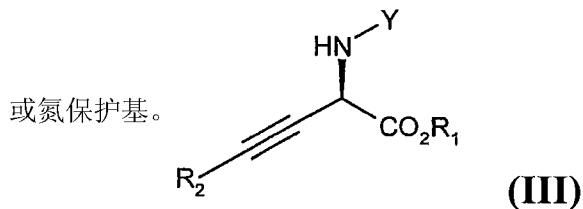
(51) Int. Cl.  
*C07C 227/32* (2006.01)

权利要求书 2 页 说明书 8 页

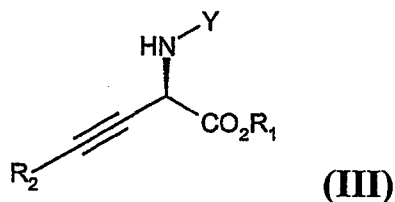
(54) 发明名称  
 $\alpha$ -亚氨基酯的不对称炔基化方法

(57) 摘要

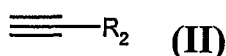
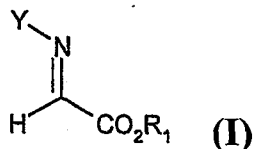
本发明涉及一种式 III 的不对称炔基化的  $\alpha$ -氨基酯的制备方法,其中  $R_1$  和  $R_2$  独立地为任选取代的烷基、环烷基、芳基或杂芳基,且 Y 为氢



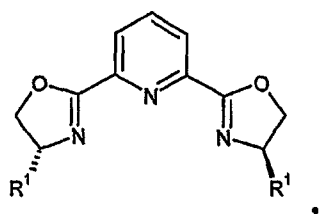
1. 一种式 III 的不对称炔基化的  $\alpha$ -氨基酯的制备方法,



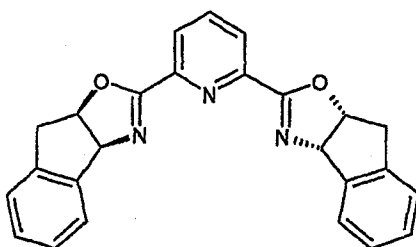
其中  $R_1$  为烷基并且  $R_2$  为烷基或被苯基或环烷基取代的烷基, 并且 Y 为氢或氮保护基; 该方法包括在催化剂的存在下使其中  $R_1$  为烷基并且 Y 具有如式 III 中所定义的的含义的式 I 的  $\alpha$ -亚氨基酯与其中  $R_2$  具有如式 III 中所定义的的含义的式 II 的末端炔烃反应



所述催化剂包含过渡金属络合物  $\text{CuPF}_6 \cdot 4\text{MeCN}$  或  $\text{CuOTf} \cdot 0.5\text{C}_6\text{H}_6$ , 以及手性配体

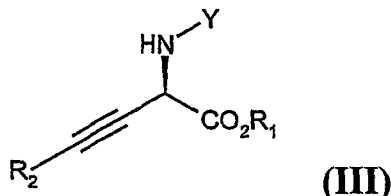


或者

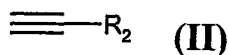
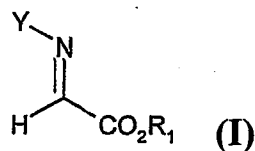


其中术语“烷基”指的是具有 1 至 7 个碳原子的直链或支链烷基, 术语“环烷基”指的是具有 3 至 6 个碳原子的单环脂族烃基, 其中所述反应在催化量的对甲氧基苯胺的存在下进行。

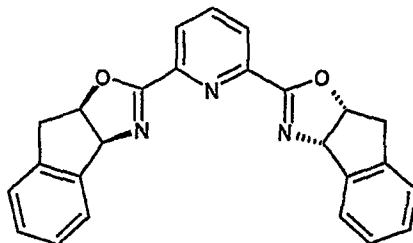
2. 一种式 III 的不对称炔基化的  $\alpha$ -氨基酯的制备方法,



其中  $R_1$  为烷基并且  $R_2$  为烷基或被苯基或环烷基取代的烷基, 并且 Y 为氢或氮保护基; 该方法包括在催化剂的存在下使其中  $R_1$  为烷基并且 Y 具有如式 III 中所定义的的含义的式 I 的  $\alpha$ -亚氨基酯与其中  $R_2$  具有如式 III 中所定义的的含义的式 II 的末端炔烃反应

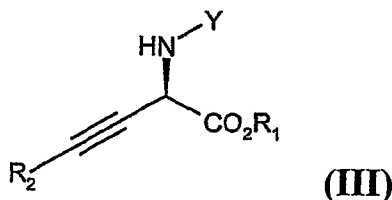


所述催化剂包含过渡金属络合物  $\text{CuOTf} \cdot 0.5\text{C}_6\text{H}_6$  或  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  以及手性配体

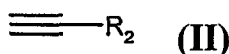
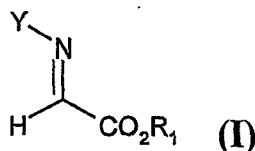


其中术语“烷基”指的是具有 1 至 7 个碳原子的直链或支链烷基，术语“环烷基”指的是 3 至 6 个碳原子的单环脂族烃基，其中所述反应在催化量的对甲氧基苯胺的存在下进行。

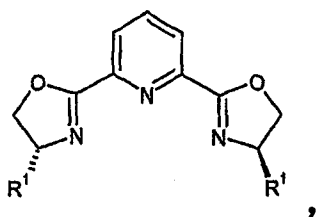
3. 一种式 III 的不对称炔基化的  $\alpha$ -氨基酯的制备方法，



其中  $\text{R}_1$  为烷基并且  $\text{R}_2$  为烷基或被苯基或环烷基取代的烷基，并且 Y 为氢或氮保护基；该方法包括在催化剂的存在下使其中  $\text{R}_1$  为烷基并且 Y 具有如式 I 中所定义的的含义的式 I 的  $\alpha$ -亚氨基酯与其中  $\text{R}_2$  具有如式 III 中所定义的的含义的式 II 的末端炔烃反应



所述催化剂包含过渡金属络合物  $\text{CuPF}_6 \cdot 4\text{MeCN}$  或  $\text{CuOTf} \cdot 0.5\text{C}_6\text{H}_6$  和手性配体



其中  $\text{R}^1$  为异丙基，

其中术语“烷基”指的是具有 1 至 7 个碳原子的直链或支链烷基，术语“环烷基”指的是 3 至 6 个碳原子的单环脂族烃基，其中所述反应在催化量的对甲氧基苯胺的存在下进行。

## α - 亚氨基酯的不对称炔基化方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种将末端炔烃加成到 α - 亚氨基酯上的方法。

[0002] 背景技术

[0003] 对映体 α - 氨基酸,特别是非蛋白质氨基酸在蛋白质工程和肽基药品开发中具有特殊且迅速增加的普及性。深入研究集中在制备富含对映体的非天然 α - 氨基酸。许多方法,例如生物分辨 (bioresolution) 路线以及烯酰胺 (enamide) 的铈催化不对称氢化已显示良好的前景。但是,对便于合成不同类型的非天然氨基酸衍生物而言仍存在对有效且技术可行的方法的需要。

[0004] 实现上述合成的有吸引力的策略是 α - 亚氨基酯的对映选择亲核加成。由于采用单一操作可形成新的手性中心和新的碳 - 碳键以及可引入适当设计的侧链,因而这是有用的。本领域现有技术主要集中在 α - 亚氨基酯的催化不对称烷基化。已经使用的亲核试剂包括烯醇硅烷、烯丙基金属化合物、TMS 氮酸酯、酮和硝基烷。

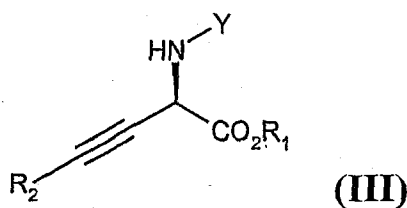
[0005] 最近,已经报道了在 Ag(I) 盐的存在下在温和的反应条件下通过末端炔烃直接加成到 α - 亚氨基酯上的 α - 亚氨基酯的炔基化,参见, Ji 等, "Efficient Synthesis of β, γ -alkynyl α -amino acid derivatives by Ag(I) catalyzed alkynylation of α -imino esters", 346 Adv. SYNTH. CATAL. 42-44 (2004)。但是,上述报道的 Ag(I) 催化反应即使在使用手性配体,例如氨基膦、二膦和 pybox 时也没有对映选择性。

[0006] 因此,存在对可用于合成光学活性的非天然 α - 氨基酸的 α - 亚氨基酯的不对称末端炔基化的方法的需要。本发明解决了这种需要。

[0007] 发明概述

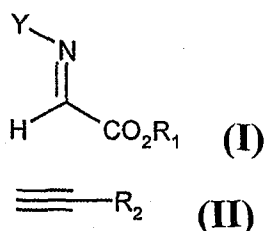
[0008] 本发明涉及一种式 III 的不对称炔基化的 α - 亚氨基酯的制备方法,

[0009]



[0010] 其中 R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 独立地为任选取代的烷基、环烷基、芳基或杂芳基,且 Y 为氢或氮保护基;该方法包括在催化剂的存在下使其中 R<sub>1</sub> 和 Y 具有如式 III 所定义的的含义的式 I 的 α - 亚氨基酯与其中 R<sub>2</sub> 具有如式 III 所定义的的含义的式 II 的末端炔烃反应。

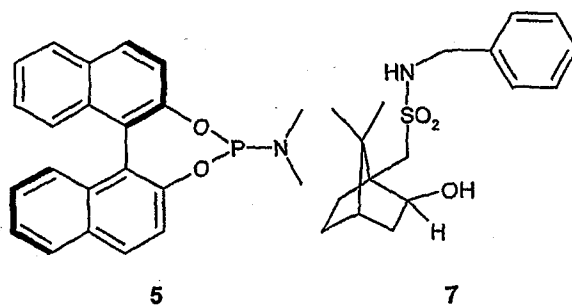
[0011]



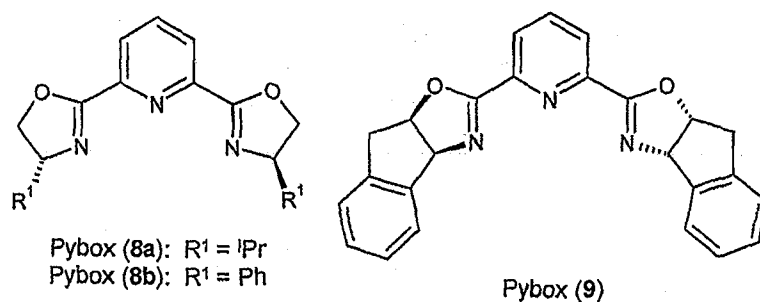
[0012] 本发明中的催化剂包含选自 CuCl、CuI、CuBF<sub>4</sub>、CuBr、CuPF<sub>6</sub> • 4MeCN、CuOTf • 0.5C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>

和  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  组成的组的过渡金属络合物。在该催化剂中,过渡金属络合物  $\text{CuPF}_6 \cdot 4\text{MeCN}$  优选与选自由

[0013]



[0014]

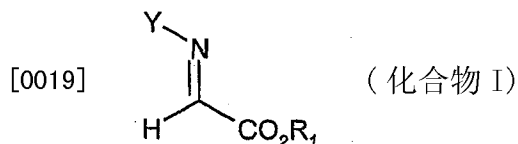


[0015] 及其对映体和其对映体的混合物组成的组的手性配体组合。过渡金属络合物  $\text{CuCl}$ 、 $\text{CuI}$ 、 $\text{CuBF}_4$ 、 $\text{CuBr}$ 、 $\text{CuOTf} \cdot 0.5\text{C}_6\text{H}_6$  或  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  优选与手性配体 Pybox (9) 组合。

[0016] 发明详述

[0017] 本发明涉及一种  $\alpha$ -亚氨基酯的催化不对称炔基化方法。

[0018] 如本文所用,术语“ $\alpha$ -亚氨基酯”指的是具有式 I 的化合物,



[0020] 其中

[0021]  $\text{R}_1$  为任选取代的烷基、环烷基、芳基或杂芳基;和

[0022] Y 为氢或氮保护基。

[0023] 如本文所用,术语“任选取代的烷基”指的是具有 1 至 20 个碳原子,例如 1 至 7 个碳原子的未取代或取代的直链或支链烷基。未取代的烷基的实例包括,但不限于,甲基、乙基、丙基、异丙基 ( $\text{tPr}$ )、正丁基、叔丁基的取代基。用于特定反应的保护基的需要和选择对于本领域技术人员而言是已知的并且取决于其中取代基是一部分的分子的结构和稳定性和反应条件。

[0024] 满足上述条件的公知的保护基和它们的引入和去除描述于,例如 McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, London, NY (1973); 和 Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Inc., NY (1999) 中。

[0025] 适于 Y 的氮保护基的实例包括,但不限于:对甲氧基苯基 (“PMP”)、苄基、甲基和三苯基甲基。特别有用的是 PMP 和苄基。

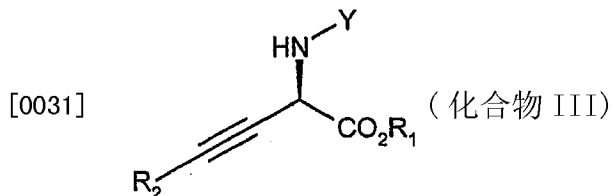
[0026] 如本文所用,术语“末端炔烃”指的是具有式 II 的化合物

[0027]  $\text{—R}_2$  (化合物 II)

[0028] 其中

[0029]  $\text{R}_2$  为任选取代的烷基、环烷基、芳基或杂芳基。

[0030] 如本文所用,术语“不对称炔基化的  $\alpha$ -氨基酯”指的是具有式 III 的化合物:



[0032] 其中 Y、 $\text{R}_1$  和  $\text{R}_2$  如上定义。

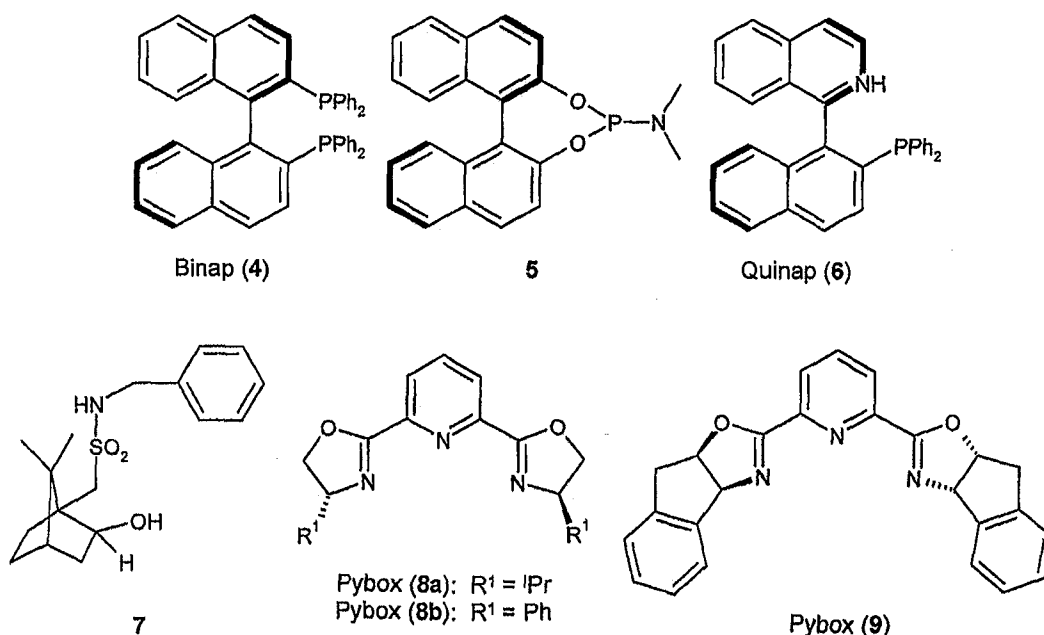
[0033] 用于本发明的催化剂包含键合到过渡金属来源,例如过渡金属、过渡金属盐或过渡金属络合物上的手性配体。所述催化剂可原位产生或在使用之前分离。

[0034] 适用于催化剂体系的过渡金属包括,但不限于铜 (Cu)、铱 (Ir)、镍 (Ni)、钯 (Pd)、铂 (Pt)、铑 (Rh) 和钌 (Ru) 及其盐和络合物。特别有用的是,例如铜及其络合物。上述过渡金属来源的另外的实例可见于,例如 Seyden-Penne, Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis, John Wiley & Sons, Inc., NY (1995), 由此将其引入以作参考。

[0035] 过渡金属络合物的实例包括但不限于  $\text{CuCl}$ 、 $\text{CuI}$ 、 $\text{CuBF}_4$ 、 $\text{CuBr}$ 、 $\text{CuPF}_6 \cdot 4\text{MeCN}$ 、 $\text{CuOtf} \cdot 0.5\text{C}_6\text{H}_6$  和  $\text{Cu}(\text{Otf})_2$ 。但是,作为过渡金属来源特别有用的是  $\text{CuPF}_6 \cdot 4\text{MeCN}$  和  $\text{CuOtf} \cdot 0.5\text{C}_6\text{H}_6$ 。

[0036] 手性配体的实例包括,但不限于,以下如 4、5、6、7、8a、8b 和 9 所示的手性配体及其对映体混合物。但是,特别有用的是手性配体: 5、7、8a 和 9 及其对映体和其对映体混合物。手性配体 4 是 2,2'-二(二苯基膦基)-1,1'-二联萘(或“Binap”)。手性配体 6 是 1-(2-二苯基膦基-1-萘基)异喹啉(或“Quinap”)。手性配体 9 为二(噁唑烷)-吡啶(或“Pybox”)。

[0037]



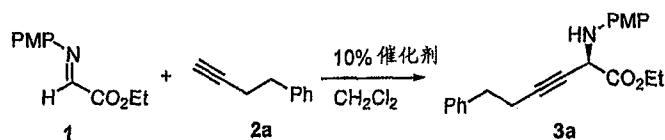


[0045] 为了分析,在室温下在 Varian AS 500 (分别在 500 和 125MHz 下) 光谱仪上记录在  $\text{CDCl}_3$  中的  $^1\text{H}$  NMR 和  $^{13}\text{C}$  NMR 光谱。化学位移 ( $\delta$ ) 用 ppm 表示并且 J 值以 Hz 给出。HRMS 采用 ESI 法在 Fisons VG 平台或 Finnigan Model MAT-95 光谱仪上进行。HPLC 分析使用带有 Waters 486UV 检测器的 Waters Model 600 进行。旋光度在 Perkin-Elmer Model 341 旋光计上在 10cm 池内测量。闪蒸柱光谱分析在硅胶 (230-400 目) 上进行。

[0046] 实施例 2 :包括胺碱的效果

[0047] 表 2. 4- 苯基 -1- 丁炔不对称加成到  $\alpha$ -亚氨基酯

[0048]



[0049]

| 编号 | 催化剂  | 添加剂 | 产率*<br>(%) | Ee (%) |
|----|--|-----|------------|--------|
| 1  | $\text{CuPF}_6 \cdot 4\text{MeCN}/4$           | -   | 痕量         | nd.    |
| 2  | $\text{CuPF}_6 \cdot 4\text{MeCN}/5$           | -   | 92         | <5     |
| 3  | $\text{CuPF}_6 \cdot 4\text{MeCN}/6$           | -   | 痕量         | nd.    |
| 4  | $\text{CuPF}_6 \cdot 4\text{MeCN}/7$           | -   | 75         | <5     |
| 5  | $\text{CuPF}_6 \cdot 4\text{MeCN}/8\text{a}$   | -   | 73         | 59     |
| 6  | $\text{CuPF}_6 \cdot 4\text{MeCN}/8\text{a}$   | A   | 痕量         | nd.    |
| 7  | $\text{CuPF}_6 \cdot 4\text{MeCN}/8\text{a}$   | B   | 痕量         | nd.    |
| 8  | $\text{CuPF}_6 \cdot 4\text{MeCN}/8\text{a}$   | C   | 86         | 57     |
| 9  | $\text{CuPF}_6 \cdot 4\text{MeCN}/8\text{a}$   | D   | 90         | 57     |
| 10 | $\text{CuPF}_6 \cdot 4\text{MeCN}/8\text{b}$   | D   | 93         | 69     |
| 11 | $\text{CuPF}_6 \cdot 4\text{MeCN}/9$           | D   | 91         | 77     |
| 12 | $\text{CuOTf} \cdot 0.5\text{C}_6\text{H}_6/9$ | D   | 91         | 82     |
| 13 | $\text{CuOTf} \cdot 0.5\text{C}_6\text{H}_6/9$ | D   | 90         | 85     |
| 14 | $\text{Cu}(\text{OTf})_2/9$                    | D   | 78         | 56     |

[0050] 条件:在  $0^\circ\text{C}$  下在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.5ml) 中 **1** (0.25mmol) 和 **2a** (0.5mmol)。

[0051] A :0.5 当量  $\text{Et}_3\text{N}$ , B :0.5 当量  $^i\text{Pr}_2\text{NH}$ ,

[0052] C :0.5 当量  $\text{PMP-NH}_2$ , D :0.1 当量  $\text{PMP-NH}_2$ 。

[0053] \*分离出的产率。+ 反应在约  $-10^\circ\text{C}$  下进行。

[0054] 上面表 2 中研究了添加胺基体和使用其它铜来源和结构上不同的 Pybox 配体。已知在胺基体,例如  $\text{Et}_3\text{N}$  的存在下产生 C-C 键形成反应中使用的金属炔基化物。令人惊奇的是,在本发明的炔基化体系中,通过添加 0.5 当量的  $\text{Et}_3\text{N}$  或  $^i\text{Pr}_2\text{NH}$  (编号 6、7) 显著地延缓了反应。相反,使用 0.5 或 1 当量的  $\text{PMP-NH}_2$  作为添加剂在未减少对映选择性的情况下 (编号 5、8、9) 使 **3** 的产率分别从 73% 增加到 86% 和 90%。随后仔细的优化产生使用  $\text{CuOTf} \cdot 0.5\text{C}_6\text{H}_6$  作为过渡金属来源的条件并且构象更受限的 Pybox (9) 作为手性配体在

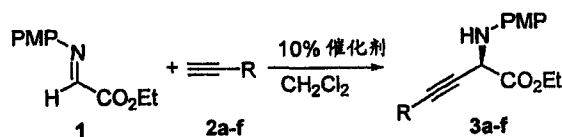


约  $-10^{\circ}\text{C}$  下提供所需产品 390% 的产率和 85% 的对映体过量 (“ee”)。

[0055] 实施例 3 : 由  $\text{CuOTf} \cdot 0.5\text{C}_6\text{H}_6/\text{pybox}$  (9) 催化的  $\alpha$ -亚氨基酯的炔基化

[0056] 表 3. 由  $\text{CuOTf} \cdot 0.5\text{C}_6\text{H}_6/9$  催化的  $\alpha$ -亚氨基酯的炔基化

[0057]



[0058]

| 编号 | 炔烃 | 产品 | 产率*<br>(%) | Ee (%) |
|----|----|----|------------|--------|
| 1  |    | 3a | 90         | 85     |
| 2  |    | 3b | 92         | 83     |
| 3  |    | 3c | 89         | 91     |
| 4  |    | 3d | 92         | 79     |
| 5  |    | 3e | 63         | 77     |
| 6  |    | 3f | 55         | 48     |

[0059] \* 分离出的产率。

[0060] 使用一系列末端炔烃进行  $\alpha$ -亚氨基酯 1 的直接炔基化, 并且有代表性的结果总结于上面表 3 中。采用与 4-苯基-1-丁炔 (编号 1) 的加成相似的方法, 3-苯基丙炔 (编号 2)、1-辛炔 (编号 3) 和环丙基乙炔 (编号 4) 提供了具有良好产率和对映体过量的炔基化产品。相反, 使用在接近三键处具有大取代基的炔烃, 例如三甲基甲硅烷基乙炔 (编号 6) 导致较低的反应速率和对映选择性。引人注意的是, 本发明的环丙基乙炔加成到亚氨基酯 1 (编号 4) 提供了一种得到包含构象受限的环丙烷环的  $\alpha$ -氨基酸衍生物的新的直接且方便的方法。

[0061] 以下列出了实施例 3 的表 3 中的产品, 即 3a-3f 的合成条件。

[0062] 乙基-2-(对甲氧基苯基氨基)-6-苯基-3-己炔酸酯. 通过使用一般方法获得 90% 产率的化合物 3a。ee 值 (85%) 采用手性柱通过 HPLC 分析测定 [Chiralcel AD, 90 : 10 己烷 : i-PrOH, 1.0ml/min :  $t_{\text{R}}$ (major) = 11.48min,  $t_{\text{R}}$ (minus) = 16.75min]。[ $\alpha_{\text{D}}^{20}$ -64.7° (c0.5,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 7.28-7.25(m, 2H), 7.20-7.16(m, 3H), 6.80-6.78(m, 2H), 6.67-6.65(m, 2H), 4.69(t, 1H, J = 2.3Hz), 4.27-4.24(q, 2H, J = 7.5Hz), 3.76(s, 3H), 2.80-2.77(t, 2H, J = 7.3Hz), 2.49-2.46(dt, 2H, J = 7.3, 2.0Hz), 1.31-1.28(t, 3H, J = 7.5Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR(125MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 169.5, 153.7, 140.6, 137.6, 128.7, 128.6, 126.6, 116.5, 114.9, 84.8, 75.4, 62.5, 55.9, 50.5, 34.9, 21.1, 14.3; 对于  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_3[\text{M}+1]^+$  而言 HRMS(ESI) 计算值为 :338.1756, 得到 :338.1782。

[0063] 乙基-2-(对甲氧基苯基氨基)-5-苯基-3-戊炔酸酯. 通过使用一般方法获得 92% 产率的化合物 3b。ee 值 (83%) 采用手性柱通过 HPLC 分析测定 [Chiralcel AD, 90 : 10 己烷 : i-PrOH, 1.0ml/min :  $t_{\text{R}}$ (minor) = 21.49min,  $t_{\text{R}}$ (major) = 35.00min]。[ $\alpha_{\text{D}}^{20}$ -38.1° (c0.4,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 7.31-7.24(m, 5H), 6.83-6.81(m,

2H), 6.74-6.72(m, 2H), 4.83(t, 1H, J = 2.2Hz), 4.32-4.28(q, 2H, J = 7.2Hz), 3.76(s, 3H), 3.62(d, 1H, 2.0Hz), 1.27(t, 3H, J = 7.3Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR(125MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 169.5, 153.6, 139.7, 136.3, 128.7, 128.1, 126.9, 116.4, 115.0, 82.9, 72.8, 62.5, 55.8, 50.5, 25.2, 14.3; 对于  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_3$  ( $\text{M}^+ + 1$ ) 而言 HRMS(ESI) 计算值为 :324.1600, 得到 ( $\text{M}^+ + 1$ ): 324.1596。

[0064] 乙基 -2-(对甲氧基苯基氨基)-3- 癸炔酸酯. 通过使用一般方法获得 89% 产率的化合物 3c. ee 值 (91%) 采用手性柱通过 HPLC 分析测定 [Chiralcel AD, 90 : 10 己烷 : i-PrOH, 1.0ml/min :  $t_{\text{R}}$ (major) = 9.96min,  $t_{\text{R}}$ (minus) = 12.63min]。  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  -62.3° (c0.4,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.79-6.77(m, 2H), 6.70-6.68(m, 2H), 4.70(t, 1H, J = 2.3Hz 1H), 4.29-4.24(q, 2H, 7.3Hz), 3.75(s, 3H), 2.19-2.15(dt, 2H, J7.0, 2.3Hz), 1.47-1.44(m, 2H), 1.34-1.20(m, 13H), 0.89-0.86(t, 3H, J = 7.0Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR(125MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 169.6, 153.7, 139.3, 116.6, 114.9, 86.0, 75.0, 62.4, 55.8, 50.6, 31.5, 28.6, 28.5, 22.8, 18.9, 14.3, 14.2; 对于  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NO}_3$  [ $\text{M} + 1$ ] $^+$  而言 HRMS(ESI) 计算值为 :318.2069, 得到 :318.2091。

[0065] 乙基 -2-(对甲氧基苯基氨基)-4- 环丙基 -3- 丁炔酸酯. 通过使用一般方法获得 92% 产率的化合物 3d. ee 值 (79%) 采用手性柱通过 HPLC 分析测定 [Chiralcel AD, 95 : 15 己烷 : i-PrOH, 1.0ml/min :  $t_{\text{R}}$ (major) = 11.08min,  $t_{\text{R}}$ (minus) = 19.46min]。  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  -47.4° (c0.7,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.78-6.74(m, 2H), 6.66-6.62(m, 2H), 4.64(d, 1H, J = 2.3Hz), 4.26-4.21(q, 2H, J = 7.0), 3.17(s, 3H), 1.26(t, 3H, J = 7.0Hz), 1.12-1.08(m, 1H), 0.67-0.64(m, 2H), 0.63-0.60(m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR(125MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 169.9, 153.7, 140.1, 116.4, 115.2, 88.8, 70.6, 62.6, 56.1, 50.7, 14.5, 8.8, 8.7; 对于  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_3$  [ $\text{M} + 1$ ] $^+$  而言 HRMS(ESI) 计算值为 :274.1443, 得到 :274.1453。

[0066] 乙基 -2-(对甲氧基苯基氨基)-5-(三甲基甲硅烷基)-3- 戊炔酸酯. 通过使用一般方法获得 63% 产率的化合物 3e. ee 值 (77%) 采用手性柱通过 HPLC 分析测定 [Chiralcel AD, 90 : 10 己烷 : i-PrOH, 0.7ml/min :  $t_{\text{R}}$ (major) = 18.03min,  $t_{\text{R}}$ (minus) = 27.63min]。  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  -36.3° (c0.5,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR(500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.79-6.72(m, 2H), 6.68-6.66(m, 2H), 4.71(t, 1H, 2.5Hz), 4.28-4.24(q, 2H, J = 7.2Hz), 3.74(s, 3H), 1.46-1.45(d, 2H, J = 3.0Hz), 1.32-1.29(t, 3H, J = 7.3Hz), 0.04(s, 9H);  $\delta$  = 169.8, 153.5, 139.6, 116.3, 114.9, 83.7, 73.9, 62.2, 55.9, 50.5, 14.3, 7.3, -1.9; 对于  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{Si}$  [ $\text{M} + 1$ ] $^+$  而言 HRMS(ESI) 计算值为 :320.1682, 得到 :320.1711。

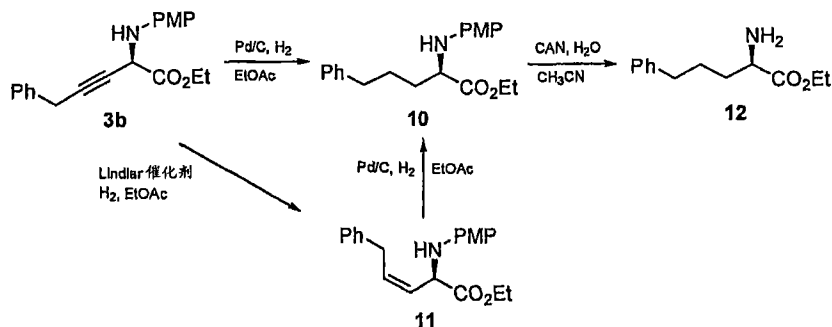
[0067] 乙基 -2-(对甲氧基苯基氨基)-4-(三甲基甲硅烷基)-3- 丁炔酸酯. 通过使用一般方法获得 55% 产率的化合物 3f. ee 值 (48%) 采用手性柱通过 HPLC 分析测定 [Chiralcel AD, 90 : 10 己烷 : i-PrOH, 1.0ml/min :  $t_{\text{R}}$ (major) = 6.97min,  $t_{\text{R}}$ (minus) = 9.15min]。  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  -98.5° (c0.3,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR(500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.65-6.63(m, 2H), 6.55-6.53(m, 2H), 4.58(s, 1H), 4.15-4.11(q, 2H, J = 7.0), 3.60(s, 3H), 1.15(t, 3H, J = 7.0Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR(125MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 169.0, 153.6, 139.5, 116.4, 114.9, 100.1, 90.0, 62.5, 55.8, 51.2, 14.2, -0.1; 对于  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{Si}$  [ $\text{M} + 1$ ] $^+$  而言 HRMS(ESI) 计算值为 :306.1525, 得到 :306.1529。

[0068] 实施例 4 : 不对称炔基化的  $\alpha$ -亚氨基酯的应用

[0069] 本发明的方法的产品, 即不对称炔基化的  $\alpha$ -亚氨基酯可用于合成光学活性的非

天然  $\alpha$ -氨基酸衍生物。其实例示于下面的方案 1, 其为改性实施例 3 中的产品 3b 以生产二均苯基丙氨酸衍生物, 或方案 1 中的 (R)-12, 其为生长激素产品中使用的药用上令人感兴趣的肽的重要中间体。

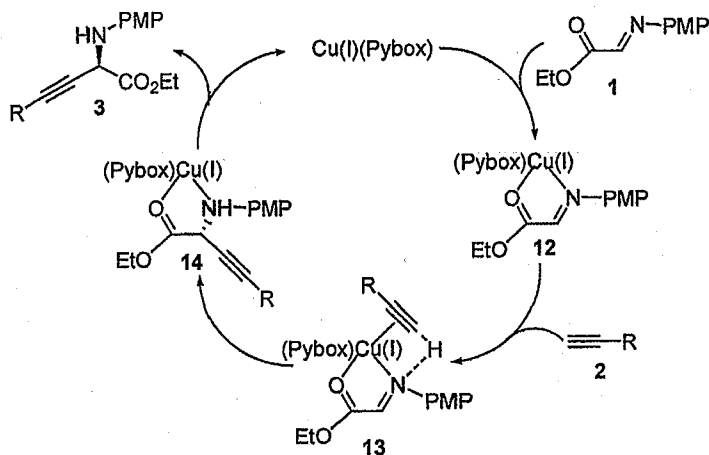
[0070]



[0071] 方案 1

[0072] 将炔基化产品 3b 以定量产率氢化至 10。10 采用硝酸铈铵 (CAN) 的后处理提供了 76% 产率的目标分子。通过上述转化将 3b 的绝对构型确定为 R { 对于 (R)-12,  $[\alpha]_D^{20} -11.7^\circ$  (c0.4,  $\text{CHCl}_3$ ); ref 47 对于其 S 对映体,  $[\alpha]_D^{20} +14.5^\circ$  (c0.3,  $\text{CHCl}_3$ ) }。另外, 在 Lindlar 催化剂存在下 3b 的半还原产生 (Z)-乙炔基氨基酸衍生物 11、 $\beta$ ,  $\gamma$ -乙炔基氨基酸衍生物。 $\alpha$ -亚氨基酯 1 的催化不对称炔基化与半还原相结合提供了将乙炔基首次催化引入到氨基酸衍生物中。使用 Pd/C 的 11 的氢化还提供了定量产率的中间体 10。

[0073]



[0074] 方案 2.  $\alpha$ -亚氨基酯的炔基化的可能机理

[0075] 在不局限于特定理论的情况下,  $\alpha$ -亚氨基酯的催化炔基化的推测机理列于方案 2 中。基体 1 和炔烃 2 与催化剂中心的成功络合产生了中间体 13, 其经过分子内炔烃转变提供中间体 14。产品 3 随后从 14 解离出来伴随着使催化剂再生。

[0076] 因此, 本发明提供了一种末端炔烃不对称加成到  $\alpha$ -亚氨基酯的方法, 该方法产生良好的产率和良好的 ee。

[0077] 应理解尽管本发明已连同其详细的说明书进行描述, 但前述说明书用于解释说明而不是限定由以下权利要求的范围所定义的本发明的范围。其它方面、优点和改进也在本发明的范围内。