



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113004341 A

(43) 申请公布日 2021.06.22

(21) 申请号 202110249808.3

(22) 申请日 2021.03.08

(71) 申请人 洛阳师范学院

地址 471934 河南省洛阳市伊滨区吉庆路6号

(72) 发明人 武卫龙 吉保明

(74) 专利代理机构 北京盛询知识产权代理有限公司 11901

代理人 陈巍

(51) Int. Cl.

C07F 17/00 (2006.01)

C07F 15/00 (2006.01)

C07F 15/04 (2006.01)

B01J 31/24 (2006.01)

C07B 41/02 (2006.01)

权利要求书2页 说明书24页

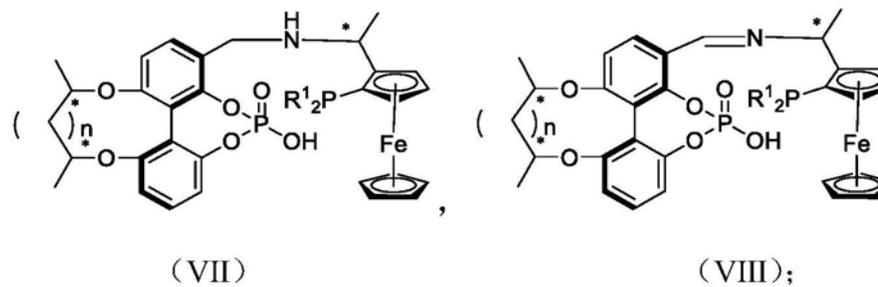
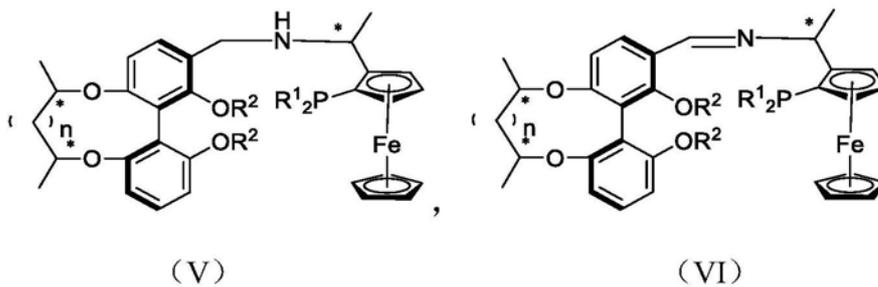
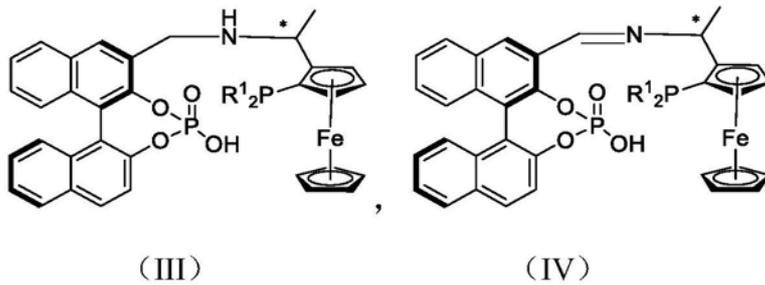
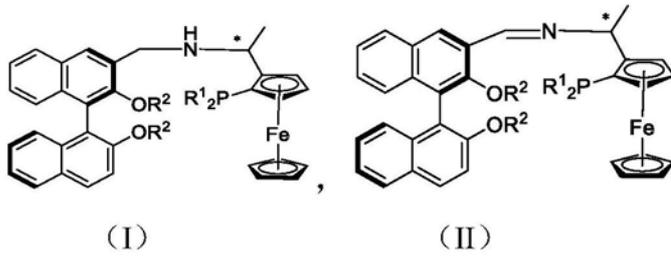
(54) 发明名称

一种含面手性二茂铁和轴手性联酚的PNO配体及其应用

(57) 摘要

本发明公开一种含面手性二茂铁和轴手性联酚的PNO配体及其应用,为如通式(I)-(IV)任一项所述的含面手性二茂铁和轴手性联酚的PNO配体;或如通式(V)-(VIII)任一项所述的含面手性二茂铁和轴手性联苯酚的PNO配体;与先前报道的三齿配体相比,本发明含面手性二茂铁和轴手性联酚的PNO配体,不仅稳定性好、易合成,同时含有面手性和轴手性,具有好的手性环境,因此不仅保证对底物的优异选择性,而且进一步提高了催化剂的催化活性和底物适用范围。本发明所用的手性原料均是商业大宗产品,加之配体合成路线更加简单,可以很好地进行大规模生产,具有巨大的商业应用前景。

1. 一种含面手性二茂铁和轴手性联酚的PNO配体,其特征在于,为如通式(I) - (IV)任一项所述的含面手性二茂铁和轴手性联酚的PNO配体;或如通式(V) - (VIII)任一项所述的含面手性二茂铁和轴手性联苯酚的PNO配体;其中:



通式中, $n=1, 2, 3, 4$;

R^1 独立选自 R, Ar, OR, OAr, NR_2 取代基或基团;

R^2 独立选自 H, R, Ar, OCR, OCAr 取代基或基团;

R 为烷基或取代烷基, Ar 为芳基。

2. 一种催化剂, 其特征在于, 由权利要求 1 所述的含面手性二茂铁和轴手性联酚的 PNO 配体和过渡金属配合物混合反应制备得到。

3. 根据权利要求 2 所述的催化剂, 其特征在于, 所述过渡金属配合物中的过渡金属选自 Ru, Rh, Ir, Fe, Co, Ni, V, Re 和 Mn 中的一种或多种。

4. 根据权利要求 2 所述的催化剂, 其特征在于, 过渡金属配合物选自 $[Rh(NBD)_2]^+BF_4^-$ 、 $[Rh(NBD)Cl]_2$ 、 $[Rh(COD)Cl]_2$ 、 $[Rh(COD)_2]^+X^-$ 、 $Rh(acac)(CO)_2$ 、 $Rh(CH_2=CH_2)_2(acac)$ 、 $[Rh$

$(\text{CH}_2=\text{CH}_2)_2\text{Cl}]_2$ 、 $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ 、 $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{Ru}(\text{芳基})\text{X}_2$ 、 $\text{RuHX}(\text{L})_2$ (双膦配体)、 $\text{RuX}_2(\text{L})_2$ (双膦配体)、 $\text{Ru}(\text{芳基})\text{X}_2$ (双膦配体)、 $\text{Ru}(\text{R}^a\text{COO})_2$ (双膦配体)、 $\text{Ru}(2\text{-甲代-1-烯丙基})_2$ (双膦配体)、 $\text{Ru}(\text{芳基})\text{X}_2(\text{PPh}_3)_3$ 、 $\text{Ru}(\text{COD})(\text{COT})$ 、 $\text{Ru}(\text{COD})(\text{COT})\text{X}$ 、 RuX_2 (甲基异丙基苯)、 $\text{RuCl}_2(=\text{CHR}^a)(\text{PR}'_3)_2$ 、 $\text{RuCl}_2(\text{COD})$ 、 $(\text{Ru}(\text{COD})_2)\text{X}$ 、 RuX_2 (双膦配体)、 $\text{Ru}(\text{ArH})\text{Cl}_2$ 、 $\text{Ru}(\text{COD})(2\text{-甲代-1-烯丙基})_2$ 、 $[\text{Ir}(\text{NBD})\text{Cl}]_2$ 、 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 、 $[\text{Ir}(\text{COD})_2]\text{X}$ 、 $(\text{Ni}(\text{烯丙基})\text{X})_2$ 、 $\text{Ni}(\text{acac})_2$ 、 $\text{Ni}(\text{COD})_2$ 、 NiX_2 、 $\text{Ti}(\text{O-}^i\text{Pr})_4$ 、 MnX_2 、 $\text{Mn}(\text{acac})_2$ 、 $\text{Mn}(\text{CO})_5\text{X}$ 、 FeX_2 、 $\text{Fe}(\text{OAc})_2$ 、 CoX_2 、 $\text{Co}(\text{OAc})_2$ 、 CaX_2 、 MgX_2 、 AlX_3 和 $\text{Al}(\text{R}^a)_2\text{Cl}$ 中的一种, 其中 R^a 和 R' 选自 Ar 、 OR^b 、 OAr 、 COOEt 、卤素、 SO_2R^b 、 SO_3H 、 SO_2NHR^b 、 NR^b 中的一种; R^b 为烷基或取代烷基, aryl 为芳基, X 为平衡阴离子, L 是溶剂。

5. 根据权利要求4所述的催化剂, 其特征在于, 所述 X 选自 BF_4^- 、 ClO_4^- 、 OTf^- 、 $\text{N}(\text{Tf})_2^-$ 、 SbF_6^- 、 PF_6^- 、 CF_3SO_3^- 、 R^cCOO^- 、 $\text{B}(\text{C}_6\text{H}_3(\text{CF}_3)_2)_4^-$ 、 $\text{B}(\text{Ar})_4^-$ 、 Cl^- 、 Br^- 和 I^- 中的一种, R^c 为烷基或取代烷基。

6. 一种根据权利要求2-5任一项所述催化剂在催化反应中的应用, 其特征在于, 所述催化反应选自不对称氢化反应、催化选择性氢化反应、氢甲酰化反应、酯和酰胺的还原反应、不对称去芳构化反应、氢羟基化反应、氢氰基化反应、氢氨基化反应、不对称转移氢化反应、不对称烯丙基烷基化反应、硅氢化反应、硼氢化反应、烯炔复分解反应、异构化反应、傅克反应、Diels-Alder反应、Heck反应、Aldol反应、Michael加成反应、不对称环氧化反应以及动力学拆分和 $[m+n]$ 环化反应中的一种。

7. 一种根据权利要求2-5任一项所述催化剂的应用, 其特征在于, 用于催化合成以下生物活性分子化合物: Woody乙酸酯、20-HETE抑制剂、PAR-2抑制剂、Hsp90 C-末端抑制剂、NMDA受体通道复合物拮抗剂。

一种含面手性二茂铁和轴手性联酚的PNO配体及其应用

技术领域

[0001] 本发明涉及精细化工技术领域,具体涉及一种含面手性二茂铁和轴手性联酚的PNO配体及其应用。

背景技术

[0002] 手性化合物广泛地应用于药物、食品、材料、精细化工等领域,天然的手性化合物已远远不能满足人类的需求,因此发展绿色、高效高选择性的催化反应来制备手性化合物具有重要的理论和现实意义。据调查,2010年,全球药物产值高达8800亿美元,其中仿制药达到1030亿美元。在所有药物中手性药物占到了一半,然而,所有的手性药物中以消旋体销售的高达85-90%,单一异构体的手性药物均具有高的应用和商业价值,近些年受到广泛的研究和发展。因此,探索和发展高效、环保的方法来选择性合成单一手性的分子,提高手性药物合成的经济和环境效益,降低药物生产成本。不对称催化反应是一种环境友好、经济、高效的合成手性化合物的方法,通过运用少量的手性催化剂就可以得到大量的手性产物。

[0003] 1938年,M.Calvin等报道了首例均相催化氢化,他们利用醋酸亚铜盐作为均相催化剂在喹啉溶液里可以催化氢化醌类化合物。孟山都公司的W.S.Knowles和L.Horner分别独立地在1968年首次报道了金属铑与手性单齿膦配体的络合物均相不对称催化氢化烯烃,随后Knowles进一步将Rh(DIPAMP)络合物成功地用于治疗帕金森病的氨基酸L-DOPA的工业合成。该开创性的工作开启了均相不对称催化氢化的大门,自此许多含C=C键和C=X(X=O、N、S等)键的化合物的不对称催化氢化又被化学家们探索和研究,并且取得了很好的效果,其中许多不同金属与配体的络合物被尝试用于双键的不对称催化氢化。1987年,R.Noyori及其同事发现了第一个高效的过渡金属催化剂Ru(II)X₂-BINAP络合物,后经过八年的努力,又于1995年发现[RuCl₂(phosphane)₂(diamine)]络合物和碱的催化体系可以很好的催化氢化不带能与催化剂金属中心作用的路易斯碱官能团的简单酮。随后,许多不同位阻和电性的双膦或双胺配体被用于该体系,实现了广泛的简单酮和官能团化酮的不对称氢化,极大地拓宽了不对称催化氢化的底物范围。该催化体系也被成功地用于许多手性化合物的工业合成工业应用中,具有代表性的成功实例如;Novartis公司的(S)-Metolachlor的合成(亚胺的不对称氢化达到80%ee,1,000,000TON)。尤其在2012年,BASF公司运用不对称氢化反应成功实现了10,000吨L-Menthol的合成。因此,手性配体的设计与合成是不对称催化研究的核心,在过渡金属催化不对称反应中占据着极其重要的地位。在手性配体的设计中,不仅需要考虑手性配体的骨架,而且还需要通过位阻效应和电子效应来调节配体,这些因素会影响反应的活性。手性配体的微小的变化就会影响决速步骤中的ΔG,而很小的ΔG的变化就会对产物起很大影响,因此对于一个特定的反应或者底物,选用哪个配体更有效往往很难预测。所以,发展新型的手性配体在高选择性过渡金属催化中起到基石的作用,设计与合成更多的手性配体为不对称催化反应提供了有力保障。

[0004] 在不对称催化反应中,与双齿配体相比,三齿配体在过去很长一段时间里没有引

起化学家们的重视。从机理上看,与双齿配体相比,手性三齿配体通常能够给催化反应的作用位点(过渡金属)处提供更深、更好的“手性口袋”。三齿配体骨架通常更加稳定不易变形,并且通常具有更强的给电性。在2011年,周其林教授成功地设计与合成SpiroPAP配体,并成功应用于不对称氢化芳香酮的反应。但相较而言,SpiroPAP配体,合成路线更加复杂。2016年,张绪穆教授团队又用二芳基膦取代的面手性二茂铁来代替C2对称的双噁唑啉类型三齿配体ambox中的一个噁唑啉,从而得到更具位阻和更富电性的三齿PNN配体f-amphox。该类配体可以成功地用于多种酮的不对称氢化反应,具有高的催化活性和选择性,同时配体具有合成步骤简单、稳定的特点,极大的推动了三齿配体催化剂不对称催化在工业上的应用。

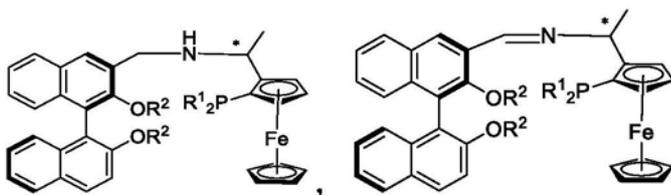
[0005] 2017年,张绪穆团队分别将手性氨基醇和氨基酸与面手性二茂铁结合合成了三齿PNO配体f-Amphol和f-Ampha,并将两类配体的铈配合用于多种酮的不对称氢,并且取得极优秀的催化活性和对映选择性(达到500000TON,>99%产率和>99%ee)。证明了“OH”中氢原子具有强酸性作为强的电子受体,在双官能团催化模式中具有重要的作用,对催化剂的催化活性、手性诱导和稳定性具有重要的影响。

[0006] 上述报道的三齿PNO配体需要用到多种手性源,同时配体中参与配位的是烷基醇的“OH”,因此催化剂在合成上原料较贵,合成效率较低,同时配体的手性环境较弱,催化底物范围和反应类型有一定的局限性。还有一些配体和配合物稳定性较差易被毒化,因而限制了它们的实际应用价值。

发明内容

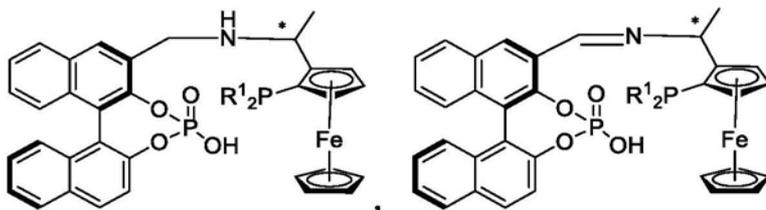
[0007] 基于上述内容,本发明公开一种含面手性二茂铁和轴手性联酚的PNO配体及其应用,提出了一类含面手性二茂铁和轴手性联酚的三齿氮膦氧配体及其合成方法,以及配合物的制备和在选择性氢化反应及类似反应中的应用。

[0008] 本发明提供一种含面手性二茂铁和轴手性联酚的PNO配体,为如通式(I)-(IV)任一项所述的含面手性二茂铁和轴手性联酚的PNO配体;或如通式(V)-(VIII)任一项所述的含面手性二茂铁和轴手性联苯酚的PNO配体;其中:



(I)

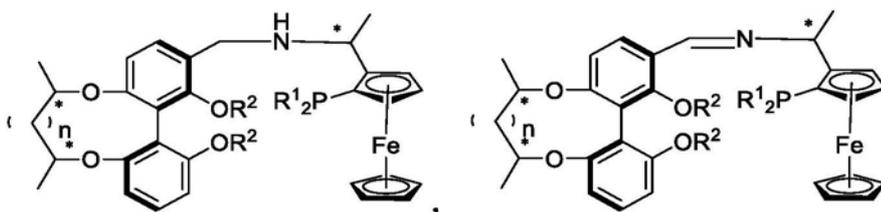
(II)



(III)

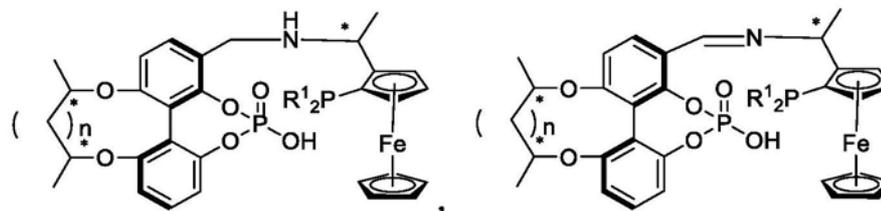
(IV)

[0009]



(V)

(VI)



(VII)

(VIII);

[0010] 通式中, $n=1, 2, 3, 4$; R^1 独立选自 R, Ar, OR, OAr, NR_2 取代基或基团, R^1 可以与 P 成环; R^2 独立选自 $H, R, Ar, OCR, OCAr$ 取代基或基团; R 为烷基或取代烷基, 可构成环状结构, Ar 为芳基。

[0011] 本发明还提供一种催化剂, 由上述的含面手性二茂铁和轴手性联酚的 PNO 配体和过渡金属配合物混合反应制备得到。

[0012] 进一步地, 所述过渡金属配合物中的过渡金属选自 $Ru, Rh, Ir, Fe, Co, Ni, V, Re$ 和 Mn 中的一种或多种。

[0013] 进一步地, 过渡金属配合物选自 $[Rh(NBD)_2]^+BF_4^-$ 、 $[Rh(NBD)Cl]_2$ 、 $[Rh(COD)Cl]_2$ 、 $[Rh(COD)_2]^+X^-$ 、 $Rh(acac)(CO)_2$ 、 $Rh(CH_2=CH_2)_2(acac)$ 、 $[Rh(CH_2=CH_2)_2Cl]_2$ 、 $RhCl(PPh_3)_3$ 、 $Rh(CO)_2Cl_2$ 、 $Ru(芳基)X_2$ 、 $RuHX(L)_2$ (双膦配体)、 $RuX_2(L)_2$ (双膦配体)、 $Ru(芳烃)X_2$ (双膦配体)、 $Ru(R^aCOO)_2$ (双膦配体)、 $Ru(2-甲代-1-烯丙基)_2$ (双膦配体)、 $Ru(芳基)X_2(PPh_3)_3$ 、 $Ru(COD)(COT)$ 、 $Ru(COD)(COT)X$ 、 $RuX_2(甲基异丙基苯)$ 、 $RuCl_2(=CHR^a)(PR'_3)_2$ 、 $RuCl_2(COD)$ 、 $(Ru(COD)_2)X$ 、 RuX_2 (双膦配体)、 $Ru(ArH)Cl_2$ 、 $Ru(COD)(2-甲代-1-烯丙基)_2$ 、 $[Ir(NBD)Cl]_2$ 、 $(Ir$

(COD)Cl)₂、[Ir(COD)₂]X、(Ni(烯丙基)X)₂、Ni(acac)₂、Ni(COD)₂、NiX₂、Ti(O⁻ⁱPr)₄、MnX₂、Mn(acac)₂、Mn(CO)₅X、FeX₂、Fe(OAc)₂、CoX₂、Co(OAc)₂、CaX₂、MgX₂、AlX₃和Al(R^a)₂Cl中的一种,其中R^a和R^b选自Ar、OR^b、OAr、COOEt、卤素、SO₂R^b、SO₃H、SO₂NHR^b、NR^b中的一种;R^b为烷基或取代烷基,aryl为芳基,X为平衡阴离子,L是溶剂。

[0014] 进一步地,所述X选自BF₄⁻、ClO₄⁻、OTf⁻、N(Tf)₂⁻、SbF₆⁻、PF₆⁻、CF₃SO₃⁻、R^cCOO⁻、B(C₆H₃(CF₃)₂)₄⁻、B(Ar)₄⁻、Cl⁻、Br⁻和I⁻中的一种,R^c为烷基或取代烷基。

[0015] 本发明还提供上述催化剂在催化反应中的应用,所述催化反应选自不对称氢化反应、催化选择性氢化反应、氢甲酰化反应、酯和酰胺的还原反应、不对称去芳构化反应、氢羟基化反应、氢氰基化反应、氢氨基化反应、不对称转移氢化反应、不对称烯丙基烷基化反应、硅氢化反应、硼氢化反应、烯烃复分解反应、异构化反应、傅克反应、Diels-Alder反应、Heck反应、Aldol反应、Michael加成反应、不对称环氧化反应以及动力学拆分和[m+n]环化反应中的一种。

[0016] 本发明还提供上述催化剂在催化反应中的应用,用于合成以下生物活性分子化合物:Woody乙酸酯、20-HETE抑制剂、PAR-2抑制剂、Hsp90 C-末端抑制剂、NMDA受体通道复合物拮抗剂。

[0017] 与现有技术相比,本发明具有以下有益效果:

[0018] 本发明提供了一种含面手性二茂铁和轴手性联酚的三齿PNO配体以及其与过渡金属盐或者过渡金属配合物络合的过程;同时提供了该类配体与金属形成的配合物作为催化剂前体催化氢化各种酮类化合物的实例。手性联萘酚和联苯酚的引入使该配体具有双官能团化作用和次级配位作用,该“OH”中的氢具有更强的酸性,有利于与极性双键中N/O结合;同时另一个羟基通过氢键与底物作用。因此,此催化剂的双官能团化作用和次级配位诱导作用,可以大大提高催化剂与底物之间的相互作用,从而使反应能获得更高的催化活性和立体选择性。

[0019] 与先前报道的三齿配体相比,本发明提出了一类含面手性二茂铁和轴手性联酚的PNO配体,该类配体不仅稳定性好、易合成,同时含有面手性和轴手性,具有好的手性环境,因此不仅保证对底物的优异选择性,而且进一步提高了催化剂的催化活性和底物适用范围。本发明所用的手性原料均是商业大宗产品,加之配体合成路线更加简单,可以很好地进行大规模生产,具有巨大的商业应用前景。

[0020] 相比已报道的三齿PNO配体,本发明引入的轴手性联酚中氧原子参与配位。促使“OH”中H原子更正电性。配体中磷和氮原子具有高的给电性。因此,配体使得催化剂中心的金属电子云密度更大,更容易生成氢负离子,负氢与“OH”中更正电性的H通过双官能团化机制,共同促使该类催化剂具有更高的催化活性。

[0021] 通常配体的可修饰性在很大程度上决定了配体的应用性大小,因为对于不同的底物和反应,需要用不同的空间构型和电性来保证高的立体选择性和反应效率。本发明的配体无论从电子效应还是空间结构上都非常容易修饰,因此本发明可能会有很广的底物和反应类型适用性。

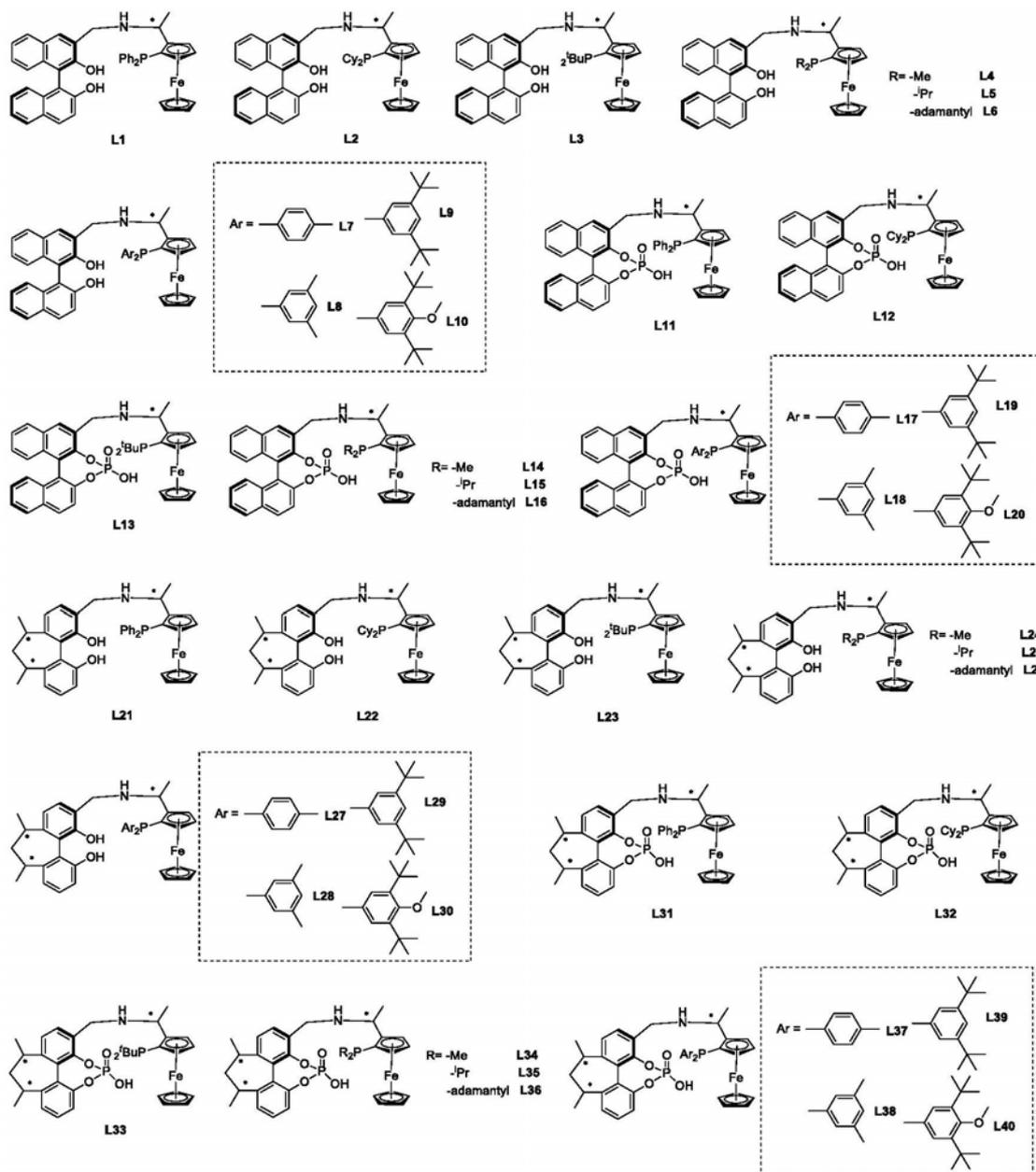
具体实施方式

[0022] 现详细说明本发明的多种示例性实施方式,该详细说明不应认为是对本发明的限

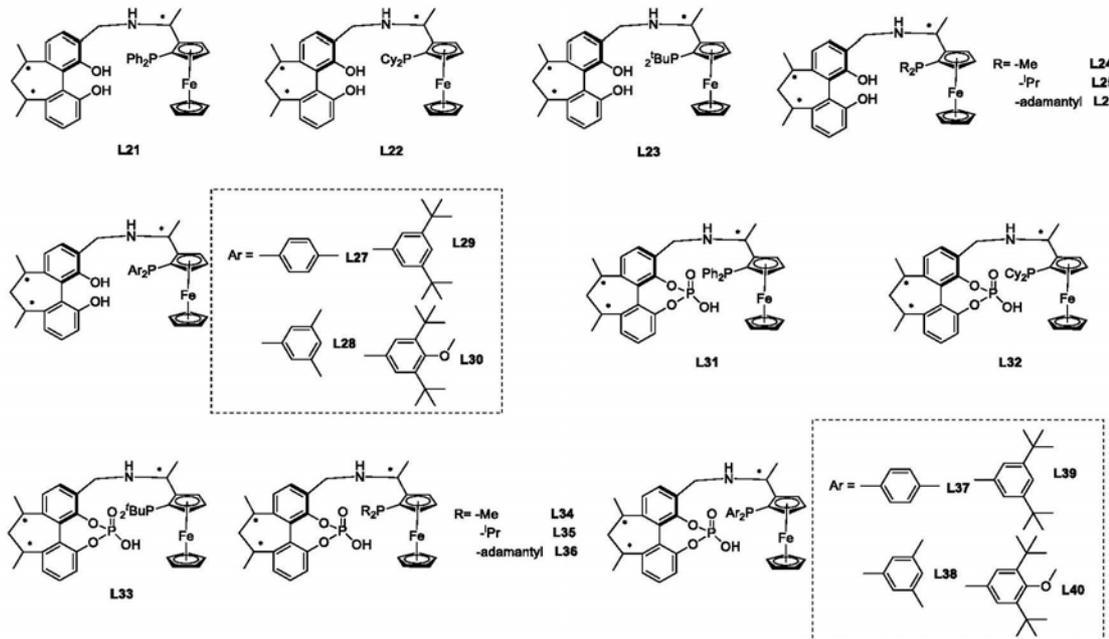
制,而应理解为是对本发明的某些方面、特性和实施方案的更详细的描述。

[0023] 在不背离本发明的范围或精神的情况下,可对本发明说明书的具体实施方式做多种改进和变化,这对本领域技术人员而言是显而易见的。由本发明的说明书得到的其他实施方式对技术人员而言是显而易见的。本申请说明书和实施例仅是示例性的。

[0024] 以下给出了本发明三齿氮膦氧配体的具体一些实例(L1-L40),对于每一个配体,对应四个异构体,也是本发明的例子:



[0025]



[0026] 本发明除上述列举的三齿氮膦氧配体的具体一些实例(L1-L40)外,对于每一个配体,其中“C-NH”被替换为“C=N”后对应的每一个配体,也是本发明的例子:

[0027] 本发明还提供了催化剂的合成过程:包括过渡金属盐和手性配体的配合作用,合适的过渡金属包括Ru,Rh,Ir,Fe,Co,Ni,V,Re和Mn。

[0028] 过渡金属配合物选自:(Rh(NBD)₂)⁺BF₄⁻;[Rh(NBD)Cl]₂;[Rh(COD)Cl]₂;[Rh(COD)₂]₂X;Rh(acac)(CO)₂;Rh(CH₂=CH₂)₂(acac);Rh(CH₂=CH₂)₂Cl₂;RhCl(PPh₃)₃;Rh(CO)₂Cl₂;

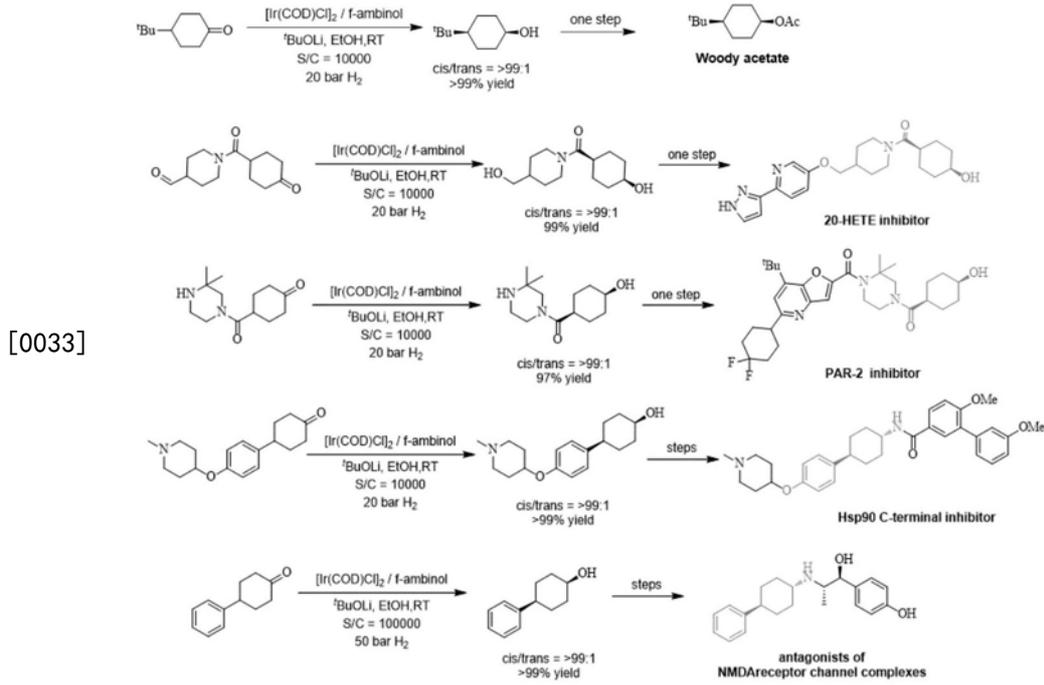
RuHX(L)₂(双膦配体); RuX₂(L)₂(双膦配体); Ru(芳烃)X₂(双膦配体); Ru(芳基)X₂; Ru(R^aCOO)₂(双膦配体); Ru(2-甲代-1-烯丙基)₂(d双膦配体); Ru(芳基)X₂(PPh₃)₃; Ru(COD)(COT); Ru(COD)(COT)X; RuX₂(对甲基异丙基苯); Ru(COD)_n; Ru(芳基)X₂(双膦配体); RuCl₂(COD); (Ru(COD)₂)X; RuX₂(双膦配体); RuCl₂(=CHR^a)(PR'₃)₂; Ru(ArH)Cl₂; Ru(COD)(2-甲代-1-烯丙基)₂; (Ir(NBD)₂Cl)₂; (Ir(NBD)₂)X; (Ir(COD)Cl)₂; Ir(COD)X; Ni(acac)₂; NiX₂; (Ni(烯丙基)X)₂; Ni(COD)₂; MoO₂(acac)₂; Ti(OⁱPr)₄; VO(acac)₂; MnX₂; Mn(acac)₂; Mn(CO)₅X; FeX₂; Fe(OAc)₂; CoX₂; Co(OAc)₂; CaX₂; MgX₂; AlX₃; Al(R^a)₂Cl。其中R^a和R'选自Ar, OR^b, OAr, COOEt, 卤素, SO₂R^b, SO₃H, SO₂NHR^b, NR^b中的一种; R^b为烷基或取代烷基, Aryl为芳基, X为平衡阴离子, L是溶剂, 如THF等; X选自BF₄⁻, ClO₄⁻, OTf⁻, N(Tf)₂⁻, SbF₆⁻, PF₆⁻, CF₃SO₃⁻, R^cCOO⁻, B(Ar)₄⁻, Cl⁻, Br⁻, I⁻中的一种, R^c为烷基或取代烷基。R^a、R'、X中Ar为3,5-二氟甲基苯或氟苯。

[0029] 所述的含面手性二茂铁和轴手性联酚的新型手性三齿PNO配体与过渡金属前体混合反应后所得的催化剂可用于催化不对称氢化反应, 不对称转移氢化, 不对称去芳构化反应, 氢甲酰化反应, 酯和酰胺的还原反应, 氢羟基化反应, 氢氰基化反应, 氢氨基化反应, 烯丙基烷基化反应, 硅氢化反应, 硼氢化反应, 烯炔复分解反应, 异构化反应, Diels-Alder反应, Heck反应, Aldol反应, 傅克反应, Michael加成反应, 傅克反应, 不对称环氧化反应, 动力学拆分和[m+n]环化反应。

[0030] 本发明中的三齿PNO配体与Ni、Pd、Ir、Rh等的配合物可以高效催化酮的选择性氢化, 反应条件如下: 将配体与金属前体形成的配合物和底物酮加入反应瓶内, 随后加入叔丁醇锂和无水乙醇, 室温搅拌5min。最后将氢化瓶放入高压反应釜内, 氢气置换三次后充入10bar H₂, 在室温下反应12h。反应完毕小心释放氢气后, 减压旋干溶剂, 过硅胶柱纯化得氢化产物醇, NMR和HPLC测定对映选择性和非对映选择性及产率。

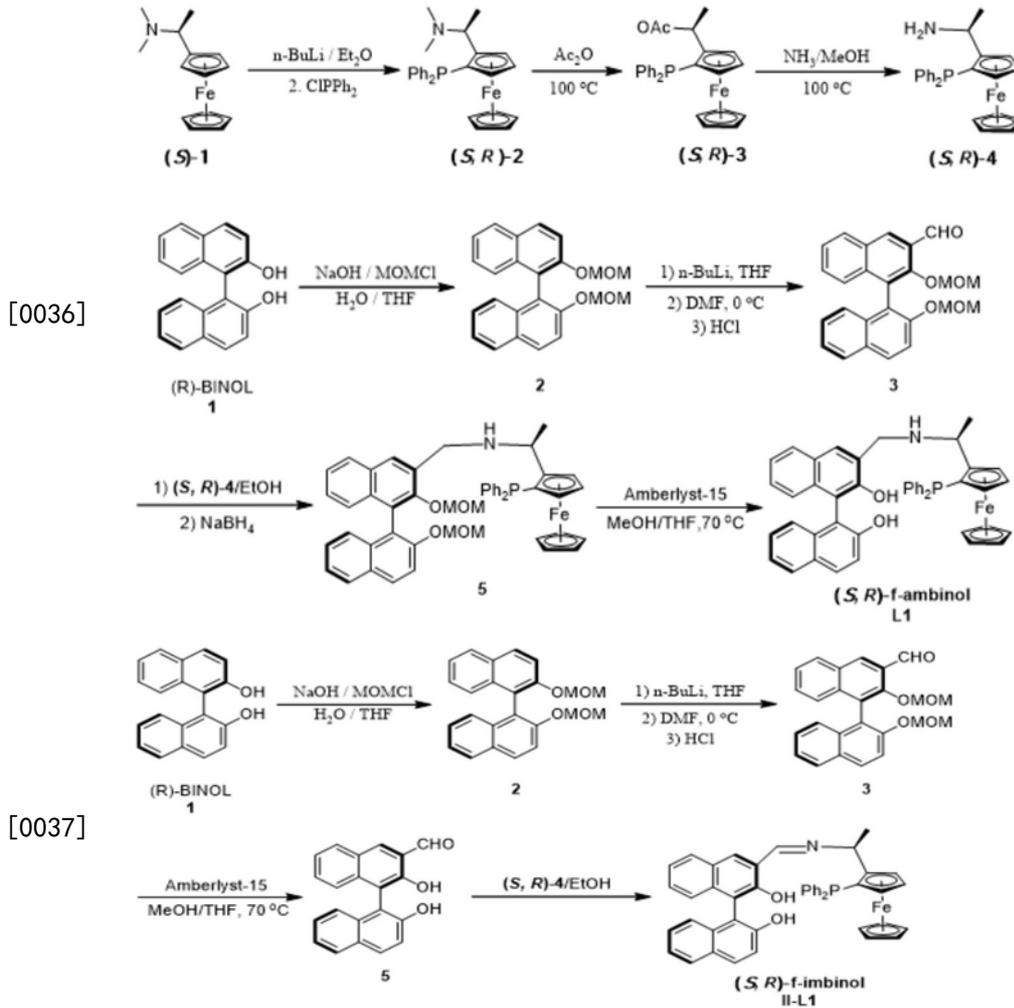
[0031] 本发明中的三齿PNO配体与金属形成的配合物, 可以用于催化多种生物活性分子和香料中间体的合成。例如, 可以将本发明中的含轴手性联萘酚和面手性二茂铁三齿PNO配体的金属配合物用于催化Woody乙酸酯(Woody acetate)、20-HETE抑制剂、PAR-2抑制剂、Hsp90 C-末端抑制剂、NMDA受体通道复合物拮抗剂等生物活性分子和香料的合成。

[0032] 合成路线如下:

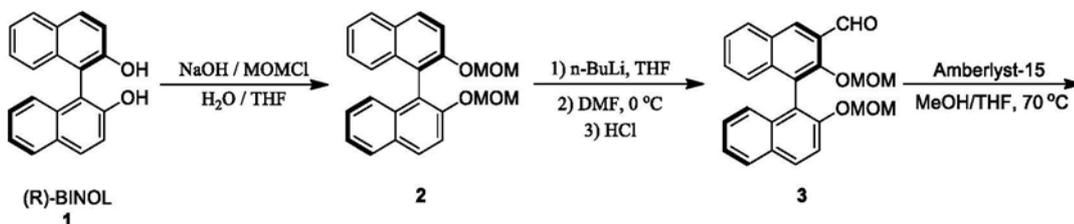
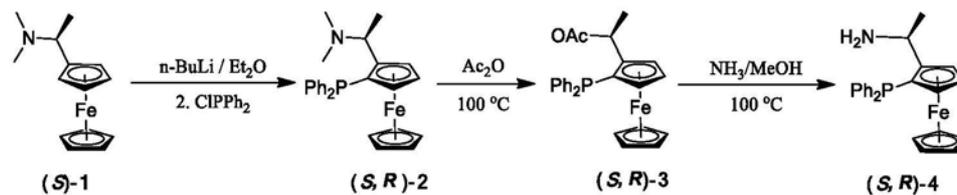


[0034] 为了更好地理解本发明,下面结合实例对本发明进一步说明:

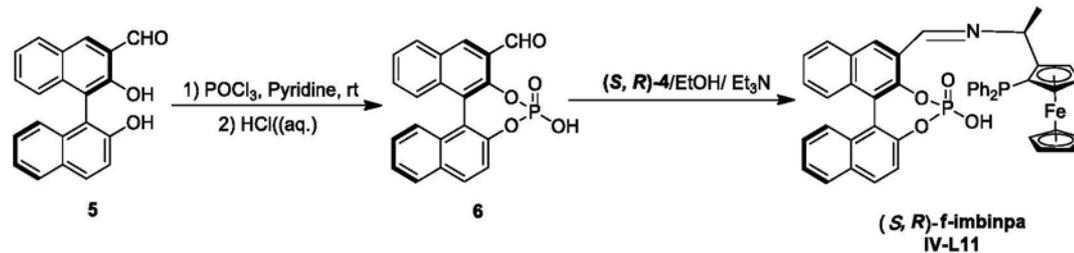
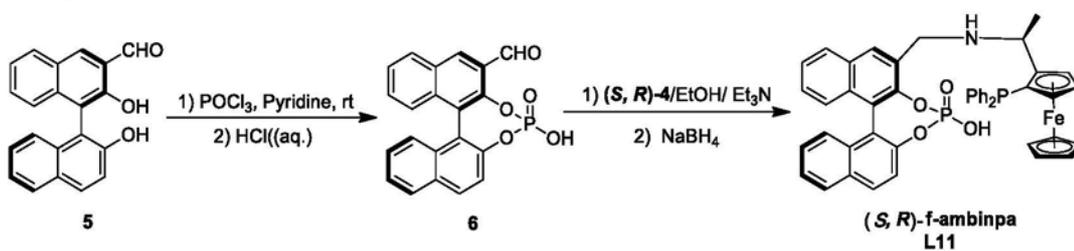
[0035] 手性配体通式I和II合成的具体实施方式:



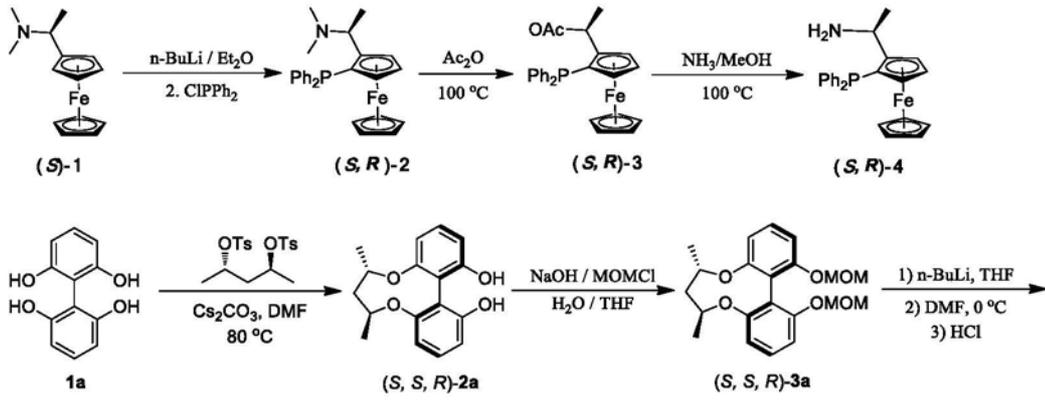
[0038] 手性配体通式III和IV合成的具体实施方式:



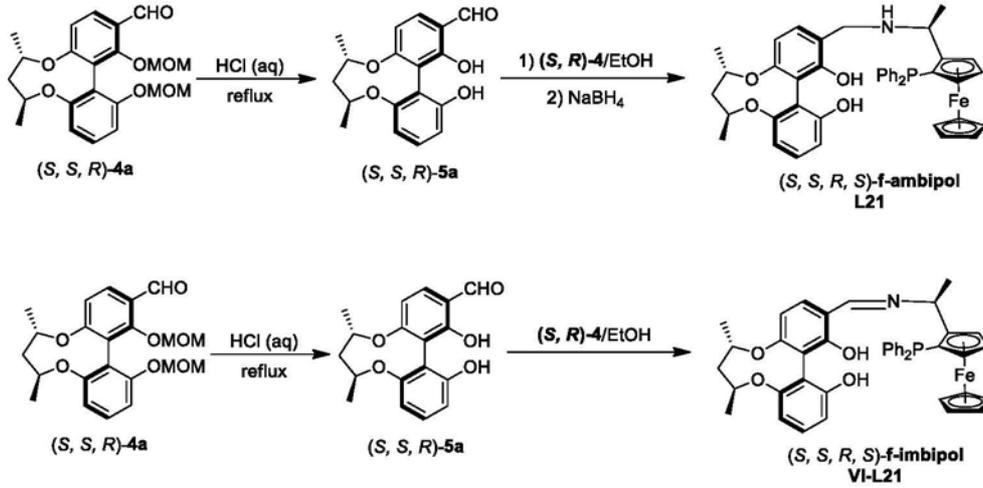
[0039]



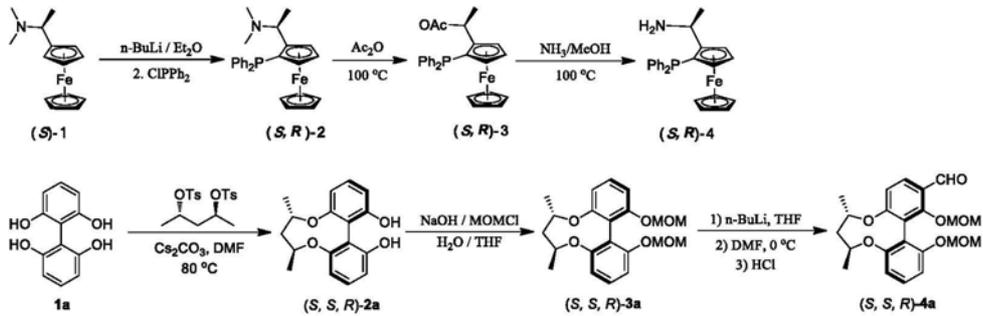
[0040] 手性配体通式V和VI合成的具体实施方式:



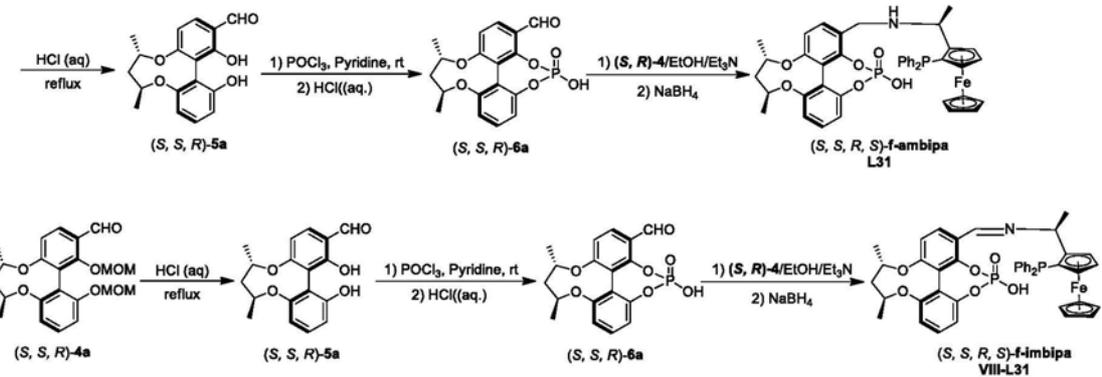
[0041]



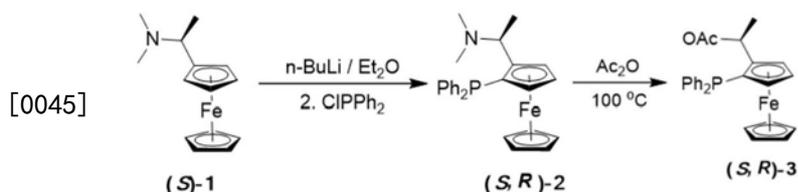
[0042] 手性配体通式VII和VIII合成的具体实施方式：



[0043]

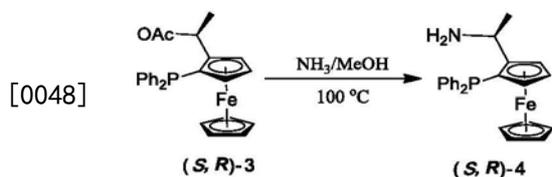


[0044] 实施例1配体(S,R)-L1/f-ambinol的合成

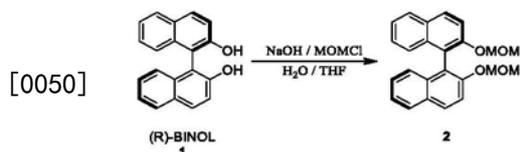


[0046] N_2 保护下,将正丁基锂的正己烷溶液(12.4mL,1.4M)滴加入(S)-1(3.6g,14mmol)的无水乙醚(20mL)溶液中,保持反应液在0 $^\circ\text{C}$,并控制滴加时间约20分钟滴加完毕,反应液在室温搅拌1.5h,然后将二苯基氯化膦(6.2g,28mmol)在10mL的乙醚溶液缓慢滴加入反应体系。滴加完成后,回流4h。冷却反应液到室温,并放入冰水浴,将碳酸氢钠的饱和水溶液缓慢滴加,并用乙醚萃取橙黄色的产物,合并有机相,经过水洗,无水硫酸钠干燥,真空干燥,得到橙色油状液体。经过色谱柱提纯,并用乙醇重结晶,得到2.97g产物,产率48%。

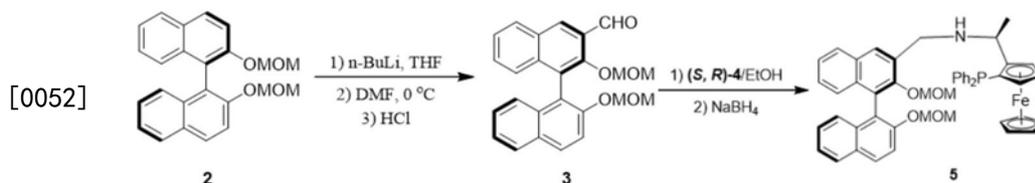
[0047] 在 N_2 保护下,在密封的玻璃反应管中加入(S,R)-2(1g)和2.0mL的乙酸酐在100 $^\circ\text{C}$ 下反应2h。冷却至室温后,真空减压除去溶剂,得橙色固体。得到的粗产物,可直接用于下一步反应,不需进一步提纯。



[0049] 将(S,R)-3(2g,4.38mmol)和 NH_3/MeOH 溶液(7N)加入密封的玻璃反应管中,并用氮气保护,并封好反应管。反应回流过夜,旋干溶剂,粗产品用柱层析色谱提纯(洗脱剂DCM:MeOH体积比100/1-20/1),得深红棕色固体,1.6g产品,产率89%。



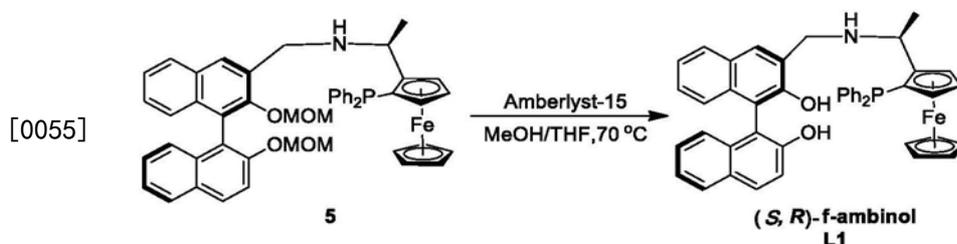
[0051] 0 $^\circ\text{C}$ 下,将(R)-BINOL(28.6g,100mmol)的THF(100mL)溶液缓慢加入到饱和氢氧化钠水溶液(12g,300mmol)和50mL蒸馏水中,混合液搅拌均匀后,向其中滴加MOMCl(40.3g,500mmol)的THF溶液(50mL),室温搅拌5h,TLC监测反应完毕后,加入蒸馏水淬灭反应(70mL),用乙酸乙酯萃取三次,合并有机相,萃取出的有机相用饱和氯化钠洗,然后用无水硫酸钠干燥,过滤出干燥剂,减压,浓缩,旋干溶剂得到粗产物,向粗产品中加入50mL石油醚、洗涤、干燥得产物2,收率98%。



[0053] 0 $^\circ\text{C}$,氮气保护下,将化合物2(3.75g,10mmol)溶于干燥的THF(100mL)溶液中,将5.2mL的n-BuLi(2.3M)溶液缓慢滴加入上述溶液中,滴加完毕搅拌4h,待锂化完全后,将DMF(1.55mL)的四氢呋喃溶液(20mL)逐滴加入上述反应液中,滴加完毕后反应液搅拌1.5h.TLC检测待反应完毕后,向反应液中缓慢加入70mL 1M的盐酸水溶液,继续剧烈搅拌30min,随后停止反应,反应液减压浓缩。残留液用乙醚萃取三次,合并后的有机相依次用0.5M盐酸水溶

液(70mL)、饱和碳酸氢钠(70mL)和饱和食盐水洗涤,最后用无水硫酸钠干燥,过滤除去干燥剂后减压旋干溶剂,得黄色固体,石油醚:乙酸乙酯=4/1快速过柱,然后将产品用乙醇重结晶即得浅黄色固体产物3.69%产率。

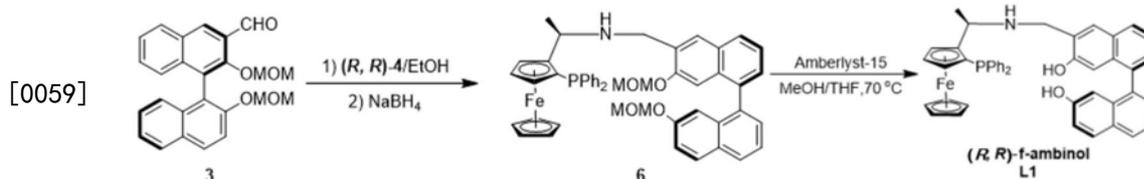
[0054] 室温,氮气保护下,将化合物(S,R)-4(2.0g,4.8mmol)溶于无水乙醇(35mL)中,待搅拌至均一相后,将醛3(2.0g,5mmol)分批加入反应体系,约9h反应完全,待检测反应结束后,得橘红色悬浊液。然后0℃下,向悬浊液中分批加入NaBH₄固体(0.46g,12mmol),加入完毕后,反应液升至室温搅拌1h,TLC监测反应完毕后,加水淬灭,DCM萃取三次,合并有机相,有机相用饱和食盐水洗涤,最后用无水硫酸钠干燥,过滤除去干燥剂后减压旋干溶剂,得黄色固体,石油醚:乙酸乙酯=20/1过柱,得橘黄色固体粉末5,即产物。91%产率。¹H NMR(400MHz,Chloroform-d) δ7.97(d,J=9.1Hz,1H),7.88(d,J=8.1Hz,1H),7.65-7.50(m,4H),7.46-7.24(m,8H),7.14(dt,J=17.8,7.6Hz,6H),6.99(t,J=7.3Hz,1H),5.13(d,J=7.0Hz,1H),5.00(d,J=7.0Hz,1H),4.65(d,J=5.4Hz,1H),4.60(s,1H),4.51(d,J=5.4Hz,1H),4.44-4.29(m,2H),4.08(s,5H),3.97-3.75(m,3H),3.14(s,3H),2.85(s,3H),1.63(d,J=6.5Hz,3H),1.50(s,2H)。



[0056] 氮气保护下,将原料5(0.8g,1mmol)和Amberlyst-15离子交换树脂(1.0g)混合加入耐压反应管中,随后加入四氢呋喃(20mL)和甲醇(20mL),反应加热至70℃,搅拌过夜,TLC监测反应完毕后,冷却至室温,过滤除去阳离子交换树脂,用二氯甲烷:甲醇=100/1-20/1过柱得产物(S,R)-L1/f-ambinol,为淡黄色固体粉末,产率63%。¹H NMR(400MHz,Chloroform-d) δ7.88(dd,J=15.4,8.4Hz,2H),7.76(d,J=7.9Hz,1H),7.61-7.52(m,2H),7.42(dd,J=3.9,2.2Hz,3H),7.40-7.29(m,6H),7.27-7.14(m,4H),7.08(dd,J=14.2,8.3Hz,2H),6.97(s,1H),4.46(s,1H),4.36(t,J=2.4Hz,1H),4.24(s,1H),4.10(s,5H),3.88-3.83(m,1H),3.80(d,J=13.7Hz,1H),3.69(d,J=13.8Hz,1H),1.56(d,J=6.6Hz,3H)。¹³C NMR(101MHz,Chloroform-d) δ154.91,151.35,139.25(d,J=10.6Hz),136.14(d,J=8.4Hz),134.80,134.60,133.84,133.68,133.18,132.99,129.80,129.37,129.35,128.85,128.83,128.76,128.63,128.55,128.43,128.35,128.32,128.26,127.74,126.65,126.43,126.03,125.08,124.58,123.53,123.25,117.57,115.32,112.59,95.58,95.34,75.88,71.73,71.69,70.59,69.99,69.66,69.62,69.38,51.95,51.85,49.86,29.82,19.02。³¹P NMR(162MHz,Chloroform-d) δ-25.77.HRMS(ESI) calcd for C₄₅H₃₉FeNO₂P[M⁺H]⁺: 712.2068;Found:712.2006。

[0057] 实施例2配体(R,R)-L1/f-ambinol的合成

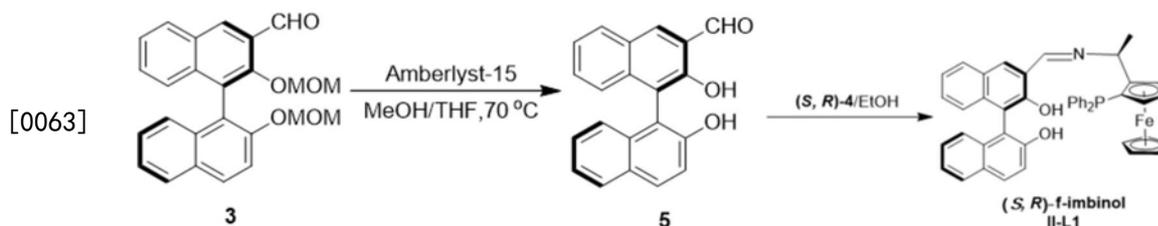
[0058] 含R构型面手性二茂铁和(R)-BINOL的三齿PNO配体的合成:



[0060] 与实施实例1合成方法类似,室温,氮气保护下,将合成的化合物(R,R)-4(2.0g,4.8mmol)溶于无水乙醇(35mL)中,待搅拌至均一相后,将醛3(2.0g,5mmol)分批加入反应体系,约9h反应完全,待检测反应结束后,得橘红色悬浊液。然后0℃下,向悬浊液中分批加入NaBH₄固体(0.46g,12mmol),加入完毕后,反应液升至室温搅拌1h,TLC监测反应完毕后,加水淬灭,DCM萃取三次,合并有机相,有机相用饱和食盐水洗涤,最后用无水硫酸钠干燥,过滤除去干燥剂后减压旋干溶剂,得黄色固体,石油醚:乙酸乙酯=20/1过柱,得橘黄色固体粉末6,即产物。87%产率。

[0061] 氮气保护下,将原料6(0.8g,1mmol)和Amberlyst-15离子交换树脂(1.0g)混合加入耐压反应管中,随后加入四氢呋喃(20mL)和甲醇(20mL),反应加热至0℃,搅拌过夜,TLC监测反应完毕后,冷却至室温,过滤除去阳离子交换树脂,用二氯甲烷:甲醇=100/1-20/1过柱得产物(R,R)-L1/f-ambinol,为橘黄色固体粉末,产率71%。¹H NMR(400MHz, Chloroform-d) δ7.88(dd, J=14.5,8.5Hz,2H),7.75(d, J=8.0Hz,1H),7.57(dq, J=7.8,3.5Hz,2H),7.49-7.29(m,9H),7.23(dt, J=14.4,7.6Hz,4H),7.16-6.93(m,3H),4.47(s,1H),4.42-4.33(m,1H),4.25(qd, J=6.4,3.1Hz,1H),4.09(s,5H),3.86(s,1H),3.73(d, J=20.0Hz,2H),1.57(d, J=6.6Hz,3H)。

[0062] 实施例3含面手性二茂铁和轴手性联萘酚的亚胺型(S,R)-f-imbino1-II-L1配体的合成

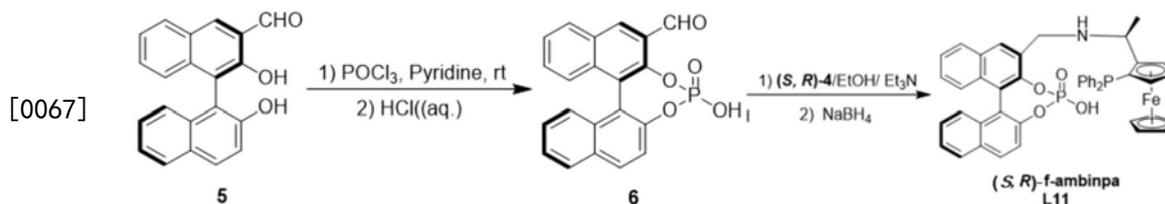


[0064] 氮气保护下,将原料3(4g,10mmol)和Amberlyst-15离子交换树脂(10g)混合加入耐压反应管中,随后加入四氢呋喃(100mL)和甲醇(100mL),反应由室温加热至70℃,搅拌过夜,TLC监测反应完毕后,冷却至室温,过滤除去阳离子交换树脂,滤液浓缩后用乙醚重结晶,得黄色固体即产物5,96%产率。¹H NMR(400MHz, Chloroform-d) δ10.64(s,1H),10.21(s,1H),8.40(d, J=6.5Hz,1H),8.02(dt, J=7.3,2.8Hz,1H),7.94(d, J=8.9Hz,1H),7.92-7.85(m,1H),7.45(ddd, J=7.3,4.1,2.0Hz,2H),7.41-7.30(m,2H),7.27(d, J=1.4Hz,1H),7.26-7.21(m,1H),7.07(dd, J=8.5,1.4Hz,1H),4.95(s,1H)。

[0065] 室温,氮气保护下,将化合物(S,R)-4(2.0g,4.8mmol)溶于无水乙醇(35mL)中,待搅拌至均一相后,将醛5(1.6g,5mmol)分批加入反应体系,约9h反应完全,待检测反应结束后,得橘红色悬浊液。将反应液减压旋干溶剂,得黄色固体,石油醚:乙酸乙酯=50/1-5/1过柱,得橘黄色固体(S,R)-f-imbino1-II-L1,即产物。86%产率。¹H NMR(400MHz, Chloroform-d) δ7.89(dd, J=15.4,8.4Hz,2H),7.65(d, J=7.9Hz,1H),7.61-7.52(m,2H),7.41(dd, J=3.9,2.2Hz,3H),7.40-7.29(m,6H),7.27-7.14(m,4H),7.08(dd, J=14.2,

8.3Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.33 (t, J=2.4Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 4.10 (s, 5H), 3.88-3.83 (m, 1H), 1.52 (d, J=6.6Hz, 3H)。

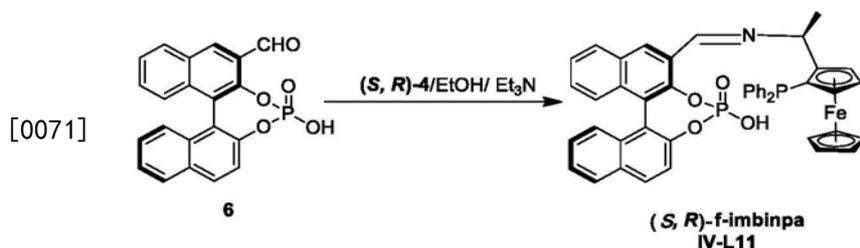
[0066] 实施例4含面手性二茂铁和轴手性联萘磷酸的 (S,R)-f-ambinpa-L11配体的合成



[0068] 将化合物5 (1.6g, 5mmol) 溶于吡啶 (10mL), 随后将溶液冷却至0℃, 紧接着将POCl₃ (0.94mL, 10mmol) 滴加入上述反应液中, 反应液搅拌24h后, 加入H₂O (10mL), 再搅拌1h, 最后用3M的HCl水溶液酸化, CH₂Cl₂ (20mL×5) 萃取, 结合的有机相用饱和食盐水洗, 最后用无水Na₂SO₄干燥, 干燥完毕后过滤除去固体, 滤液旋干溶剂得产品, 为白色固体, 79%产率。无需纯化直接用于下一步反应。

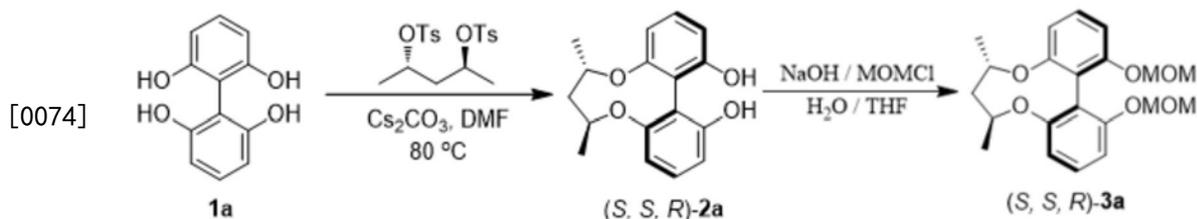
[0069] 室温, 氮气保护下, 将化合物 (S,R)-4 (1.0g, 2.4mmol) 溶于无水乙醇 (16mL) 中, 待搅拌至均一相后, 依次加入Et₃N (0.42mL, 3mmol) 和醛6 (1.0g, 2.5mmol) 分批加入反应体系, 约9h反应完全, 待检测反应结束后, 得橘红色悬浊液。然后0℃下, 向悬浊液中分批加入NaBH₄固体 (0.23g, 6mmol), 加入完毕后, 反应液升至室温搅拌1h, TLC监测反应完毕后, 加水淬灭, DCM萃取三次, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水洗涤, 最后用无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂后减压旋干溶剂, 得黄色固体, 二氯甲烷: 甲醇=50/1-10/1过柱, 得橘黄色固体粉末 (S,R)-f-ambinpa-L11, 即产物。67%产率。

[0070] 实施例5含面手性二茂铁和轴手性联萘磷酸的亚胺型 (S,R)-f-imbipa-IV-L11配体的合成



[0072] 室温, 氮气保护下, 将化合物 (S,R)-4 (1.0g, 2.4mmol) 溶于无水乙醇 (16mL) 中, 待搅拌至均一相后, 依次加入Et₃N (0.42mL, 3mmol) 和醛6 (1.0g, 2.5mmol) 分批加入反应体系, 约9h反应完全, 待检测反应结束后, 得橘红色悬浊液。减压旋干溶剂, 用乙醚重结晶得橘黄色固体粉末 (S,R)-f-imbipa-IV-L11, 即产物。81%产率。

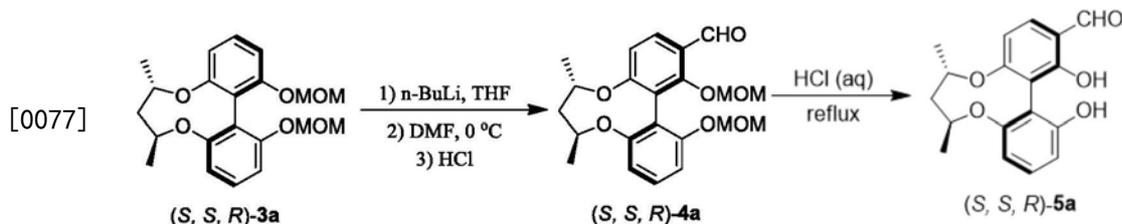
[0073] 实施例6含面手性二茂铁和轴手性联苯酚的三齿 (S,S,R,S)-f-ambipol-L21配体的合成:



[0075] N₂保护下, 2,2',6,6'-四羟基联苯1a (4.4g, 20mmol) 和Cs₂CO₃ (19.5g, 60mmol) 溶于

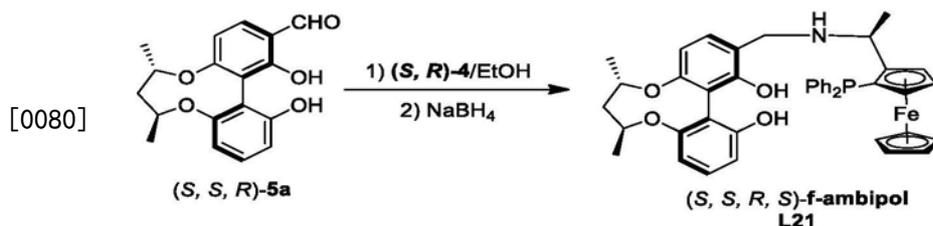
240mL DMF中,紧接着将双Ts-保护的(R,R)-2,4-戊二醇(5.5g,13.3mmol)的DMF(100mL)溶液在80℃氮气条件下逐滴加入上述反应液约4h加完。滴加完毕后,浊液80℃下反应24h。冷却至室温减压旋干溶剂,所得粗产品倒入水中,用乙酸乙酯萃取三次,萃取液依次用1N HCl溶液洗,水洗和饱和食盐水洗。所得有机相用无水MgSO₄干燥,随后减压旋干溶剂,石油醚和乙酸乙酯过硅胶柱得白色固体(S,S,R)-2a。4.1g,72%产率;mp 148-150℃;[α]_D²⁵+131(c=1.0,CHCl₃)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.22-7.16(m,2H),6.78(d,J=8.1Hz,2H),6.63-6.59(m,2H),4.66-4.58(m,2H),1.39(d,J=6.5Hz,5H),1.27(t,J=7.1Hz,2H)。¹³C NMR(101MHz,CDC13) δ157.6,153.6,128.4,111.0,110.3,75.8,41.1,22.4。HRMS(ESI)[M⁺H]⁺:calcd for C₁₇H₁₉O₄ 287.1283,found 287.1279。

[0076] 0℃下,将(S,S,R)-2a(28.6g,100mmol)的THF(100mL)溶液缓慢加入到饱和氢氧化钠水溶液(12g,300mmol)和50mL蒸馏水中,混合液搅拌均匀后,向其中滴加MOMCl(40.3g,500mmol)的THF溶液(50mL),室温搅拌5h,TLC监测反应完毕后,加入蒸馏水淬灭反应(70mL),用乙酸乙酯萃取三次,合并有机相,萃取出有机相用饱和氯化钠洗,然后用无水硫酸钠干燥,过滤出干燥剂,减压,浓缩,旋干溶剂得到粗产物,向粗产品中加入50mL石油醚、洗涤、干燥得产物(S,S,R)-3a,收率96%。



[0078] 0℃,氮气保护下,将化合物(S,S,R)-3a(3.75g,10mmol)溶于干燥的THF(100mL)溶液中,将5.2mL的n-BuLi(2.3M)溶液缓慢滴加入上述溶液中,滴加完毕搅拌4h,待锂化完全后,将DMF(1.55mL)的四氢呋喃溶液(20mL)逐滴加入上述反应液中,滴加完毕后反应液搅拌1.5h。TLC检测待反应完毕后,向反应液中缓慢加入70mL 1M的盐酸水溶液,继续剧烈搅拌30min,随后停止反应,反应液减压浓缩。残留液用乙醚萃取三次,合并后的有机相依次用0.5M盐酸水溶液(70mL)、饱和碳酸氢钠(70mL)和饱和食盐水洗涤,最后用无水硫酸钠干燥,过滤除去干燥剂后减压旋干溶剂,得黄色固体,石油醚:乙酸乙酯=10/1-4/1快速过柱,然后将产品用乙醇重结晶即得白色固体产物(S,S,R)-4a。71%产率。

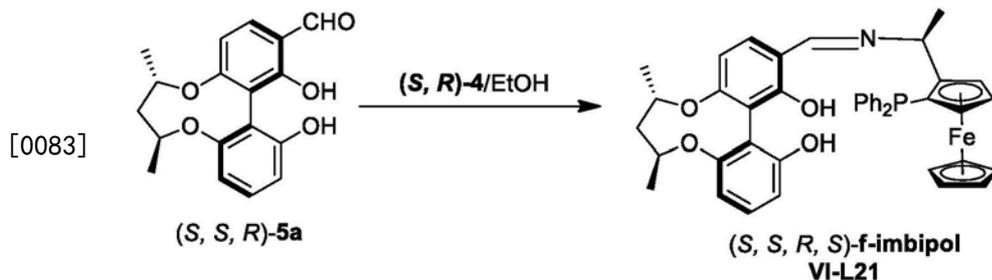
[0079] 氮气保护下,将原料(S,S,R)-4a(4g,10mmol)和Amberlyst-15离子交换树脂(10g)混合加入耐压反应管中,随后加入四氢呋喃(100mL)和甲醇(100mL),反应由室温加热至70℃,搅拌过夜,TLC监测反应完毕后,冷却至室温,过滤除去阳离子交换树脂,滤液浓缩后用乙醚重结晶,得黄色固体即产物(S,S,R)-5a,93%产率。



[0081] 室温,氮气保护下,将合成的化合物(S,R)-4(2.0g,4.8mmol)溶于无水乙醇(35mL)中,待搅拌至均一相后,将醛(S,S,R)-5a(1.6g,5mmol)分批加入反应体系,约9h反应完全,

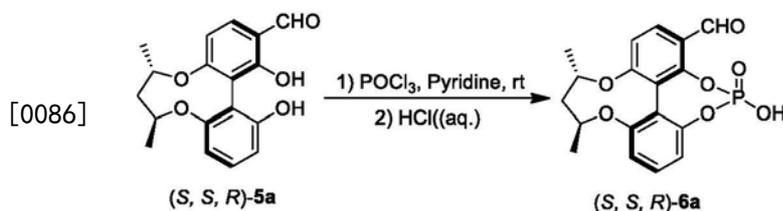
待检测反应结束后,得橘红色悬浊液。然后0℃下,向悬浊液中分批加入NaBH₄固体(0.46g, 12mmol),加入完毕后,反应液升至室温搅拌1h,TLC监测反应完毕后,加水淬灭,DCM萃取三次,合并有机相,有机相用饱和食盐水洗涤,最后用无水硫酸钠干燥,过滤除去干燥剂后减压旋干溶剂,得黄色固体,石油醚:乙酸乙酯=20/1-10/1过柱,得橘黄色固体粉末(S,S,R,S)-f-ambipol-L21,即产物。91%产率。

[0082] 实施例7含面手性二茂铁和轴手性联苯酚的三齿亚胺型(S,S,R,S)-f-imbipol-VI-L21配体的合成

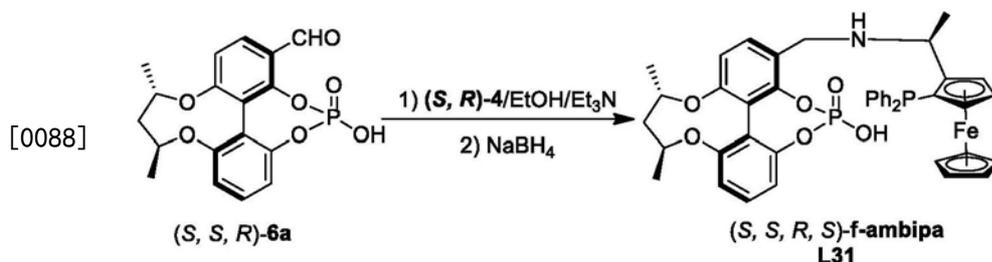


[0084] 室温,氮气保护下,将化合物(S,R)-4(2.0g,4.8mmol)溶于无水乙醇(35mL)中,待搅拌至均一相后,将醛(S,S,R)-5a(1.6g,5mmol)分批加入反应体系,约9h反应完全,待检测反应结束后,得橘红色悬浊液。将反应液减压旋干溶剂,得黄色固体,石油醚:乙酸乙酯=20/1-5/1过柱,得橘黄色固体(S,S,R,S)-f-imbipol-VI-L21,即产物。86%产率。

[0085] 实施例8含面手性二茂铁和轴手性联苯基磷酸的(S,S,R,S)-f-ambipa L31配体的合成



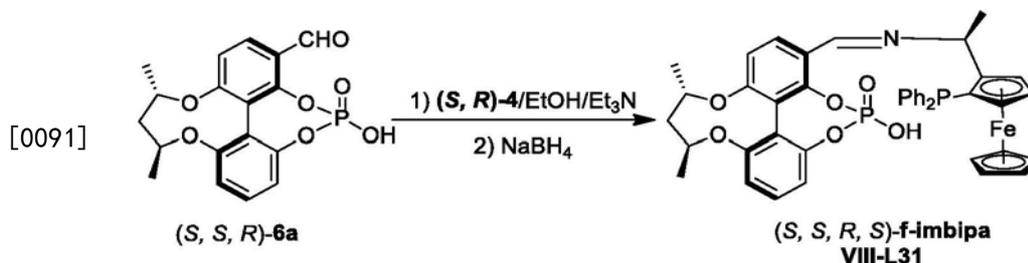
[0087] 将化合物(S,S,R)-5a(1.6g,5mmol)溶于吡啶(10mL),随后将溶液冷却至0℃,紧接着将POCl₃(0.94mL,10mmol)滴加入上述反应液中,反应液搅拌24h后,加入H₂O(10mL),再搅拌1h,最后用3M的HCl水溶液酸化,CH₂Cl₂(20mL×5)萃取,结合的有机相用饱和食盐水洗,最后用无水Na₂SO₄干燥,干燥完毕后过滤除去固体,滤液旋干溶剂得产品(S,S,R)-6a,为白色固体,69%产率。无需纯化直接用于下一步反应。



[0089] 室温,氮气保护下,将化合物(S,R)-4(1.0g,2.4mmol)溶于无水乙醇(16mL)中,待搅拌至均一相后,依次加入Et₃N(0.42mL,3mmol)和醛(S,S,R)-6a(1.0g,2.5mmol)分批加入反应体系,约9h反应完全,待检测反应结束后,得橘红色悬浊液。然后0℃下,向悬浊液中分批加入NaBH₄固体(0.23g,6mmol),加入完毕后,反应液升至室温搅拌1h,TLC监测反应完毕

后,加水淬灭,DCM萃取三次,合并有机相,有机相用饱和食盐水洗涤,最后用无水硫酸钠干燥,过滤除去干燥剂后减压旋干溶剂,得黄色固体,二氯甲烷:甲醇=50/1-10/1过柱,得橘黄色固体粉末(S,S,R,S)-f-ambipa L31,即产物。78%产率。

[0090] 实施例9含面手性二茂铁和轴手性联苯基磷酸的三齿亚胺型(S,S,R,S)-f-imbipa-VIII-L31配体的合成



[0092] 室温,氮气保护下,将化合物(S,R)-4(1.0g,2.4mmol)溶于无水乙醇(16mL)中,待搅拌至均一相后,依次加入Et₃N(0.42mL,3mmol)和醛(S,S,R)-6a(1.0g,2.5mmol)分批加入反应体系,约9h反应完全,待检测反应结束后,得橘红色悬浊液。减压旋干溶剂,用乙醚重结晶得橘黄色固体粉末(S,S,R,S)-f-imbipa-VIII-L31,即产物。89%产率。

[0093] 同时本发明保护的配体类型通式I-VIII所涵盖的所有配体均可通过实施例1-9中列举的配体合成方法进行合成。考虑实际情况在此就不一一叙述。

[0094] 实施例10 Ir-L1-(R,R)-f-ambinol催化剂的合成及其催化不对称氢化苯乙酮

[0095] 在氩气的手套箱内,配体L1-(R,R)-f-ambinol(7.5mg,0.0105mmol)和[Ir(COD)Cl]₂(3.4mg,0.005mmol)加入2mL的小玻璃瓶内,用ⁱPrOH(1mL)溶解后室温搅拌2h,即得原位络合物Ir-L1。将原料苯乙酮(1mmol)放入4mL的氢化瓶里。紧接着依次向氢化瓶中加入0.1mL原位络合的催化剂溶液和1.6mg的^tBuOLi固体粉末,最后加1mL EtOH溶解反应物,然后将反应瓶放入氢化釜,用氢气置换釜体三次后充入20bar H₂,在室温下反应12h。反应完毕小心释放氢气后,减压旋干溶剂,过硅胶柱纯化得氢化产物(S)-1-苯基乙醇,无色透明液体,>99% conversion,>99% yield,92% ee, [α]₂₅^D = -45.9(c=1.0,CHCl₃);HPLC条件,Chiralcel OD-H column,流动相n-hexane/isopropanol=95/5,流速=1.0mL/min,210nm UV detector,t_R(minor):8.576min;t_S(major):9.803min。

[0096] 实施例11用Ir-L1-(S,R)-f-ambinol催化剂的合成及其催化不对称氢化苯乙酮

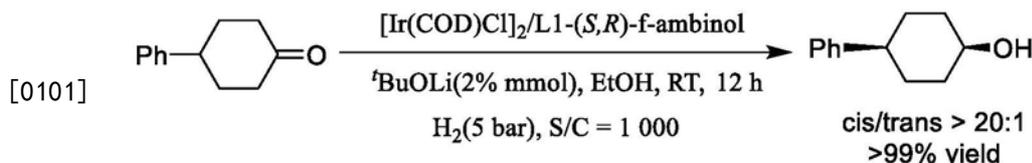
[0097] 在氩气的手套箱内,配体L1-(S,R)-f-ambinol(7.5mg,0.0105mmol)和[Ir(COD)Cl]₂(3.4mg,0.005mmol)加入2mL的小玻璃瓶内,用ⁱPrOH(1mL)溶解后室温搅拌2h。将原料苯乙酮(1mmol)放入4mL的氢化瓶里。紧接着依次向氢化瓶中加入0.1mL原位络合的催化剂溶液和1.6mg的^tBuOLi固体粉末,最后加1mL EtOH溶解反应物,然后将反应瓶放入氢化釜,用氢气置换釜体三次后充入20bar H₂,在室温下反应12h。反应完毕小心释放氢气后,减压旋干溶剂,过硅胶柱纯化得氢化产物(R)-1-苯基乙醇,无色透明液体,>99% conversion,>99% yield,80% ee, [α]₂₅^D = 38.9(c=1.0,CHCl₃);HPLC条件,Chiralcel OD-H column,流动相n-hexane/isopropanol=95/5,流速=1.0mL/min,210nm UV detector,t_R(major):8.576min;t_S(minor):9.803min。

[0098] 实施例12用Ir-L1-(S,R)-f-ambinol催化剂不对称氢化2-苯基环己酮

[0099] 在氩气的手套箱内,配体L1-(S,R)-f-ambinol(7.5mg,0.0105mmol)和[Ir(COD)

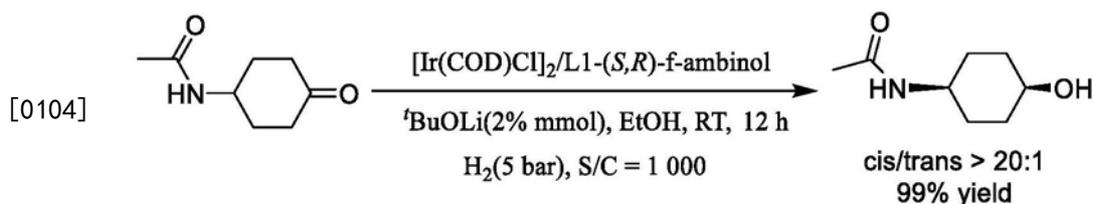
$\text{Cl}]_2$ (3.4mg, 0.005mmol) 加入2mL的小玻璃瓶内,用 $^i\text{PrOH}$ (1mL) 溶解后室温搅拌2h。将原料2-苯基环己酮 (1mmol) 放入4mL的氢化瓶里。紧接着依次向氢化瓶中加入0.1mL原位络合的催化剂溶液和1.6mg的 $^t\text{BuOLi}$ 固体粉末,最后加1mL EtOH溶解反应物,然后将反应瓶放入氢化釜,用氢气置换釜体三次后充入20bar H_2 ,在室温下反应20h。反应完毕小心释放氢气后,减压旋干溶剂,过硅胶柱纯化得氢化产物2-苯基环己醇,无色透明液体, >99% conversion, >99% yield, dr=98:2, 79% ee。HPLC条件, Chiralcel OJ-H column, 流动相 n-hexane/isopropanol=99/1, 流速=1.0mL/min, 210nm UV detector, $t_1=15.710$ (minor); $t_2=16.648$ (minor); $t_3=18.437$ (major); $t_4=20.813$ (minor)。

[0100] 实施例13用Ir-L1- (S,R) -f-ambinol高效催化剂选择性氢化4-苯基环己酮:



[0102] 在氩气的手套箱内,配体L1- (S,R) -f-ambinol (7.5mg, 0.0105mmol) 和 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (3.4mg, 0.005mmol) 加入2mL的小玻璃瓶内,用 $^i\text{PrOH}$ (1mL) 溶解后室温搅拌2h。将原料4-苯基环己酮 (1mmol) 放入4mL的氢化瓶里。紧接着依次向氢化瓶中加入0.1mL原位络合的催化剂溶液和1.6mg的 $^t\text{BuOLi}$ 固体粉末,最后加1mL EtOH溶解反应物,然后将反应瓶放入氢化釜,用氢气置换釜体三次后充入5bar H_2 ,在室温下反应12h。反应完毕小心释放氢气后,减压旋干溶剂,过硅胶柱纯化得氢化产物4-苯基环己醇,白色固体, >99% conversion, >99% yield, cis/trans > 20:1。顺-4-苯基环己醇 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.09 (m, 5H), 4.13 (s, 1H), 2.62-2.41 (m, 1H), 1.99-1.77 (m, 4H), 1.76-1.56 (m, 4H), 1.39 (s, 1H); ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 147.45 (s), 128.46 (s), 126.97 (s), 126.06 (s), 65.79 (s), 43.99 (s), 33.21 (s), 27.88 (s) ..

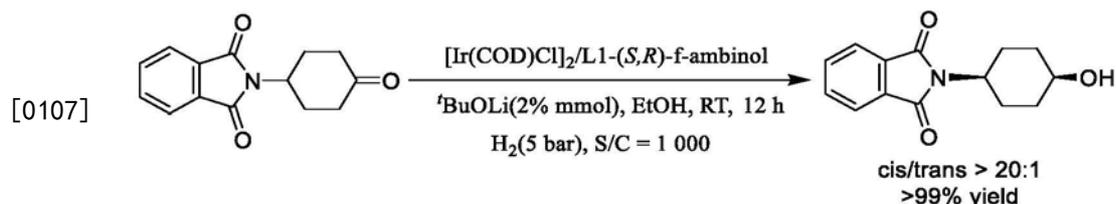
[0103] 实施例14用Ir-L1- (S,R) -f-ambinol催化剂选择性氢化4-乙酰氨基环己酮:



[0105] 在氩气的手套箱内,配体L1- (S,R) -f-ambinol (7.5mg, 0.0105mmol) 和 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (3.4mg, 0.005mmol) 加入2mL的小玻璃瓶内,用 $^i\text{PrOH}$ (1mL) 溶解后室温搅拌2h。将原料4-乙酰氨基环己酮 (1mmol) 放入4mL的氢化瓶里。紧接着依次向氢化瓶中加入0.1mL原位络合的催化剂溶液和1.6mg的 $^t\text{BuOLi}$ 固体粉末,最后加1mL EtOH溶解反应物,然后将反应瓶放入氢化釜,用氢气置换釜体三次后充入5bar H_2 ,在室温下反应12h。反应完毕小心释放氢气后,减压旋干溶剂,过硅胶柱纯化得氢化产物4-乙酰氨基环己醇,无色透明固体, >99% conversion, 99% yield, cis/trans > 20:1。顺-4-乙酰氨基环己醇, ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 5.58 (s, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.85 (d, J=4.9Hz, 1H), 3.64-3.54 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.84 (s, 1H), 1.74-1.58 (m, 8H)。

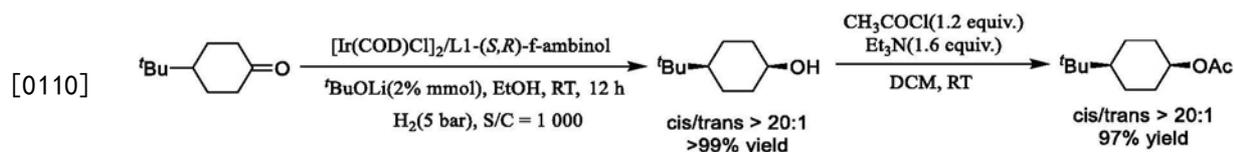
[0106] 实施例15用Ir-L1- (S,R) -f-ambinol催化剂选择性氢化4-邻苯二甲酰亚胺基环己

酮:



[0108] 在氩气的手套箱内, 配体L1-(S,R)-f-ambinol (7.5mg, 0.0105mmol) 和 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (3.4mg, 0.005mmol) 加入2mL的小玻璃瓶内, 用ⁱPrOH (1mL) 溶解后室温搅拌2h。将原料4-邻苯二甲酰亚胺基环己酮 (1mmol) 放入4mL的氢化瓶里。紧接着依次向氢化瓶中加入0.1mL原位络合的催化剂溶液和1.6mg的^tBuOLi固体粉末, 最后加1mL EtOH溶解反应物, 然后将反应瓶放入氢化釜, 用氢气置换釜体三次后充入5bar H₂, 在室温下反应12h。反应完毕小心释放氢气后, 减压旋干溶剂, 过硅胶柱纯化得氢化产物4-邻苯二甲酰亚胺基环己醇, 白色固体, >99% conversion, >99% yield, cis/trans > 20:1。顺-4-邻苯二甲酰亚胺基环己醇, ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.85 (dd, J = 5.4, 3.1Hz, 2H), 7.78-7.69 (m, 2H), 4.70-4.59 (m, 1H), 4.38-4.34 (m, 1H), 2.73 (dd, J = 12.2, 5.9Hz, 2H), 2.53 (dd, J = 10.7, 6.9Hz, 4H), 2.15-2.00 (m, 2H), 1.66 (s, 2H)。

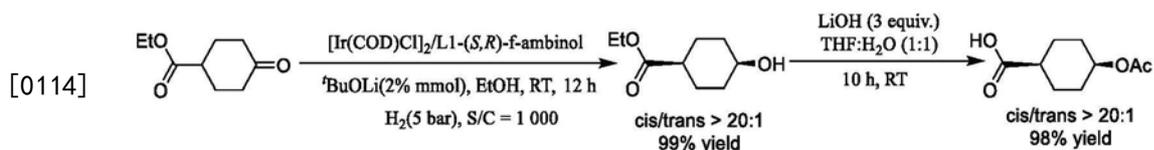
[0109] 实施例16用Ir-L1-(S,R)-f-ambinol催化剂选择性氢化4-叔丁基环己酮制备顺-4-叔丁基环己基乙酸酯



[0111] 在氩气的手套箱内, 配体L1-(S,R)-f-ambinol (7.5mg, 0.0105mmol) 和 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (3.4mg, 0.005mmol) 加入2mL的小玻璃瓶内, 用ⁱPrOH (1mL) 溶解后室温搅拌2h。将原料4-叔丁基环己酮 (1mmol) 放入4mL的氢化瓶里。紧接着依次向氢化瓶中加入0.1mL原位络合的催化剂溶液和1.6mg的^tBuOLi固体粉末, 最后加1mL EtOH溶解反应物, 然后将反应瓶放入氢化釜, 用氢气置换釜体三次后充入5bar H₂, 在室温下反应12h。反应完毕小心释放氢气后, 减压旋干溶剂, 过硅胶柱纯化得氢化产物4-叔丁基环己醇, 白色固体粉末, >99% conversion, >99% yield, cis/trans > 20:1。顺-4-叔丁基环己醇, ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.06 (s, 1H), 1.87-1.84 (m, 2H), 1.61-1.46 (m, 4H), 1.44-1.26 (m, 3H), 1.05-0.97 (m, 2H), 0.88 (s, 8H)。

[0112] 将所得顺-4-叔丁基环己醇溶于干燥的二氯甲烷中, 然后冰浴下, 向溶液中依次缓慢滴加乙酰氯 (1.2equiv.) 和三乙胺 (1.6equiv.), 室温搅拌6h, 待反应完全后, 加入冰水淬灭反应, 用二氯甲烷萃取水相三次, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水洗涤三次, 无水硫酸钠干燥, 减压旋干溶剂, 石油醚: 乙酸乙酯 = 10/1-4/1 柱层析得白色固体粉末, 即产物顺-4-叔丁基环己基乙酸酯 (97%产率), ¹H NMR 和 ¹³C NMR 测试数据与文献一致 (Chem, 2019, 5, 1552-1566.)。

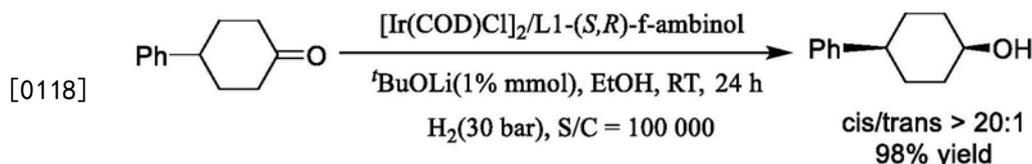
[0113] 实施例17用Ir-L1-(S,R)-f-ambinol催化剂选择性氢化4-环己酮甲酸乙酯制备顺-4-羟基环己基甲酸



[0115] 在氩气的手套箱内，配体L1-(S,R)-f-ambinol (7.5mg, 0.0105mmol) 和 [Ir(COD)Cl]₂ (3.4mg, 0.0055mmol) 加入2mL的小玻璃瓶内，用¹PrOH (1mL) 溶解后室温搅拌2h。将原料4-环己酮甲酸乙酯 (1mmol) 放入4mL的氢化瓶里。紧接着依次向氢化瓶中加入0.1mL原位络合的催化剂溶液和1.6mg的^tBuOLi固体粉末，最后加1mL EtOH溶解反应物，然后将反应瓶放入氢化釜，用氢气置换釜体三次后充入5bar H₂，在室温下反应12h。反应完毕小心释放氢气后，减压旋干溶剂，过硅胶柱纯化得氢化产物4-羟基环己甲酸乙酯，无色粘稠液体，>99% conversion, 99% yield, cis/trans > 20:1。顺-4-羟基环己甲酸乙酯，¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.10 (q, J = 7.1Hz, 2H), 3.86 (s, 1H), 2.35 (d, J = 3.2Hz, 1H), 2.09-1.83 (m, 2H), 1.62 (d, J = 7.0Hz, 6H), 1.22 (t, J = 7.1Hz, 3H)。

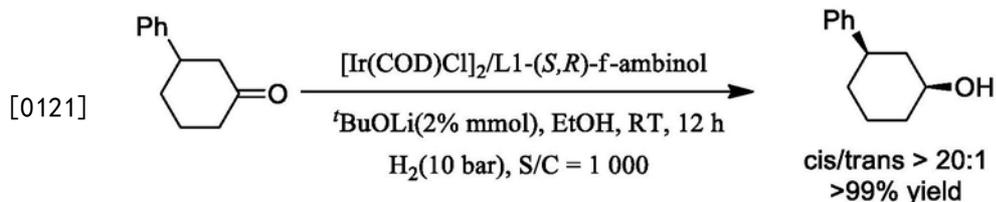
[0116] 将所得顺-4-羟基环己甲酸乙酯溶于四氢呋喃中，然后冰浴下，向溶液中加入LiOH (1.2equiv.) 的四氢呋喃水溶液 (V_{THF}:V_{H₂O} = 1:1)，室温搅拌过夜，待反应完全后，加入4M的盐酸水溶液中和反应液PH = 3-5，用乙酸乙酯萃取水相三次，合并有机相，有机相用饱和食盐水洗涤三次，无水硫酸钠干燥，减压旋干溶剂，乙酸乙酯快速过柱得白色固体粉末，即产物顺-4-羟基环己甲酸 (98%产率)，¹H NMR和¹³C NMR测试数据与文献一致 (Chem, 2019, 5, 1552-1566.)。

[0117] 实施例18 Ir-L1-(S,R)-f-ambinol催化剂高效选择性氢化4-苯基环己酮 (TON = 100 000)



[0119] 在氩气的手套箱内，配体L1-(S,R)-f-ambinol (7.5mg, 0.0105mmol) 和 [Ir(COD)Cl]₂ (3.4mg, 0.0055mmol) 加入2mL的小玻璃瓶内，用¹PrOH (1mL) 溶解后室温搅拌2h。将原料4-苯基环己酮 (20mmol) 放入25mL的氢化瓶里。紧接着依次向氢化瓶中加入20μL原位络合的催化剂溶液和16mg的^tBuOLi固体粉末，最后加10mL EtOH溶解反应物，然后将反应瓶放入氢化釜，用氢气置换釜体三次后充入30bar H₂，在室温下反应24h。反应完毕小心释放氢气后，减压旋干溶剂，过硅胶柱纯化得氢化产物4-苯基环己醇，白色固体，>99% conversion, >99% yield, cis/trans > 20:1。顺-4-苯基环己醇¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.09 (m, 5H), 4.13 (s, 1H), 2.62-2.41 (m, 1H), 1.99-1.77 (m, 4H), 1.76-1.56 (m, 4H), 1.39 (s, 1H); ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ 147.45 (s), 128.46 (s), 126.97 (s), 126.06 (s), 65.79 (s), 43.99 (s), 33.21 (s), 27.88 (s) ..

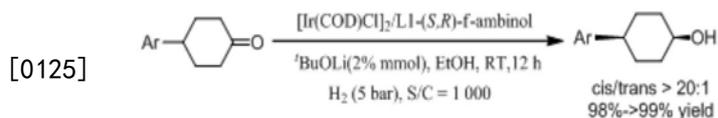
[0120] 实施例19 Ir-L1-(S,R)-f-ambinol催化剂高效选择性催化氢化3-苯基环己酮



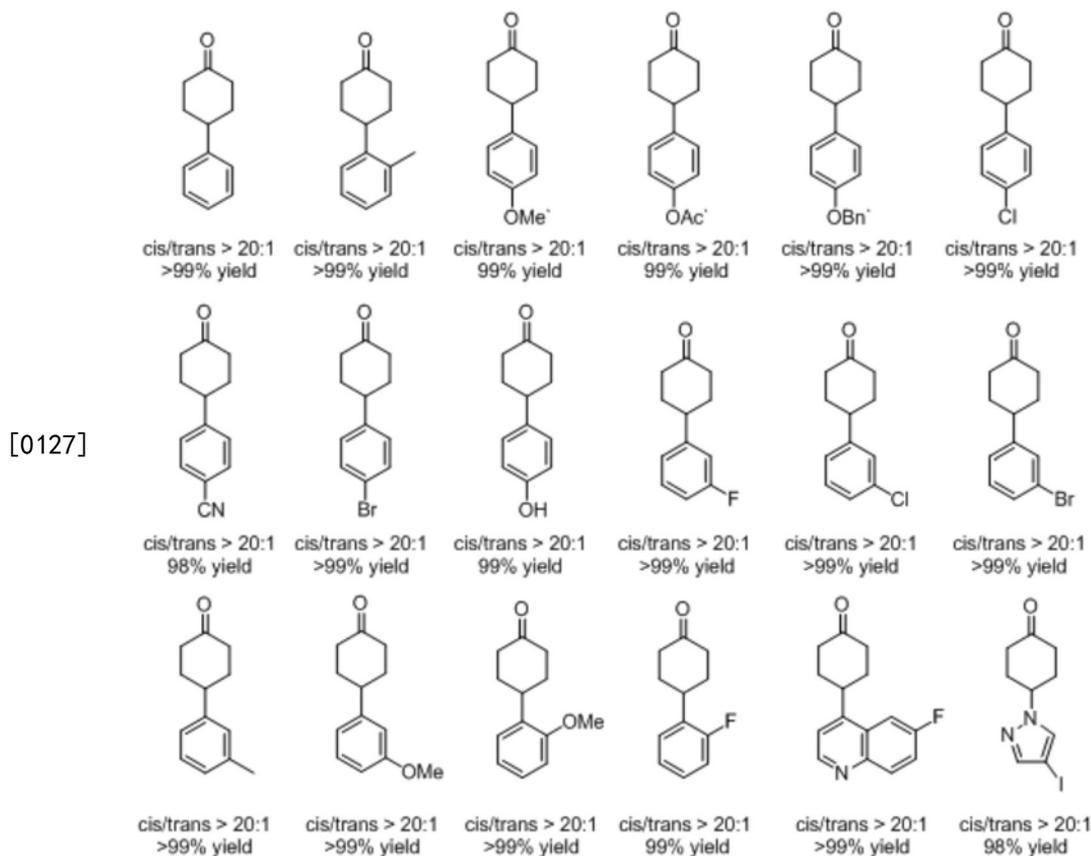
[0122] 在氩气的手套箱内,配体L1-(S,R)-f-ambinol (7.5mg,0.0105mmol)和 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (3.4mg,0.005mmol)加入2mL的小玻璃瓶内,用 $^i\text{PrOH}$ (1mL)溶解后室温搅拌2h。将原料3-苯基环己酮 (20mmol)放入4mL的氢化瓶里。紧接着依次向氢化瓶中加入100 μL 原位络合的催化剂溶液和16mg的 $^t\text{BuOLi}$ 固体粉末,最后加1mL EtOH溶解反应物,然后将反应瓶放入氢化釜,用氢气置换釜体三次后充入10bar H_2 ,在室温下反应12h。反应完毕小心释放氢气后,减压旋干溶剂,过硅胶柱纯化得氢化产物3-苯基环己醇,白色固体,>99%conversion,>99% yield, cis/trans>20:1。

[0123] 实施例20用Ir-L1-(S,R)-f-ambinol催化剂选择性催化氢化4-芳基环己酮:

[0124] 在氩气的手套箱内,配体L1-(S,R)-f-ambinol (7.5mg,0.0105mmol)和 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (3.4mg,0.005mmol)加入2mL的小玻璃瓶内,用 $^i\text{PrOH}$ (1mL)溶解后室温搅拌2h。将原料4-芳基环己酮 (1mmol)放入4mL的氢化瓶里。紧接着依次向氢化瓶中加入0.1mL原位络合的催化剂溶液和1.6mg的 $^t\text{BuOLi}$ 固体粉末,最后加1mL EtOH溶解反应物,然后将反应瓶放入氢化釜,用氢气置换釜体三次后充入5bar H_2 ,在室温下反应12h。反应完毕小心释放氢气后,减压旋干溶剂,过硅胶柱纯化得氢化产物顺-4-芳基环己醇,用核磁共振测定 ^1H NMR确定产物的顺反比和产物的产率。

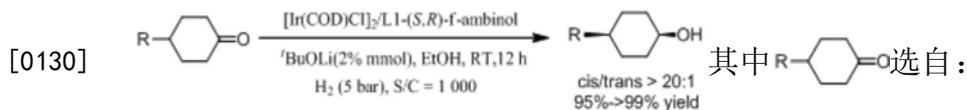


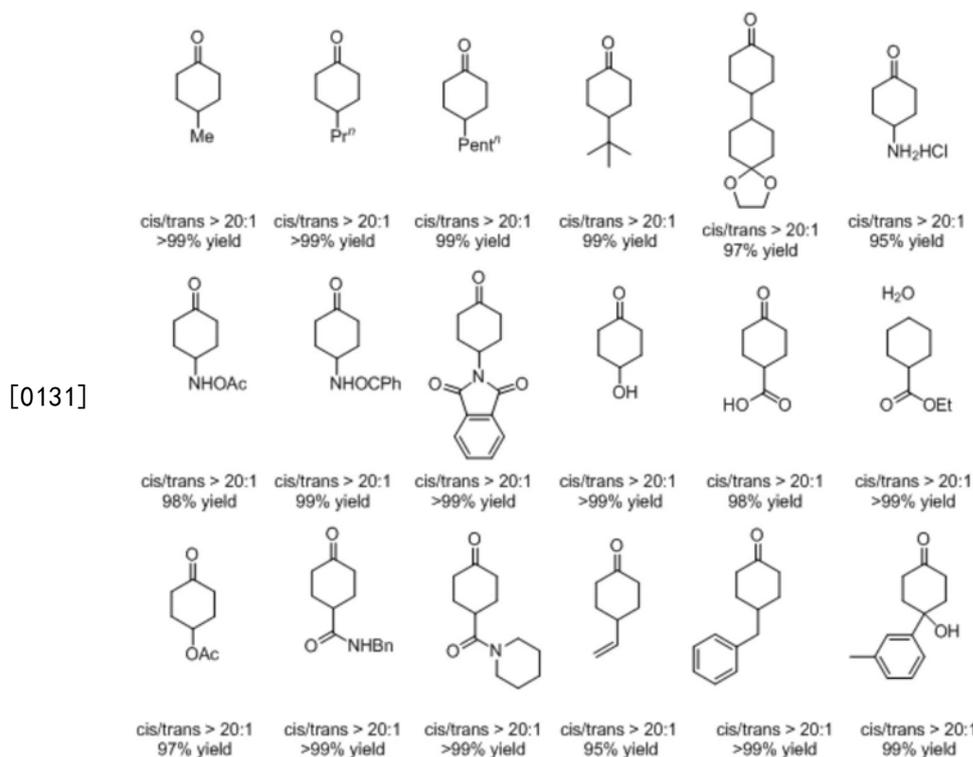
[0126] 其中 Ar-选自:



[0128] 实施例21 Ir-L1-(S,R)-f-ambinol催化剂选择性催化氢化4-烷基环己酮或4-官能团化环己酮

[0129] 在氩气的手套箱内,配体L1-(S,R)-f-ambinol (7.5mg, 0.0105mmol) 和 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (3.4mg, 0.005mmol) 加入2mL的小玻璃瓶内,用 $i\text{PrOH}$ (1mL) 溶解后室温搅拌2h。将原料4-取代环己酮 (1mmol) 放入4mL的氢化瓶里。紧接着依次向氢化瓶中加入0.1mL原位络合的催化剂溶液和1.6mg的 $t\text{BuOLi}$ 固体粉末,最后加1mL EtOH 溶解反应物,然后将反应瓶放入氢化釜,用氢气置换釜体三次后充入5bar H_2 ,在室温下反应12h。反应完毕小心释放氢气后,减压旋干溶剂,过硅胶柱纯化得氢化产物顺-4-取代环己醇,用核磁共振测定 ^1H NMR确定产物的顺反比和产物的产率。

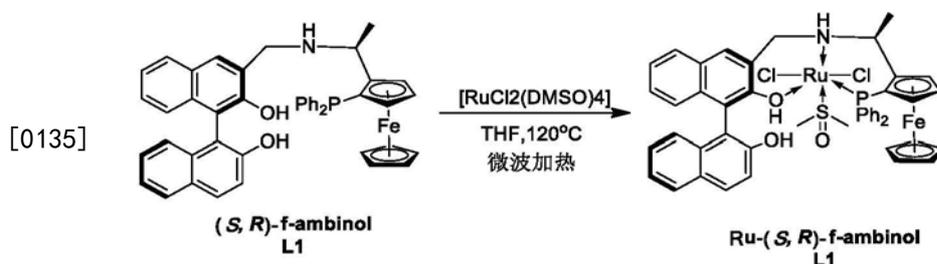




[0132] 实施例22 Rh-L1- (R,R) -f-ambinol催化剂的合成及其催化不对称氢化苯乙酮

[0133] 在氩气的手套箱内,配体L1- (R,R) -f-ambinol (7.5mg, 0.0105mmol) 和 $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (3.4mg, 0.0055mmol) 加入2mL的小玻璃瓶内,用ⁱPrOH(1mL) 溶解后室温搅拌2h,即得原位络合物Ir-L1。将原料苯乙酮(1mmol) 放入4mL的氢化瓶里。紧接着依次向氢化瓶中加入0.1mL原位络合的催化剂溶液和1.6mg的^tBuOLi固体粉末,最后加1mL EtOH溶解反应物,然后将反应瓶放入氢化釜,用氢气置换釜体三次后充入20bar H_2 ,在室温下反应12h。反应完毕小心释放氢气后,减压旋干溶剂,过硅胶柱纯化得氢化产物(S)-1-苯基乙醇,无色透明液体,>99% conversion, >99% yield, 89% ee, $[\alpha]_{25}^D = -41.9$ ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$); HPLC条件, Chiralcel OD-H column, 流动相n-hexane/isopropanol=95/5, 流速=1.0mL/min, 210nm UV detector, t_R (minor): 8.576min; t_S (major): 9.803min。

[0134] 实施例23 Ru- (S,R) -f-ambinol-L1催化剂的合成及其催化不对称氢化 α, α -二甲基苯丙酮



[0136] N_2 下,将 $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$ (0.124g, 0.26mmol) 放入微波反应管中,紧接着将三齿PNO配体(S,R) -f-ambinol L1 (0.185g, 0.26mmol) 的干燥THF (5mL) 溶液用注射器滴加入反应管,然后反应混合物用微波加热120°C反应30min。溶液从暗红色变为橘红色,停止反应,反应液真空减压浓缩至1mL,接着向浓缩液中加入正己烷 (3mL),此时有棕黄色沉淀产生。过滤

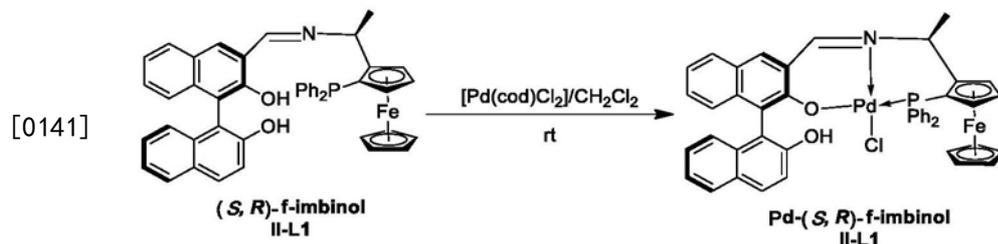
所得固体用0.5mL THF和1.5mL正己烷重结晶得橘黄色固体(56%产率)。

[0137] 在氩气的手套箱内,配合物Ru-(S,R)-f-ambinol-L1(9.6mg,0.01mmol)和 α,α -二甲基苯丙酮(162mg,1mmol)加入5mL的氢化瓶内,用ⁱPrOH(1mL)溶解,紧接着依次向氢化瓶中加入^tBuOK(5.6mg,0.05mmol)固体粉末,最后加ⁱPrOH(0.5mL),然后将反应瓶放入氢化釜,用氢气置换釜体三次后充入50bar H₂,在50°C下反应16h。反应完毕小心释放氢气后,减压旋干溶剂,过硅胶柱纯化得氢化产物 α,α -二甲基苯丙醇,无色透明液体,>99% conversion,>99% yield。

[0138] 实施例24亚胺型(S,R)-f-imbinoI-II-L1配体Ir配合物的合成及其催化不对称氢化苯乙酮

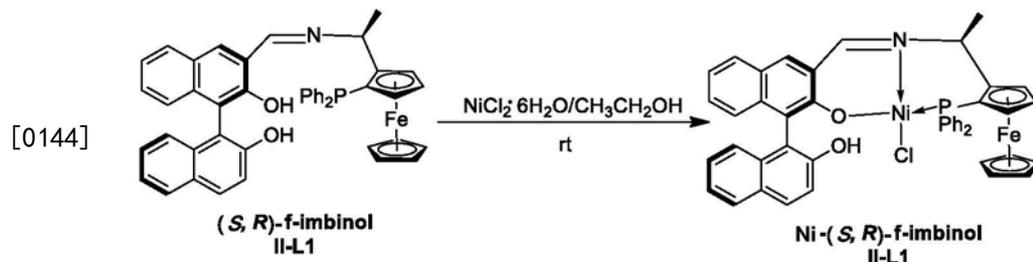
[0139] 在氩气的手套箱内,配体II-L1-(S,R)-f-ambinol(7.5mg,0.0105mmol)和[Ir(COD)Cl]₂(3.4mg,0.005mmol)加入2mL的小玻璃瓶内,用ⁱPrOH(1mL)溶解后室温搅拌2h,即得原位络合物Ir-II-L1。将原料苯乙酮(1mmol)放入4mL的氢化瓶里。紧接着依次向氢化瓶中加入0.1mL原位络合的催化剂溶液和1.6mg的^tBuOLi固体粉末,最后加1mL EtOH溶解反应物,然后将反应瓶放入氢化釜,用氢气置换釜体三次后充入20bar H₂,在室温下反应12h。反应完毕小心释放氢气后,减压旋干溶剂,过硅胶柱纯化得氢化产物(S)-1-苯基乙醇,无色透明液体,>99% conversion,>99% yield,95% ee, [α]₂₅^D = -48.1 (c=1.0, CHCl₃); HPLC条件, Chiralcel OD-H column, 流动相n-hexane/isopropanol=95/5, 流速=1.0mL/min, 210nm UV detector, t_R(minor):8.576min; t_S(major):9.803min。

[0140] 实施例25 Pd-II-L1-(S,R)-f-imbinoI配合物的合成:



[0142] N₂下,向亚胺配体II-L1-(S,R)-f-imbinoI(0.1mmol)的CH₂Cl₂(15mL)溶液中加入[Pd(cod)Cl₂](0.1mmol),反应液室温搅拌12h得红褐色溶液,停止反应后减压除去溶剂,所得粗产品用2-3mL二氯甲烷溶解,紧接着加入25mL正己烷沉淀出固体,二氯甲烷和正己烷混合溶剂重结晶得红褐色固体,即Pd-II-L1-(S,R)-f-imbinoI配合物,81%产率。依据实施例24的合成方法步骤,可以得到Pt-II-L1-(S,R)-f-imbinoI配合物。

[0143] 实施例26 Ni-II-L1-(S,R)-f-imbinoI配合物的合成



[0145] N₂下,向亚胺配体II-L1-(S,R)-f-imbinoI(0.1mmol)的CH₃CH₂OH(15mL)溶液中加入NiCl₂·6H₂O(0.1mmol),反应液室温搅拌8h得深红色溶液,停止反应后减压除去溶剂,所

得粗产品用2-3mL二氯甲烷溶解,紧接着加入25mL正己烷沉淀出固体,固体二氯甲烷和乙醚混合溶剂重结晶得红褐色固体,即Ni-II-L1-(S,R)-f-imbino1配合物,79%产率。

[0146] 实施例27

[0147] Pd-II-L1-(S,R)-f-imbino1配合物催化4-甲氧基溴苯和4-甲基苯硼酸的交叉偶联反应: N_2 下,将金属配合物Pd-II-L1-(S,R)-f-imbino1(0.1mmol)、4-甲氧基溴苯(1.5mmol)、 K_2CO_3 (1.5mmol)和4-甲基苯硼酸(1.5mmol)溶于3mL无水甲苯,90°C下反应12h,反应结束后,冷却至室温,减压旋干溶剂,过硅胶柱纯化得氢化产物,淡黄色固体,产率67%。

[0148] 本发明所涉及的所有配体及配合物均可通过类似上述实施例的方法路线进行合成。由于实验的不可穷尽性,本发明所涉及的所有配体及配合物就不再一一列举。

[0149] 以上所述仅为本发明的较佳实施例,并不用以限制本发明,凡在本发明的精神和原则之内所作的任何修改、等同替换和改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。