



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103073590 B

(45) 授权公告日 2016. 01. 13

(21) 申请号 201210253896. 5

(22) 申请日 2012. 07. 20

(73) 专利权人 中国科学院上海有机化学研究所  
地址 200032 上海市徐汇区零陵路 345 号

(72) 发明人 丁奎岭 王晓明 韩召斌 王正

(74) 专利代理机构 上海一平知识产权代理有限公司 31266

代理人 马莉华 赵向辉

(51) Int. Cl.

C07F 9/6561(2006. 01)

B01J 31/22(2006. 01)

C07B 53/00(2006. 01)

C07C 229/34(2006. 01)

C07C 227/32(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 101768060 A, 2010. 07. 07, 说明书第 1-33 页.

Zoraida F. et al. "Activity of SPANphos

Rhodium Dimers in Methanol Carbonylation". *Angew. Chem. Int. Ed.*. 2005, 第 44 卷第 4385-4388 页.

K Ding. et al. "Spiro Skeletons: A Class of Privileged Structure for Chiral Ligand Design". *Chem. Asian J.*. 2008, 第 4 卷第 32-41 页.

J H Xie. et al. "Chiral Diphosphine and Monodentate Phosphorus Ligands on a Spiro Scaffold for Transition-Metal-Catalyzed Asymmetric Reactions". *ACCOUNTS OF CHEMICAL RESEARCH.* 2008, 第 41 卷 (第 5 期), 第 581-593 页.

审查员 马永涛

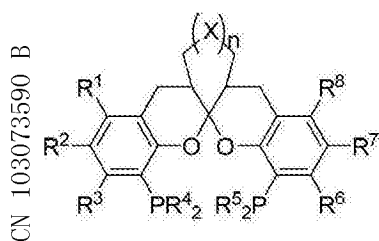
权利要求书5页 说明书40页 附图1页

(54) 发明名称

手性芳香螺缩酮骨架双膦配体及其制备方法和应用

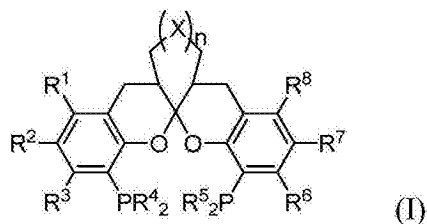
(57) 摘要

本发明公开了一种芳香螺缩酮骨架双膦配体及其制备方法和用途。所述配体具有通式 I 所示的结构, 式中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、X 和 n 定义如说明书中所述。本发明的制备方法简单, 可以制成消旋或手性的芳香螺缩酮骨架双膦配体, 该配体可用作不对称催化反应的催化剂, 具有经济实用性和工业应用前景。



(I)

1. 一种配体,其特征在于,所述配体具有通式 I 所示的结构:



式中,

$R^1, R^2, R^3, R^6, R^7, R^8$  分别独立选自氢、卤素,取代或未取代的以下基团: $C_1 \sim C_{10}$ 的烷基、 $C_1 \sim C_4$ 的烷氧基、 $C_3 \sim C_{30}$ 的环烷基或芳基;

$R^4, R^5$  分别独立选自取代或未取代的以下基团: $C_3 \sim C_{10}$ 的环烷基、 $C_1 \sim C_{10}$ 的烷基、2-呋喃基或芳基,其中,所述芳基选自苯基、亚苯基、萘基、亚萘基、茚基、葱基、菲基;

X 选自  $CH_2, NH, NCH_3, O$  或 S;  $n = 0 \sim 4$ ;

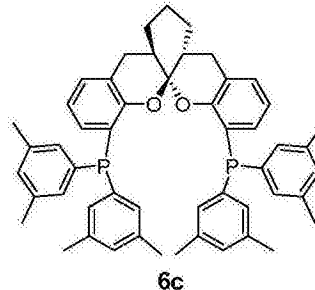
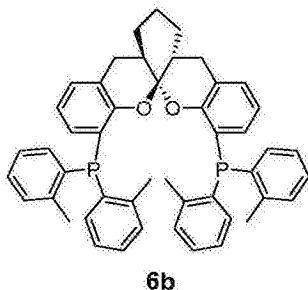
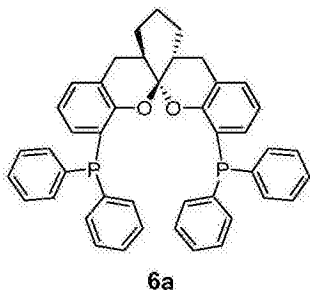
其中所述取代是被以下取代基取代:卤素、 $C_1-6$ 烷基、 $C_1-6$ 卤代烷基或  $C_1-6$ 烷氧基。

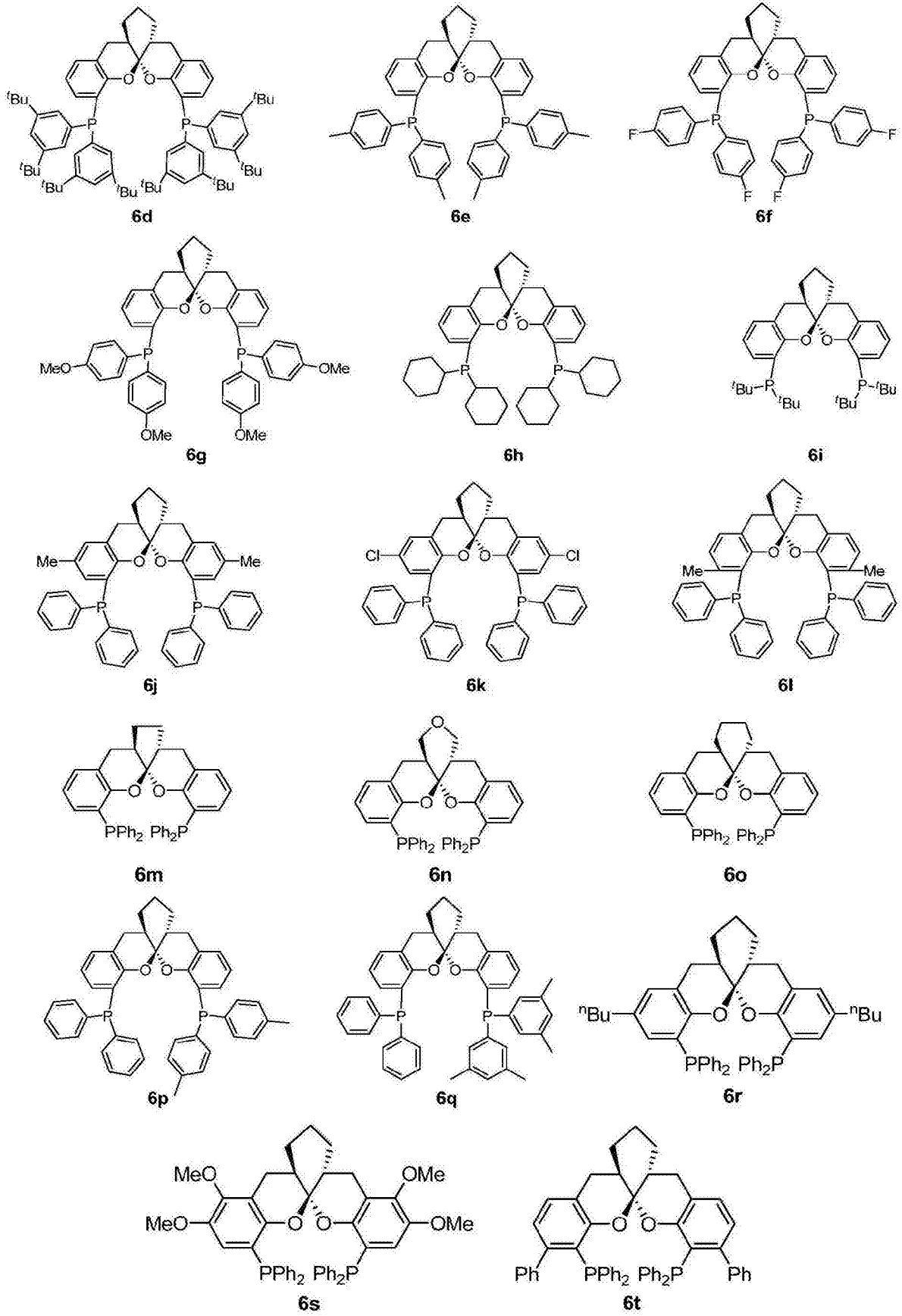
2. 根据权利要求 1 所述的配体,其特征在于, $R^1, R^2, R^3, R^6, R^7, R^8$  分别独立选自氢、 $C_1 \sim C_6$ 的烷基、 $C_1 \sim C_4$ 的烷氧基、 $C_3 \sim C_{10}$ 的环烷基、苯基或卤素;

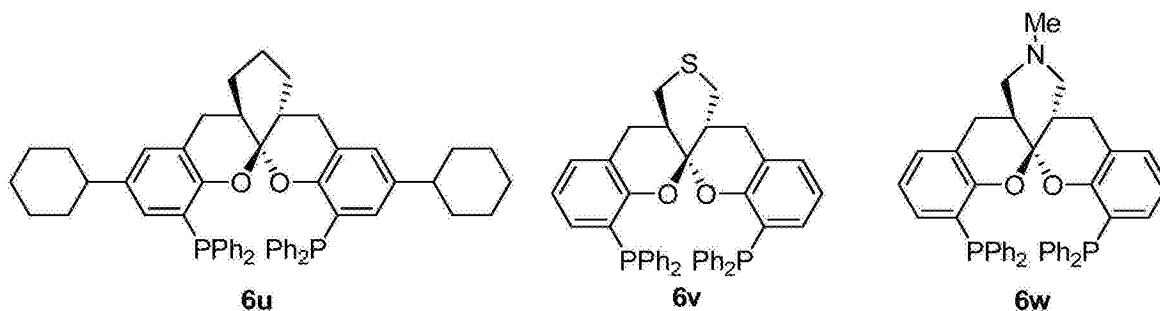
$R^4, R^5$  分别独立选自苯基、取代的苯基、 $C_3 \sim C_6$ 的环烷基或  $C_2 \sim C_6$ 的烷基,所述取代为被以下取代基单取代、二取代或三取代:卤素、 $C_1-6$ 烷基、 $C_1-6$ 卤代烷基或  $C_1-6$ 烷氧基;

X 选自  $CH_2, O, NCH_3$  或 S。

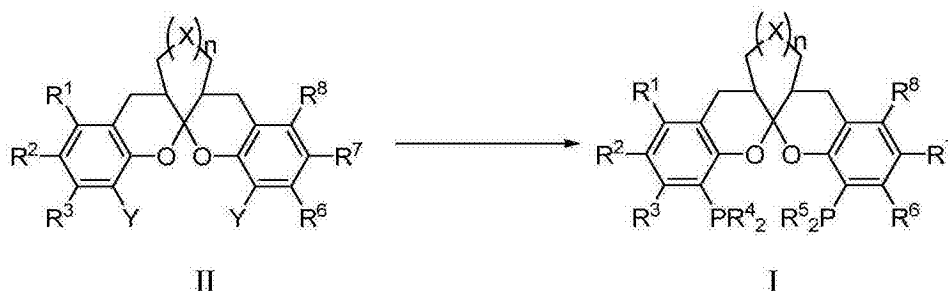
3. 根据权利要求 1 所述的配体,其特征在于,所述配体选自:式 6a ~ 6w 化合物或式 6a ~ 6w 化合物的对映体、消旋体或非对映异构体中的任一个:







4. 如权利要求 1 所述的配体的制备方法,其特征在于:所述方法包括由式 II 化合物合成所述配体的步骤,

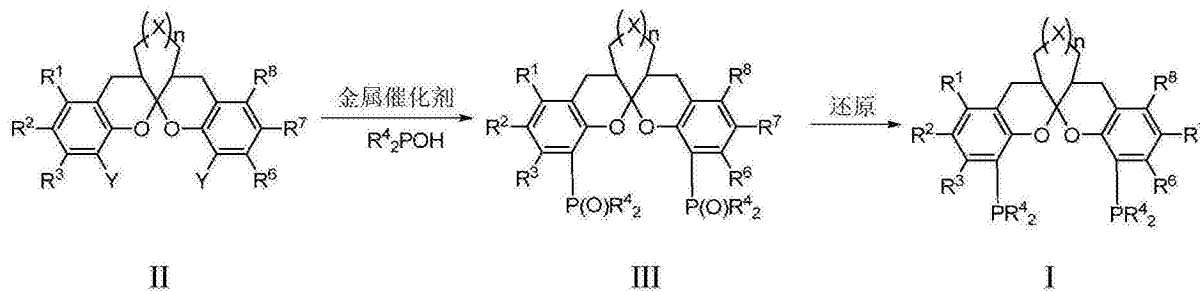


各式中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $X$ 、 $n$  的定义如权利要求 1 所述,  $Y$  为 F、Cl、Br 或 I。

5. 如权利要求 4 所述的制备方法,其特征在于,所述  $R^5$  与所述  $R^4$  相同,所述方法包括步骤:

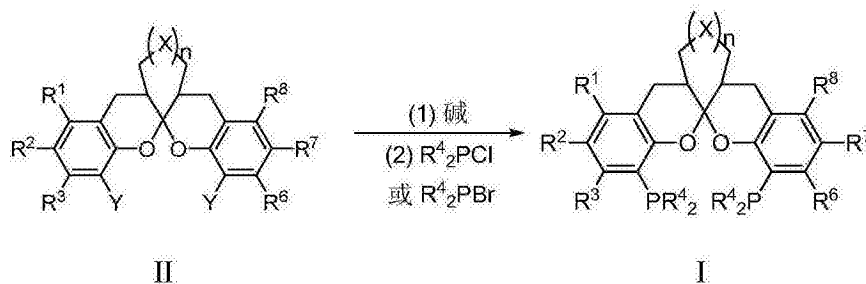
(a1) 在有机溶剂中,在金属催化剂的作用下,式 II 化合物与  $R^4_2POH$  反应,得到式 III 化合物;

(b1) 将式 III 化合物还原后得到所述配体;



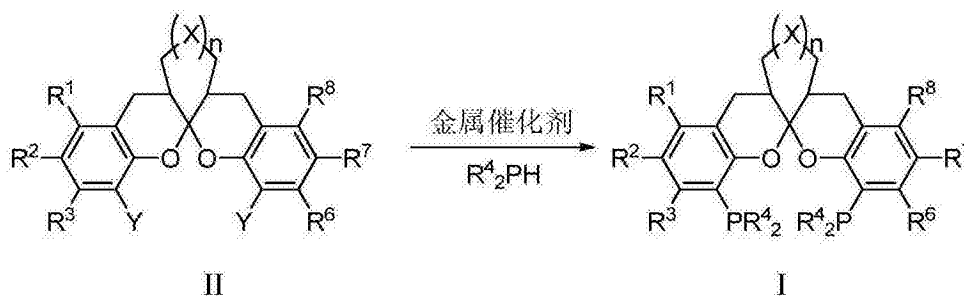
或者包括步骤:

(a2) 在有机溶剂中,在碱的作用下,将式 II 化合物的  $Y$  基团脱除后,再与  $R^4_2PCl$  或  $R^4_2PBr$  反应,得到所述配体;



或者包括步骤:

(a3) 在有机溶剂中,在金属催化剂的作用下,式 II 化合物与  $R^4_2PH$  反应,得到所述配体;



各式中, Y 为 Cl、Br 或 I;  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、X、n 的定义如权利要求 1 所述。

6. 如权利要求 5 所述的制备方法,其特征在于,所述步骤 (a2) 中,所述碱与式 II 化合物的摩尔比例为 2 : 1 ~ 10 : 1;  $R^4_2PCl$  或  $R^4_2PBr$  与式 II 化合物的摩尔比例为 2 : 1 ~ 10 : 1。

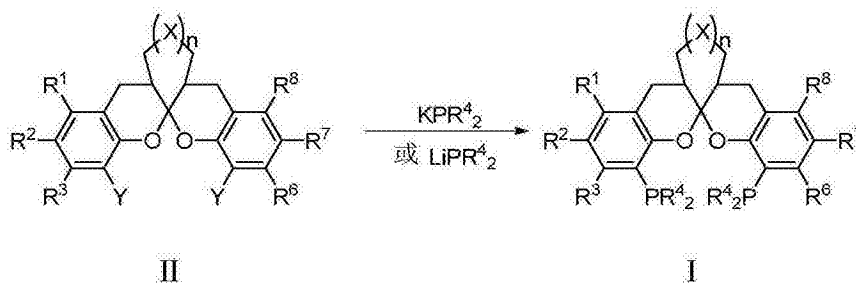
7. 如权利要求 5 所述的制备方法,其特征在于,所述金属催化剂选自:  $Pd(OAc)_2$ 、 $PdCl_2$ 、 $Pd_2(dba)_3$ 、 $Pd(dba)_2$ 、 $[Pd(C_3H_5)Cl]_2$ 、 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 、 $Pd(CH_3CN)Cl_2$ 、 $dpppNiCl_2$ 、 $Ni(PPh_3)_2Cl_2$ 、 $CuI$  中的至少一种或其组合。

8. 如权利要求 5 所述的制备方法,其特征在于,所述步骤 (a3) 中金属催化剂与式 II 化合物的摩尔比例为 0.001 ~ 0.5 : 1;  $R^4_2PH$  与式 II 化合物的摩尔比例为 2 ~ 10 : 1。

9. 如权利要求 5 所述的制备方法,其特征在于,所述步骤 (a1) 中,所述金属催化剂与式 II 化合物的摩尔比例为 0.001 ~ 0.5 : 1,  $R^4_2POH$  与式 II 化合物的摩尔比例为 2 ~ 10 : 1。

10. 如权利要求 5 所述的制备方法,其特征在于,所述步骤 (b1) 中,所述还原采用的还原剂选自:  $HSiCl_3$ 、 $(Me_2SiH)_2O$ 、 $LiAlH_4$ 、 $(EtO)_3SiH$  的一种或其组合。

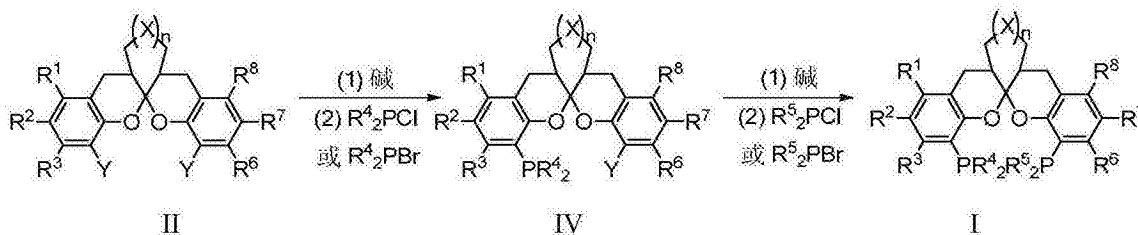
11. 如权利要求 4 所述的制备方法,其特征在于,所述  $R^5$  与所述  $R^4$  相同,所述方法包括步骤:



在有机溶剂中,式 II 化合物与  $KPR^4_2$  或  $LiPR^4_2$  反应,生成所述配体,其中, Y 为 F;  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、X、n 的定义如权利要求 1 所述。

12. 如权利要求 11 所述的制备方法,其特征在于,所述  $KPR^4_2$  或  $LiPR^4_2$  与式 II 化合物的摩尔比例为 2 : 1 ~ 10 : 1。

13. 如权利要求 4 所述的制备方法,其特征在于,所述方法包括步骤:



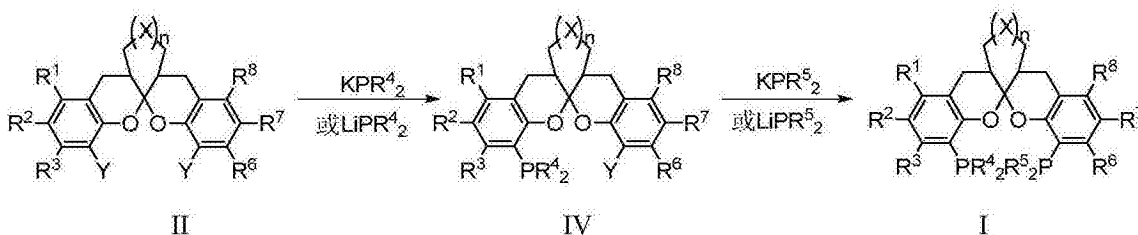
(i1) 在有机溶剂中,式 II 化合物与碱作用,再与  $R^4_2PCl$  或  $R^4_2PBr$  反应,生成式 IV 化合物;

(ii1) 式 IV 化合物与碱作用,再与  $R^5_2PCl$  或  $R^5_2PBr$  反应,生成所述配体,

各式中, Y 为 Cl、Br 或 I;

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、X、n 的定义如权利要求 1 所述,且  $R^4 \neq R^5$ ;

或包括步骤,



(i2) 在有机溶剂中,式 II 化合物与  $KPR^4_2$  或  $LiPR^4_2$  反应,生成式 IV 化合物;

(ii2) 式 IV 化合物与  $KPR^5_2$  或  $LiPR^5_2$  反应,生成所述配体,

其中, Y 为 F;  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、X、n 的定义如权利要求 1 所述,且  $R^4 \neq R^5$ 。

14. 如权利要求 13 所述的制备方法,其特征在于,所述步骤 (i1) 中,所述碱与式 II 化合物的摩尔比例为 1 : 1 ~ 1.2 : 1;  $R^4_2PCl$  或  $R^4_2PBr$  与式 II 化合物的摩尔比例为 1 : 1 ~ 1.2 : 1; 和 / 或

所述步骤 (ii1) 中,所述碱与式 IV 化合物的摩尔比例为 1 : 1 ~ 1.2 : 1;  $R^5_2PCl$  或  $R^5_2PBr$  与式 IV 化合物的摩尔比例为 1 : 1 ~ 1.2 : 1。

15. 如权利要求 13 所述的制备方法,其特征在于,所述步骤 (i2) 中,  $KPR^4_2$  或  $LiPR^4_2$  与式 II 化合物的摩尔比例为 1 : 1 ~ 1.2 : 1; 和 / 或

所述步骤 (ii2) 中,  $KPR^5_2$  或  $LiPR^5_2$  与式 IV 化合物的摩尔比例为 1 : 1 ~ 1.2 : 1。

16. 如权利要求 5、11 或 13 所述的制备方法,其特征在于,所述的有机溶剂为苯、甲苯、二甲苯、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷、乙醚、四氢呋喃、甲醇、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺或二甲基亚砷中的一种或其混合物。

17. 如权利要求 5、11 或 13 所述的制备方法,其特征在于,所述的碱为:正丁基锂、叔丁基锂、环己基锂、甲基锂、异丙基锂、双(三甲基硅基)氨基锂、双(三甲基硅基)氨基钠、双(三甲基硅基)氨基钾、乙基氯化镁、乙基溴化镁、苯基氯化镁、苯基溴化镁。

18. 一种权利要求 1 ~ 3 任一项所述的配体的应用,其特征在于,用作催化剂或用于合成催化剂。

## 手性芳香螺缩酮骨架双膦配体及其制备方法和应用

## 技术领域

[0001] 本发明涉及有机化学技术领域,涉及一种手性芳香螺缩酮骨架的双膦配体及其制备方法和用途。

## 背景技术

[0002] 不对称催化合成是当前有机合成化学研究领域中的热点(Ohkuma, T.; Kitamura, M.; Noyori, R. 1999, *Catalytic asymmetric synthesis*. 2nd Ed.). 而设计和开发优良的手性配体及催化剂体系是不对称催化合成的关键。由于手性螺环结构具有较好的刚性结构,所形成的过渡金属配合物在不对称催化反应中立体选择性和化学选择性高等优点,这类配体的研究已引起有机化学工作者的广泛关注(*Acc. Chem. Res.* 2008, 41, 581; *Chem. Asian J.* 2009, 4, 32.)。近年来,芳香螺缩酮骨架的配体也逐渐引起了人们的重视,如基于苯并二氢吡喃骨架的 SPANPhos 与金属铑形成的络合物在甲醇羰化制备甲酸的反应中表现出良好的催化性能(*Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 1284; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 4385)。另一具有手性芳香螺缩酮骨架的双噁唑啉配体 SPANBox 成功应用于 Zn(II) 催化的  $\beta$ -二羰基化合物不对称亲电羟化反应中(*Chem. Sci.* 2011, 2, 1141)。然而苯并二氢吡喃(SPAN)骨架的合成较为繁琐,产率偏低,且骨架的调节困难,只能得到消旋的骨架,光学纯的骨架的获得需要经过进一步的拆分过程,不经济环保。本领域尚需研制一种新型的手性配体,经过简单的反应即可得到消旋体或具有光学活性(光学纯)的配体,避免拆分。

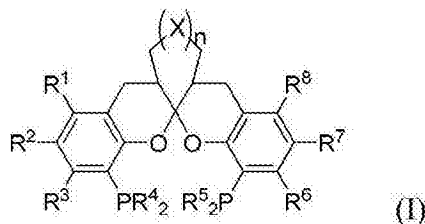
## 发明内容

[0003] 本发明的目的是提供一类手性芳香螺缩酮骨架的双膦配体。

[0004] 本发明还提供上述双膦配体的合成方法及用途。

[0005] 本发明的第一方面,提供一种配体,具有通式 I 所示的结构:

[0006]



[0007] 式中,

[0008]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  分别独立选自氢、卤素,取代或未取代的以下基团: $C_1 \sim C_{10}$ 的烷基、 $C_1 \sim C_4$ 的烷氧基、 $C_3 \sim C_{30}$ 的环烷基或芳基;

[0009]  $R^4$ 、 $R^5$  分别独立选自取代或未取代的以下基团: $C_3 \sim C_{10}$ 的环烷基、 $C_1 \sim C_{10}$ 的烷基、2-呋喃基、或芳基;X 选自  $CH_2$ 、NH、 $NCH_3$ 、O 或 S; $n=0 \sim 4$ ;

[0010] 其中所述取代是被以下取代基取代:卤素、 $C_1 \sim C_6$ 烷基、 $C_1 \sim C_6$ 卤代烷基、或  $C_1 \sim C_6$ 烷氧基。

[0011] “芳基”包括但不限于苯基、亚苯基、萘基、亚萘基、蒽基、蒽基、菲基。

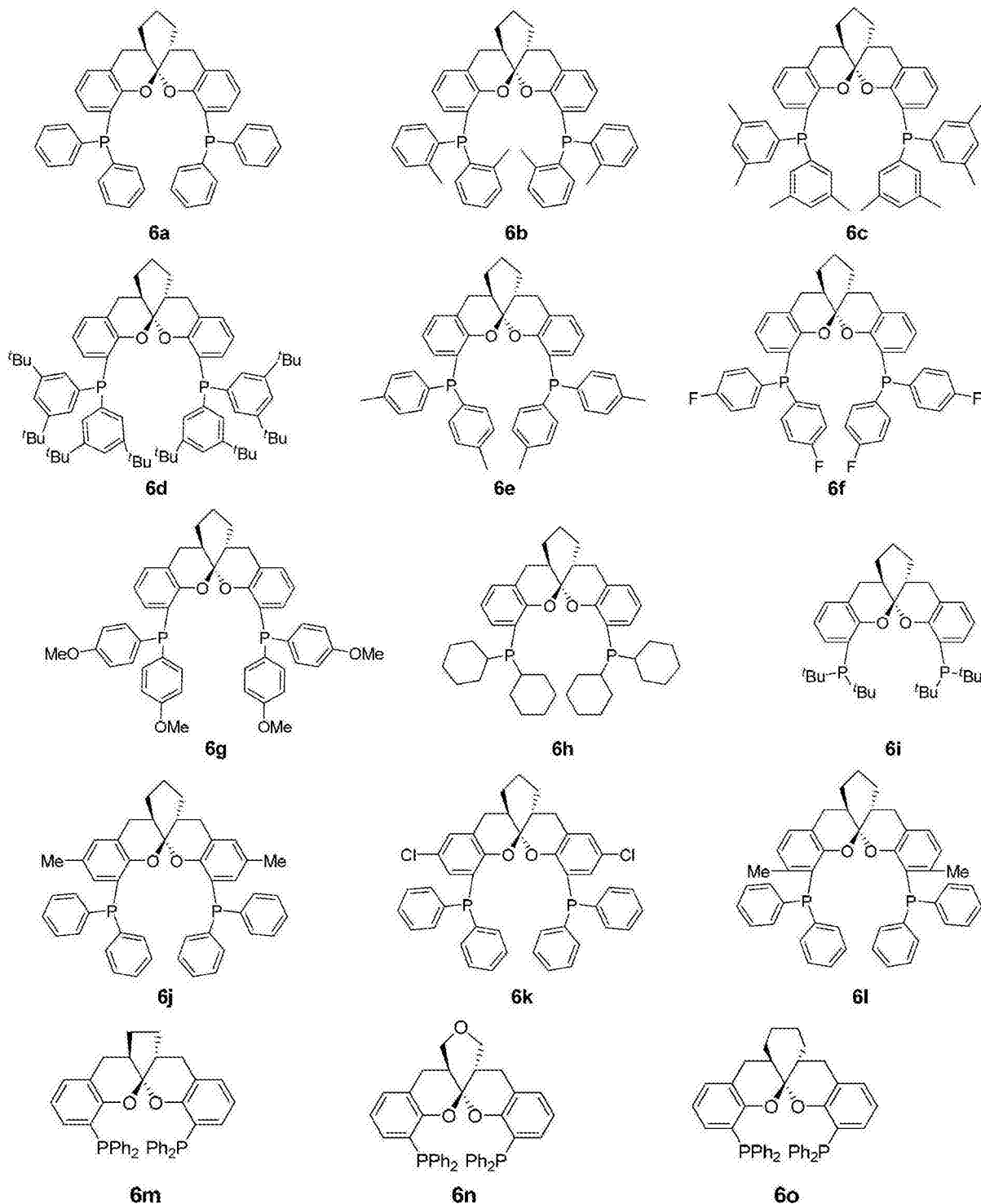
[0012] 在另一优选例中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  分别独立选自氢、 $C_1 \sim C_6$  的烷基、 $C_1 \sim C_4$  的烷氧基、 $C_3 \sim C_{10}$  的环烷基、苯基或卤素;

[0013]  $R^4$ 、 $R^5$  分别独立选自苯基、取代的苯基、 $C_3 \sim C_6$  的环烷基或  $C_2 \sim C_6$  的烷基, 所述取代为被以下取代基单取代、二取代或三取代: 卤素、 $C_1 \sim C_6$  烷基、 $C_1 \sim C_6$  卤代烷基、或  $C_1 \sim C_6$  烷氧基;

[0014] X 选自  $CH_2$ 、O、 $NCH_3$ , 或 S。

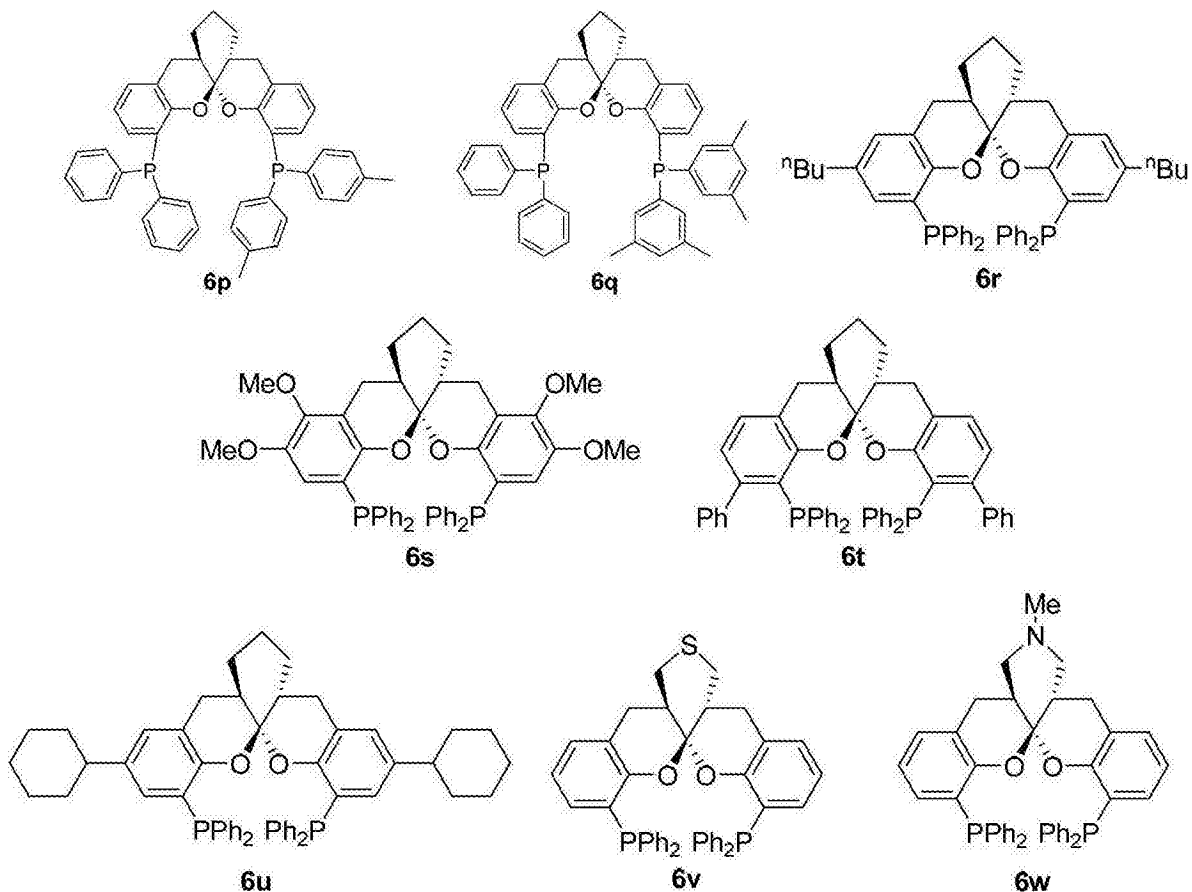
[0015] 在另一优选例中, 所述配体选自: 式 6a~6w 化合物、或式 6a~6w 化合物的对映体、消旋体或非对映异构体中的任一个;

[0016]



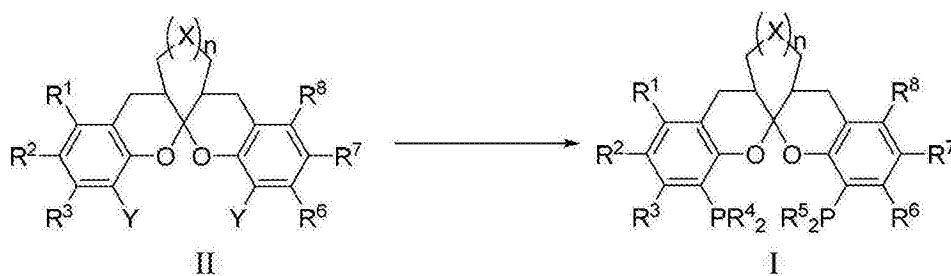


[0017]



[0018] 本发明的第二方面,提供第一方面所述的配体的制备方法,所述方法包括由式 II 化合物合成所述配体的步骤,

[0019]



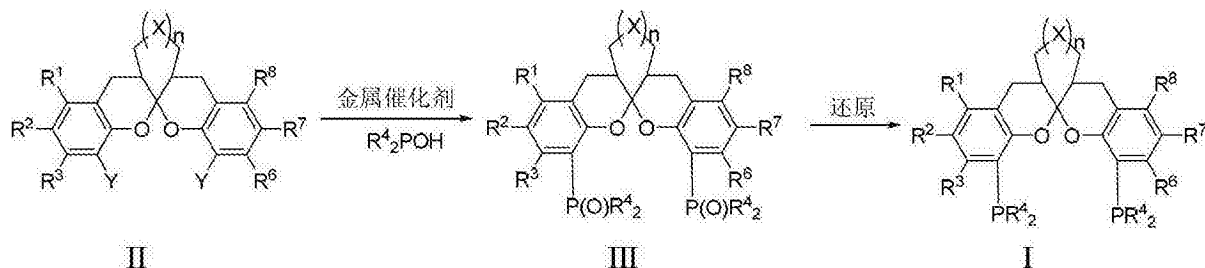
[0020] 各式中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $X$ 、 $n$  的定义如前所述,  $Y$  为 F、Cl、Br、或 I。

[0021] 在另一优选例中,所述  $R^5$  与所述  $R^4$  相同,所述方法包括步骤:

[0022] (a1) 在有机溶剂中,在金属催化剂的作用下,式 II 化合物与  $R^4_2\text{POH}$  反应,得到式 III 化合物;

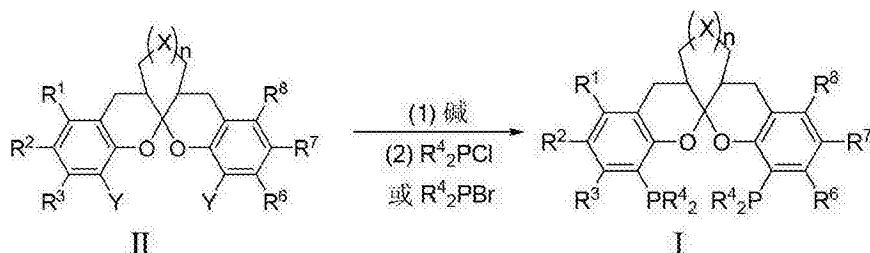
[0023] (b1) 将式 III 化原后得到所述配体;

[0024]



[0025] 或者包括步骤:(a2) 在有机溶剂中,在碱的作用下,将式 II 化合物的 Y 基团脱除后,再与  $R^4_2\text{PCl}$  或  $R^4_2\text{PBr}$  反应,得到所述配体;

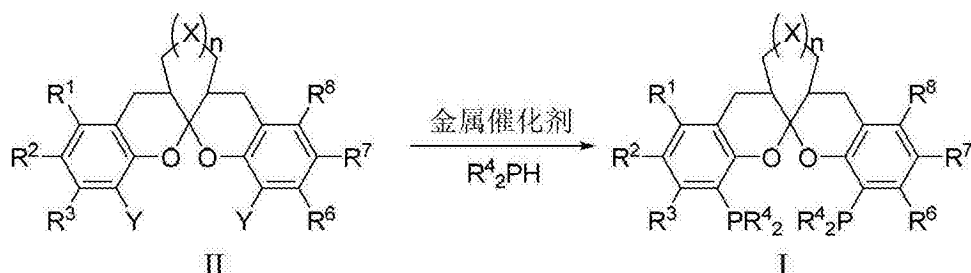
[0026]



[0027] 或者包括步骤:

[0028] (a3) 在有机溶剂中,在金属催化剂的作用下,式 II 化合物与  $R^4_2\text{PH}$  反应,得到所述配体;

[0029]



[0030] 各式中, Y 为 Cl、Br、或 I;  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、X、n 的定义如前所述。

[0031] 在另一优选例中,所述步骤 (a2) 中,所述碱与式 II 化合物的摩尔比例为 2 : 1 ~ 10 : 1;  $R^4_2\text{PCl}$  或  $R^4_2\text{PBr}$  与式 II 化合物的摩尔比例为 2 : 1 ~ 10 : 1。

[0032] 在另一优选例中,所述金属催化剂选自:  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{PdCl}_2$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ 、 $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})\text{Cl}_2$ 、 $\text{dpppNiCl}_2$ 、 $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{CuI}$  中的至少一种或其组合。

[0033] 在另一优选例中,所述步骤 (a3) 中金属催化剂与式 II 化合物的摩尔比例为 0.001 ~ 0.5 : 1;  $R^4_2\text{PH}$  与式 II 化合物的摩尔比例为 2 ~ 10 : 1。

[0034] 在另一优选例中,所述步骤 (a1) 中,所述金属催化剂与式 II 化合物的摩尔比例为 0.001 ~ 0.5 : 1,  $R^4_2\text{POH}$  与式 II 化合物的摩尔比例为 2 ~ 10 : 1。

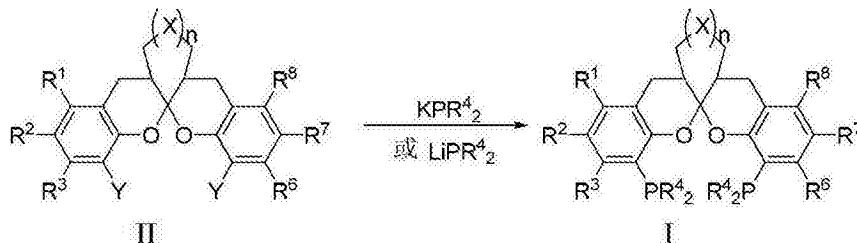
[0035] 在另一优选例中,所述步骤 (b1) 中,所述还原采用的还原剂选自:  $\text{HSiCl}_3$ 、 $(\text{Me}_2\text{SiH})_2\text{O}$ 、 $\text{LiAlH}_4$ 、 $(\text{EtO})_3\text{SiH}$  的一种或其组合。

[0036] 在另一优选例中,所述的有机溶剂为苯、甲苯、二甲苯、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1, 2-二氯乙烷、乙醚、四氢呋喃、甲醇、乙醇、N, N-二甲基甲酰胺或二甲基亚砷中的一种或其混合物。

[0037] 在另一优选例中,所述的碱为:正丁基锂、叔丁基锂、环己基锂、甲基锂、异丙基锂、双(三甲基硅基)氨基锂、双(三甲基硅基)氨基钠、双(三甲基硅基)氨基钾、乙基氯化镁、乙基溴化镁、苯基氯化镁、苯基溴化镁。

[0038] 在另一优选例中,所述  $R^5$  与所述  $R^4$  相同,所述方法包括步骤:

[0039]



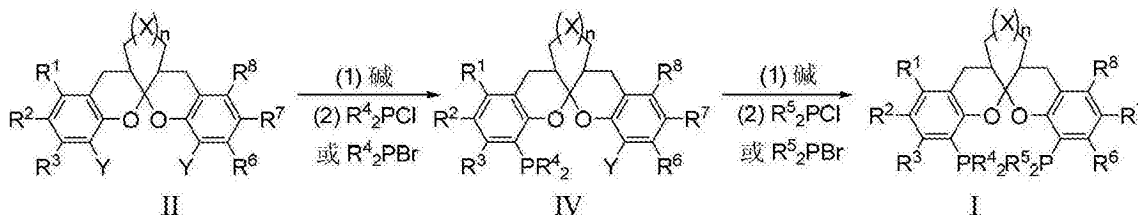
[0040] 在有机溶剂中,式 II 化合物与  $KPR^4_2$  或  $LiPR^4_2$  反应,生成所述配体,其中, Y 为 F;  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、X、n 的定义如前所述。

[0041] 在另一优选例中,所述的有机溶剂为苯、甲苯、二甲苯、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1, 2-二氯乙烷、乙醚、四氢呋喃、甲醇、乙醇、N, N-二甲基甲酰胺或二甲基亚砷中的一种或其混合物。

[0042] 在另一优选例中,所述  $KPR^4_2$  或  $LiPR^4_2$  与式 II 化合物的摩尔比例为 2 : 1 ~ 10 : 1。

[0043] 在另一优选例中,所述方法包括步骤:

[0044]



[0045] (i1) 在有机溶剂中,式 II 化合物与碱作用,再与  $R^4_2PCl$  或  $R^4_2PBr$  反应,生成式 IV 化合物;

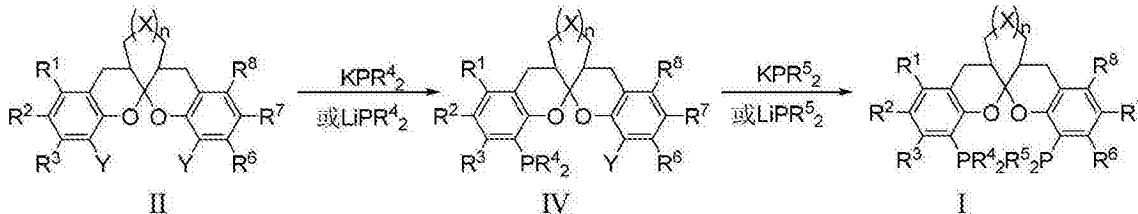
[0046] (ii1) 式 IV 化合物与碱作用,再与  $R^5_2PCl$  或  $R^5_2PBr$  反应,生成所述配体,

[0047] 各式中, Y 为 Cl、Br、或 I;

[0048]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、X、n 的定义如前所述,且  $R^4 \neq R^5$ ;

[0049] 或包括步骤,(i2) 在有机溶剂中,式 II 化合物与  $KPR^4_2$  或  $LiPR^4_2$  反应,生成式 IV 化合物;

[0050]



[0051] (ii2) 式 IV 化合物与  $KPR^5_2$  或  $LiPR^5_2$  反应,生成所述配体,

[0052] 其中, Y 为 F;  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、X、n 的定义如前所述,且  $R^4 \neq R^5$ 。

[0053] 在另一优选例中,所述步骤 (i1) 中,所述碱与式 II 化合物的摩尔比例为 1 : 1 ~ 1.2 : 1;  $R^4_2PCl$  或  $R^4_2PBr$  与式 II 化合物的摩尔比例为 1 : 1 ~ 1.2 : 1; 和 / 或

[0054] 所述步骤 (ii1) 中,所述碱与式IV化合物的摩尔比例为 1:1 ~ 1.2:1;R<sup>5</sup><sub>2</sub>PCl 或 R<sup>5</sup><sub>2</sub>PBr 与式IV化合物的摩尔比例为 1:1 ~ 1.2:1。

[0055] 在另一优选例中,所述步骤 (i2) 中,KPR<sup>4</sup><sub>2</sub>或 LiPR<sup>4</sup><sub>2</sub>与式II化合物的摩尔比例为 1:1 ~ 1.2:1;和/或

[0056] 所述步骤 (ii2) 中,KPR<sup>5</sup><sub>2</sub>或 LiPR<sup>5</sup><sub>2</sub>与式IV化合物的摩尔比例为 1:1 ~ 1.2:1。

[0057] 在另一优选例中,所述的有机溶剂为苯、甲苯、二甲苯、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷、乙醚、四氢呋喃、甲醇、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺或二甲基亚砷中的一种或其混合物。

[0058] 在另一优选例中,所述的碱为:正丁基锂、叔丁基锂、环己基锂、甲基锂、异丙基锂、双(三甲基硅基)氨基锂、双(三甲基硅基)氨基钠、双(三甲基硅基)氨基钾、乙基氯化镁、乙基溴化镁、苯基氯化镁、苯基溴化镁。

[0059] 本发明的第三方面,提供第一方面所述的配体的应用,用作催化剂或用于合成催化剂。

[0060] 在另一优选例中,所述配体与金属形成的络合物用作催化剂。

[0061] 在另一优选例中,所述催化剂为不对称催化反应的催化剂。

[0062] 应理解,在本发明范围内中,本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合,从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅,在此不再一一累述。

## 附图说明

[0063] 图1为实施例3得到的手性芳香螺缩酮(R,R,R)-5a的X射线晶体衍射图。

[0064] 图2为实施例47得到的(S)-9d的X射线晶体衍射图。

[0065] 具体实施方法

[0066] 本申请的发明人经过广泛而深入的研究,采用简单的反应即制得了手性或消旋的芳香螺缩酮骨架双膦配体,省却了拆分的步骤,且该配体可用作不对称催化反应的催化剂,具有经济实用性和工业应用前景。

[0067] 术语

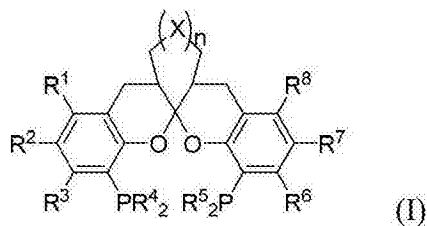
[0068] 术语“烷基”表示饱和的线性或支链烃部分,如-CH<sub>3</sub>或-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>。术语“烷氧基”表示指烷基与氧原子连结后的生成基团,如-OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。术语“环烷基”表示饱和的环状烃基部分,例如环己基。术语“芳基”表示包含一个或多个芳环的烃基部分,包括但不限于苯基、亚苯基、萘基、亚萘基、茚基、蒽基、菲基。

[0069] 除非另外说明,本文所述的烷基、烷氧基、环烷基、和芳基同时包括取代的和未取代的部分。烷基、烷氧基、环烷基、和芳基上可能的取代基包括,但不限于:C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基,C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基,C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基,C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基,C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烯基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基,芳基,羧基,卤素,氨基。

[0070] 配体

[0071] 本发明的配体,具有通式I所示的结构:

[0072]



[0073] 式中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  分别独立选自氢、卤素、取代或未取代的以下基团:  $C_1 \sim C_{10}$  的烷基、 $C_1 \sim C_4$  的烷氧基、 $C_3 \sim C_{30}$  的环烷基或芳基;

[0074]  $R^4$ 、 $R^5$  分别独立选自取代或未取代的以下基团:  $C_3 \sim C_{10}$  的环烷基、 $C_1 \sim C_{10}$  的烷基、2-呋喃基、或苯基;  $X$  选自  $CH_2$ 、 $NH$ 、 $NCH_3$ 、 $O$  或  $S$ ;  $n=0 \sim 4$ ;

[0075] 其中所述取代是被以下取代基取代: 卤素、 $C_1 \sim C_6$  烷基、 $C_1 \sim C_6$  卤代烷基、或  $C_1 \sim C_6$  烷氧基。

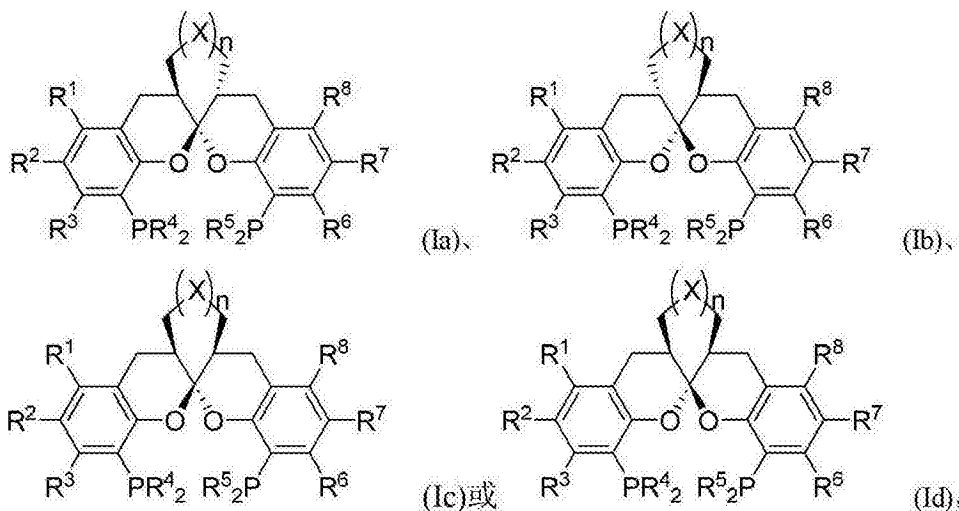
[0076] 在另一优选例中, 所述芳基选自苯基、亚苯基、萘基、亚萘基、苊基、蒽基、菲基。

[0077] 在另一优选例中,  $R^4$  与  $R^5$  为相同的基团。

[0078] 在另一优选例中, 所述取代是被以下取代基单取代、二取代或三取代: 卤素、 $C_1 \sim C_6$  烷基、 $C_1 \sim C_6$  卤代烷基、或  $C_1 \sim C_6$  烷氧基。

[0079] 在另一优选例中, 所述配体为: 式 Ia 化合物、式 Ib 化合物、式 Ic 化合物或式 Id 化合物, 结构如下所示:

[0080]



[0081] 各式中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $X$ 、 $n$  的定义如前所述。

[0082] 在另一优选例中, 所述配体包含式 Ia 化合物和式 Ib 化合物。

[0083] 在另一优选例中, 所述配体包含式 Ic 化合物和式 Id 化合物。

[0084] 在另一优选例中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  分别独立选自氢、 $C_1 \sim C_6$  的烷基、 $C_1 \sim C_4$  的烷氧基、 $C_3 \sim C_{10}$  的环烷基、苯基或卤素;

[0085]  $R^4$ 、 $R^5$  分别独立选自苯基、取代的苯基、 $C_3 \sim C_6$  的环烷基或  $C_2 \sim C_6$  的烷基, 所述取代为被以下取代基单取代、二取代或三取代: 卤素、 $C_1 \sim C_6$  烷基、 $C_1 \sim C_6$  卤代烷基、或  $C_1 \sim C_6$  烷氧基;

[0086]  $X$  选自  $CH_2$ 、 $O$ 、 $NCH_3$ 、或  $S$ 。

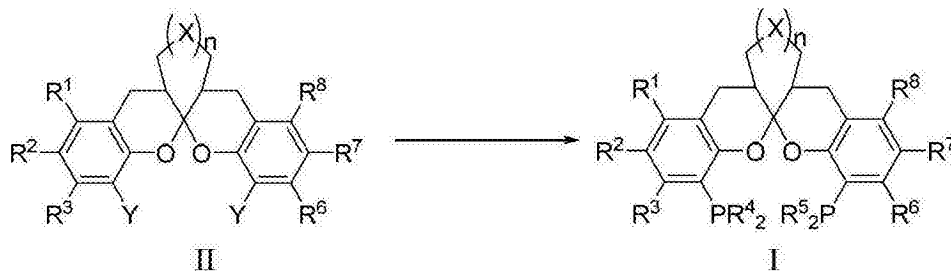
[0087] 在另一优选例中, 所述配体选自: 式 6a~6w 化合物、或式 6a~6w 化合物的对映体、消旋体或非对映异构体中的任一个。其中, 消旋体是指式 6a~6w 化合物中的任一个化合物与

其对映体组成的消旋体。

[0088] 制法

[0089] 本发明的配体的制备方法,包括由式 II 化合物合成所述配体的步骤,

[0090]



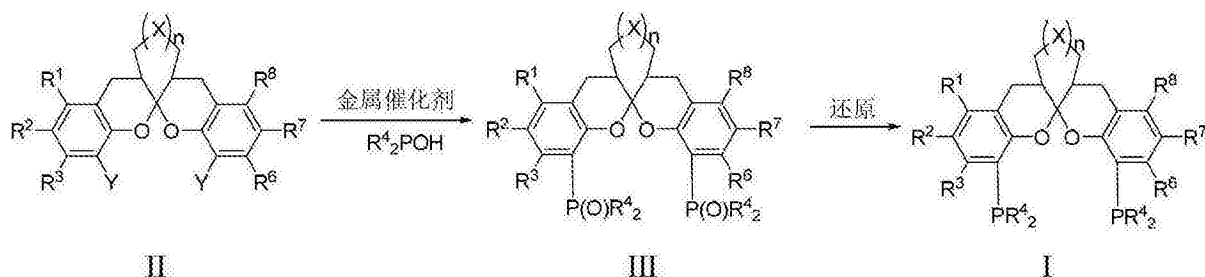
[0091] 各式中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $X$ 、 $n$  的定义如前所述,  $Y$  为 F、Cl、Br、或 I。

[0092] 在另一优选例中,所述  $R^5$  与所述  $R^4$  相同,所述方法包括步骤:

[0093] (a1) 在有机溶剂中,在金属催化剂的作用下,式 II 化合物与  $R^4_2POH$  反应,得到式 III 化合物;

[0094] (b1) 将式 III 化合物还原后得到所述配体;

[0095]



[0096] 各式中,  $Y$  为 Cl、Br、或 I;  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $X$ 、 $n$  的定义如前所述。

[0097] 在另一优选例中,所述的有机溶剂为苯、甲苯、二甲苯、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷、乙醚、四氢呋喃、甲醇、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺或二甲基亚砷中的一种或其混合物。

[0098] 在另一优选例中,所述金属催化剂选自:  $Pd(OAc)_2$ 、 $PdCl_2$ 、 $Pd_2(dba)_3$ 、 $Pd(dba)_2$ 、 $[Pd(C_3H_5)Cl]_2$ 、 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 、 $Pd(CH_3CN)Cl_2$ 、 $dpppNiCl_2$ 、 $Ni(PPh_3)_2Cl_2$ 、 $CuI$  中的至少一种或其组合。

[0099] 在另一优选例中,所述金属催化剂为  $Pd(OAc)_2$  或  $Pd(PPh_3)_4$ 。

[0100] 在另一优选例中,所述步骤 (a1) 中,所述金属催化剂与式 II 化合物的摩尔比例为 0.001 ~ 0.5 : 1,  $R^4_2POH$  与式 II 化合物的摩尔比例为 2 ~ 10 : 1。

[0101] 在另一优选例中,所述步骤 (a1) 中,所述金属催化剂与式 II 化合物的摩尔比例为 0.005 ~ 0.1 : 1, 优选为 0.01 ~ 0.05 : 1。

[0102] 在另一优选例中,所述步骤 (a1) 中,  $R^4_2POH$  与式 II 化合物的摩尔比例为 2 ~ 6 : 1, 优选为 2 ~ 3 : 1。

[0103] 在另一优选例中,所述步骤 (a1) 中,反应温度为  $0^\circ C$  ~  $150^\circ C$ , 优选为  $60^\circ C$  ~  $100^\circ C$ 。反应时间为 1 小时 ~ 48 小时, 优选为 6 ~ 12 小时。

[0104] 在另一优选例中,所述步骤 (b1) 中,所述还原采用的还原剂选自:  $HSiCl_3$ 、

( $\text{Me}_2\text{SiH}$ )<sub>2</sub>O、 $\text{LiAlH}_4$ 、 $(\text{EtO})_3\text{SiH}$  的一种或其组合。

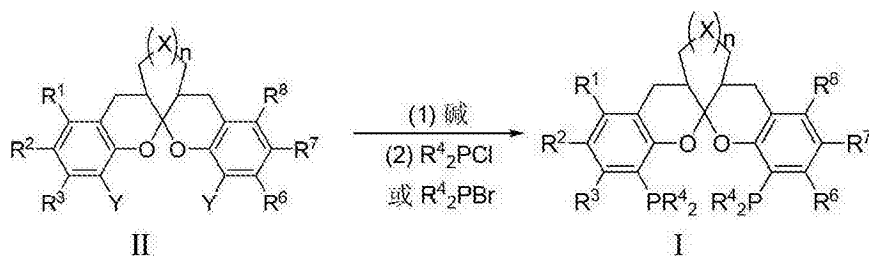
[0105] 在另一优选例中,所述还原剂为  $\text{HSiCl}_3$ 。

[0106] 在另一优选例中,所述步骤 (b1) 中,反应温度为  $0^\circ\text{C} \sim 150^\circ\text{C}$ 。反应时间为 1 小时 ~ 48 小时。

[0107] 在另一优选例中,所述  $\text{R}^5$  与所述  $\text{R}^4$  相同,所述方法包括步骤:

[0108] (a2) 在有机溶剂中,在碱的作用下,将式 II 化合物的 Y 基团脱除后,再与  $\text{R}^4_2\text{PCl}$  或  $\text{R}^4_2\text{PBr}$  反应,得到所述配体;

[0109]



[0110] 各式中, Y 为 Cl、Br、或 I;  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$ 、X、n 的定义如前所述。

[0111] 在另一优选例中,所述的有机溶剂为苯、甲苯、二甲苯、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1, 2-二氯乙烷、乙醚、四氢呋喃、甲醇、乙醇、N, N-二甲基甲酰胺或二甲基亚砷中的一种或其混合物。

[0112] 在另一优选例中,所述的碱为:正丁基锂、叔丁基锂、环己基锂、甲基锂、异丙基锂、双(三甲基硅基)氨基锂、双(三甲基硅基)氨基钠、双(三甲基硅基)氨基钾、乙基氯化镁、乙基溴化镁、苯基氯化镁、苯基溴化镁。

[0113] 在另一优选例中,所述碱为正丁基锂或叔丁基锂。

[0114] 在另一优选例中,所述步骤 (a2) 中,所述碱与式 II 化合物的摩尔比例为 2 : 1 ~ 10 : 1;  $\text{R}^4_2\text{PCl}$  或  $\text{R}^4_2\text{PBr}$  与式 II 化合物的摩尔比例为 2 : 1 ~ 10 : 1。

[0115] 在另一优选例中,所述步骤 (a2) 中,所述碱与式 II 化合物的摩尔比例为 2 : 1 ~ 6 : 1; 较佳地为 2 : 1 ~ 3 : 1。

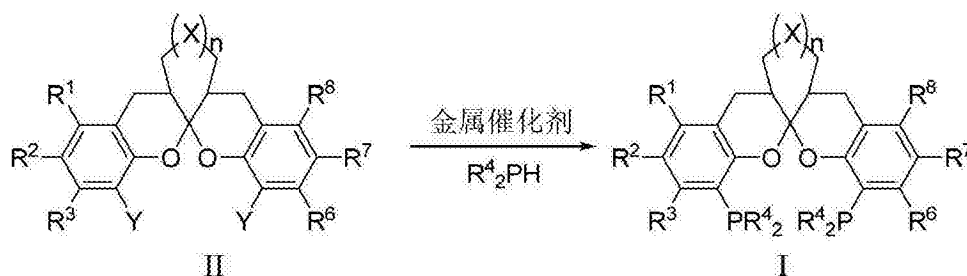
[0116] 在另一优选例中,所述步骤 (a2) 中,  $\text{R}^4_2\text{PCl}$  或  $\text{R}^4_2\text{PBr}$  与式 II 化合物的摩尔比例为 2 : 1 ~ 6 : 1; 较佳地为 2 : 1 ~ 3 : 1。

[0117] 在另一优选例中,所述步骤 (a2) 中,反应温度为  $-78^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$ , 较佳为  $-78^\circ\text{C} \sim 60^\circ\text{C}$ , 更佳为  $-78^\circ\text{C} \sim 25^\circ\text{C}$ , 优选  $-78^\circ\text{C} \sim 0^\circ\text{C}$ ; 反应时间为 0.5 小时 ~ 48 小时, 较佳为 1 小时 ~ 24 小时。

[0118] 在另一优选例中,所述  $\text{R}^5$  与所述  $\text{R}^4$  相同,所述方法包括步骤:

[0119] (a3) 在有机溶剂中,在金属催化剂的作用下,式 II 化合物与  $\text{R}^4_2\text{PH}$  反应,得到所述配体;

[0120]



[0121] 各式中, Y 为 Cl、Br、或 I;  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、X、n 的定义如前所述。

[0122] 在另一优选例中,所述的有机溶剂为苯、甲苯、二甲苯、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷、乙醚、四氢呋喃、甲醇、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺或二甲基亚砷中的一种或其混合物。

[0123] 在另一优选例中,所述金属催化剂选自:  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{PdCl}_2$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ 、 $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})\text{Cl}_2$ 、 $\text{dpppNiCl}_2$ 、 $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{CuI}$  中的至少一种或其组合。

[0124] 在另一优选例中,所述金属催化剂为  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  或  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 。

[0125] 在另一优选例中,所述步骤 (a3) 中金属催化剂与式 II 化合物的摩尔比例为 0.001 ~ 0.5 : 1;  $\text{R}^4_2\text{PH}$  与式 II 化合物的摩尔比例为 2 ~ 10 : 1。

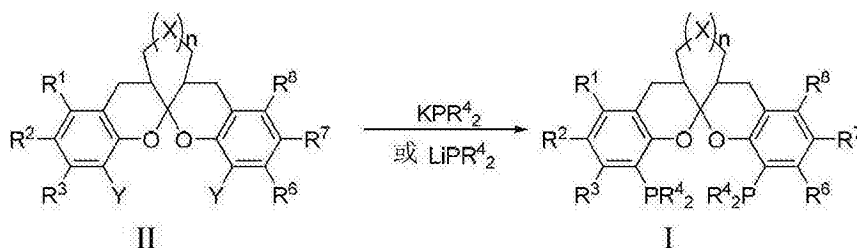
[0126] 在另一优选例中,所述步骤 (a3) 中金属催化剂与式 II 化合物的摩尔比例为 0.005 ~ 0.1 : 1, 较佳为 0.01 ~ 0.05 : 1。

[0127] 在另一优选例中,所述步骤 (a3) 中  $\text{R}^4_2\text{PH}$  与式 II 化合物的摩尔比例为 2 ~ 6 : 1, 较佳为 2~3 : 1。

[0128] 在另一优选例中,所述步骤 (a3) 中,反应温度为  $0^\circ\text{C}$  ~  $150^\circ\text{C}$ , 优选为  $60^\circ\text{C}$  ~  $100^\circ\text{C}$ ; 反应时间为 1 小时 ~ 48 小时, 优选为 6 ~ 12 小时。

[0129] 在另一优选例中,所述  $\text{R}^5$  与所述  $\text{R}^4$  相同,所述方法包括步骤:

[0130]



[0131] 在有机溶剂中,式 II 化合物与  $\text{KPR}^4_2$  或  $\text{LiPR}^4_2$  反应,生成所述配体,其中, Y 为 F;  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、X、n 的定义如前所述。

[0132] 在另一优选例中,所述  $\text{KPR}^4_2$  或  $\text{LiPR}^4_2$  与式 II 化合物的摩尔比例为 2 : 1 ~ 10 : 1。

[0133] 在另一优选例中,所述  $\text{KPR}^4_2$  或  $\text{LiPR}^4_2$  与式 II 化合物的摩尔比例为 2 : 1 ~ 6 : 1, 较佳为 2 : 1 ~ 3 : 1。

[0134] 在另一优选例中,  $\text{KPR}^4_2$  或  $\text{LiPR}^4_2$  由相应的膦氢化合物与碱现场制备。

[0135] 在另一优选例中,反应温度为  $-78^\circ\text{C}$  ~  $150^\circ\text{C}$ , 较佳为  $20^\circ\text{C}$  ~  $80^\circ\text{C}$ , 反应时间为 0.5 小时 ~ 48 小时, 优选为 6 ~ 10 小时。

[0136] 在另一优选例中,所述的有机溶剂为苯、甲苯、二甲苯、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷、乙醚、四氢呋喃、甲醇、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺或二甲基亚砷中的一种或



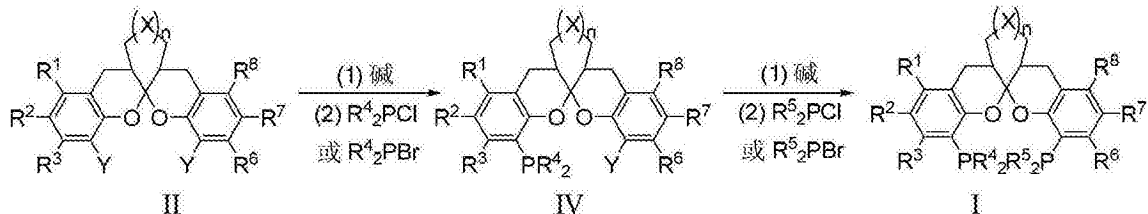
其混合物。

[0137] 在另一优选例中,所述的碱为:正丁基锂、叔丁基锂、环己基锂、甲基锂、异丙基锂、双(三甲基硅基)氨基锂、双(三甲基硅基)氨基钠、双(三甲基硅基)氨基钾、乙基氯化镁、乙基溴化镁、苯基氯化镁、苯基溴化镁。

[0138] 在另一优选例中,所述碱为正丁基锂或叔丁基锂。

[0139] 在另一优选例中,所述方法包括步骤:

[0140]



[0141] (i1) 在有机溶剂中,式 II 化合物与碱作用,再与  $R^4_2PCl$  或  $R^4_2PBr$  反应,生成式 IV 化合物;

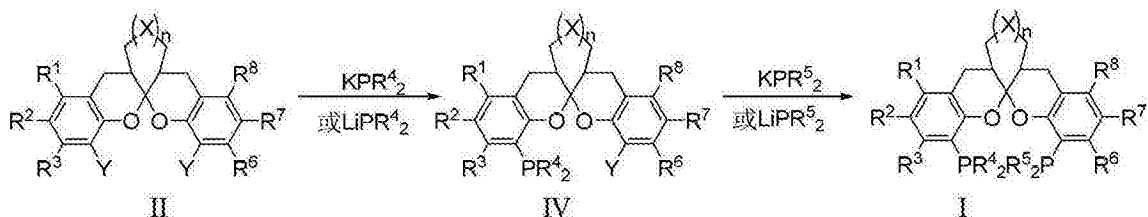
[0142] (ii1) 式 IV 化合物与碱作用,再与  $R^5_2PCl$  或  $R^5_2PBr$  反应,生成所述配体,

[0143] 各式中, Y 为 Cl、Br、或 I;

[0144]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、X、n 的定义如前所述,且  $R^4 \neq R^5$ ;

[0145] 或包括步骤,

[0146]



[0147] (i2) 在有机溶剂中,式 II 化合物与  $KPR^4_2$  或  $LiPR^4_2$  反应,生成式 IV 化合物;

[0148] (ii2) 式 IV 化合物与  $KPR^5_2$  或  $LiPR^5_2$  反应,生成所述配体,

[0149] 其中, Y 为 F;  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、X、n 的定义如前所述,且  $R^4 \neq R^5$ 。

[0150] 在另一优选例中,所述步骤 (i1) 中,所述碱与式 II 化合物的摩尔比例为 1:1 ~ 1.2:1;  $R^4_2PCl$  或  $R^4_2PBr$  与式 II 化合物的摩尔比例为 1:1 ~ 1.2:1; 和 / 或

[0151] 所述步骤 (ii1) 中,所述碱与式 IV 化合物的摩尔比例为 1:1 ~ 1.2:1;  $R^5_2PCl$  或  $R^5_2PBr$  与式 IV 化合物的摩尔比例为 1:1 ~ 1.2:1。

[0152] 在另一优选例中,反应温度为  $-78^\circ\text{C}$  ~  $100^\circ\text{C}$ , 较佳为  $-78^\circ\text{C}$  ~  $60^\circ\text{C}$ , 更佳为  $-78^\circ\text{C}$  ~  $25^\circ\text{C}$ , 优选  $-78^\circ\text{C}$  ~  $0^\circ\text{C}$ ; 反应时间为 0.5 小时 ~ 48 小时, 较佳为 1 小时 ~ 24 小时。

[0153] 在另一优选例中,所述步骤 (i2) 中,  $KPR^4_2$  或  $LiPR^4_2$  与式 II 化合物的摩尔比例为 1:1 ~ 1.2:1; 和 / 或所述步骤 (ii2) 中,  $KPR^5_2$  或  $LiPR^5_2$  与式 IV 化合物的摩尔比例为 1:1 ~ 1.2:1。

[0154] 在另一优选例中,  $KPR^4_2$ 、 $LiPR^4_2$ 、 $KPR^5_2$ 、或  $LiPR^5_2$  由相应的膦氢化合物与碱现场制备。

[0155] 在另一优选例中,步骤 (i2) 和 (ii2) 的反应温度为  $-78^\circ\text{C}$  ~  $150^\circ\text{C}$ , 较佳为  $20^\circ\text{C}$  ~

80°C, 反应时间为 0.5 小时~48 小时, 优选为 6~10 小时。

[0156] 在另一优选例中, 所述的有机溶剂为苯、甲苯、二甲苯、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1, 2-二氯乙烷、乙醚、四氢呋喃、甲醇、乙醇、N, N-二甲基甲酰胺或二甲基亚砷中的一种或其混合物。

[0157] 在另一优选例中, 所述的碱为: 正丁基锂、叔丁基锂、环己基锂、甲基锂、异丙基锂、双(三甲基硅基)氨基锂、双(三甲基硅基)氨基钠、双(三甲基硅基)氨基钾、乙基氯化镁、乙基溴化镁、苯基氯化镁、苯基溴化镁。

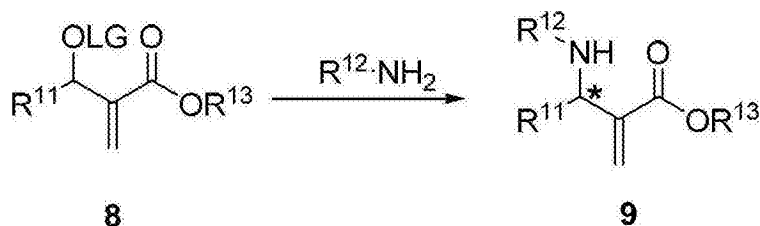
[0158] 在另一优选例中, 所述碱为正丁基锂或叔丁基锂。

[0159] 用法

[0160] 本发明的配体化合物可作为不对称催化反应的催化剂。在螺缩酮骨架的背后包含环系, 通过环系的改变可对骨架进行有效的调节, 从而调节配体在不同的不对称催化反应中的手性控制能力。

[0161] 在一优选例中, 本发明的配体与过渡金属络合后可作为催化剂, 用于 Morita-Baylis-Hillman 加合物式 8 化合物的不对称烯丙基胺化反应中, 用于制备一类具有广泛用途的手性的  $\alpha$  亚甲基  $\beta$  氨基的羧酸衍生物式 9 化合物。反应式如下:

[0162]



[0163] 通式中,  $\text{R}^{11}$ 、 $\text{R}^{12}$  分别独立选自苯基、取代的苯基(如被卤素、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 卤代烷基、或  $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷氧基取代)、2-呋喃基、 $\text{C}_3\sim\text{C}_{10}$ 的环烷基或  $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ 的烷基;  $\text{R}^{13}$ 选自甲基、乙基、异丙基、正丁基、叔丁基、苄基或金刚烷基; LG 选自乙酰基(Ac)、叔丁氧基羰基(Boc)、甲氧基羰基( $-\text{CO}_2\text{Me}$ )、二(乙氧基)膦氧基( $\text{POEt}_2$ )。

[0164] 本发明的有益之处

[0165] (1) 本发明提供了一种新型的具有光学活性的芳香螺缩酮骨架双膦配体, 能够用作不对称催化反应的催化剂。

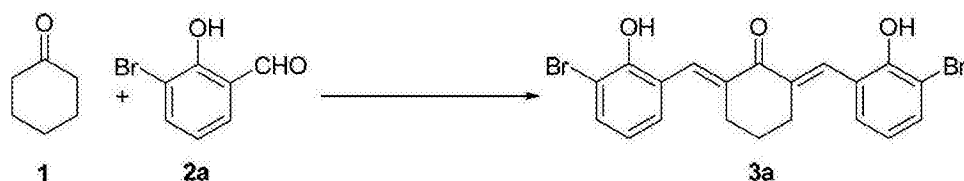
[0166] (2) 本发明提供了一种简单可行的制备消旋或具有光学活性的芳香螺缩酮骨架双膦配体的方法, 可方便地由消旋或光学纯的芳香螺缩酮化合物经过简单的反应制备, 避免了通过拆分的方法获得手性配体。

[0167] 下面结合具体实施例, 进一步阐述本发明。应理解, 这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法, 通常按照常规条件或按照制造厂商所建议的条件。

[0168] 实施例 1

[0169] 式 3a 化合物的制备, 反应路线如下所示。

[0170]



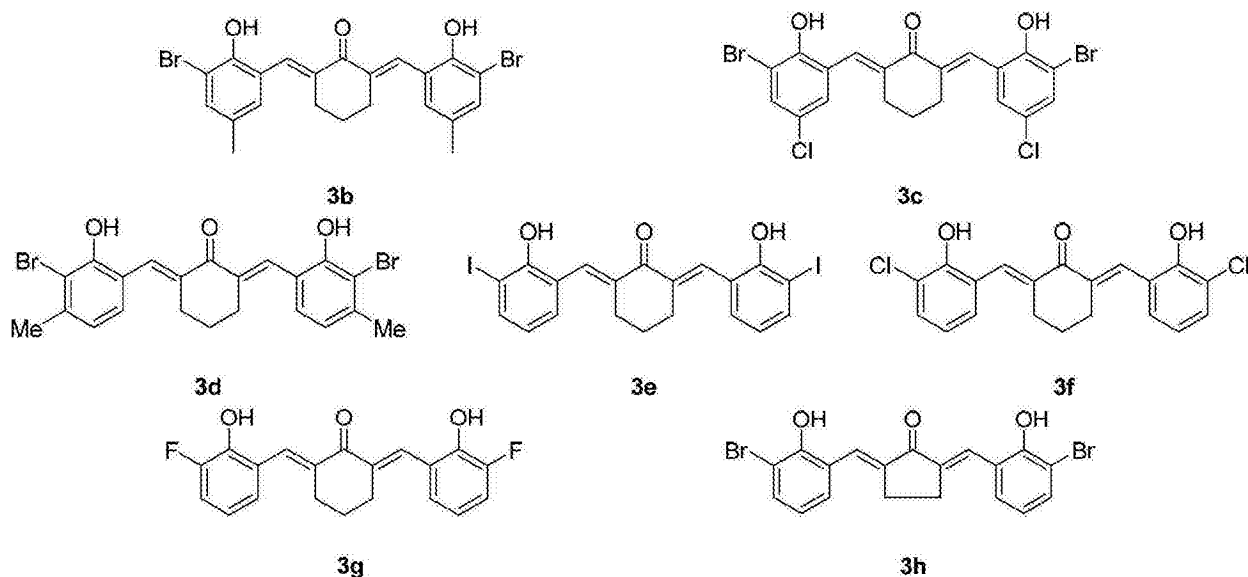
[0171] 向 50mL 单口瓶中加入 3-溴水杨醛 2a (10.25g, 51.0mmol), 环己酮 1 (2.5mL, 25.0mmol), 乙醇 (20.0mL), 氢氧化钠水溶液 (20wt%, 15mL), 室温搅拌 24 小时; 向反应体系中加入 100mL 蒸馏水, 用浓度为 6mol/L 的盐酸水溶液中和至 pH=5, 过滤, 固体用蒸馏水洗涤后干燥; 用丙酮-石油醚重结晶, 得 4.6g 黄色固体式 3a 化合物, 产率 60%。

[0172] 3a, mp174-175 °C; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.62 (s, br, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.54 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.29 (d, J=7.6Hz, 2H), 6.86 (t, J=8.0Hz, 2H), 2.76 (t, J=5.6Hz, 4H), 1.68-1.62 (m, 2H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 188.9, 152.5, 137.1, 133.3, 131.5, 129.5, 125.8, 120.9, 111.8, 28.0, 22.8ppm.

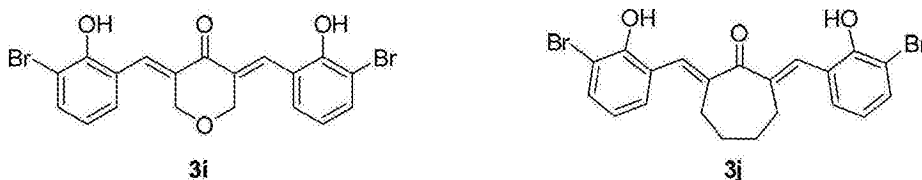
[0173] 实施例 2

[0174] 参考实施例 1 的制备方法, 分别制备了式 3b-3j 化合物

[0175]



[0176]



[0177] 3b, mp194-195 °C. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.32 (s, br, 2H), 7.72 (s, 2H), 7.35 (s, 2H), 7.07 (s, 2H), 2.75 (t, J=5.2Hz, 4H), 2.22 (s, 6H), 1.66-1.63 (m, 2H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 188.8, 150.2, 136.9, 133.4, 131.6, 129.9, 129.7, 125.5, 111.7, 28.0, 22.8, 19.7ppm.

[0178] 3c, mp123-125 °C; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.94 (s, br, 2H), 7.65-7.63 (m, 4H), 7.28 (d, J=2.4Hz, 2H), 2.73 (t, J=4.8Hz, 4H), 1.67-1.64 (m, 2H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 188.5, 151.7, 138.0, 132.1, 130.5, 128.6, 126.8, 123.6, 112.5, 27

. 8, 22. 5ppm.

[0179] 3d, mp110–111 °C ;  $^1\text{H}$  NMR(300MHz, acetone- $\text{d}_6$ )  $\delta$  9. 05 (s, 2H), 7. 84 (s, 2H), 7. 45 (d, J=2. 4Hz, 2H), 7. 34 (dd, J=9. 0Hz, 2. 4Hz, 2H), 2. 88 (t, J=5. 1Hz, 4H), 3. 36 (s, 6H), 1. 82–1. 74 (m, 2H) ppm ;  $^{13}\text{C}$  NMR(75MHz, acetone- $\text{d}_6$ )  $\delta$  189. 2, 156. 5, 138. 0, 133. 3, 133. 1, 131. 1, 126. 2, 118. 4, 111. 5, 29. 1, 23. 9, 20. 1ppm.

[0180] 3e, mp197–198 °C ;  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  9. 05 (s, br, 2H), 7. 79 (s, 2H), 7. 62 (d, J=1. 2Hz, 2H), 7. 45 (d, J=1. 2Hz, 2H), 6. 76 (t, J=8. 2Hz, 2H), 2. 86–2. 75 (m, 4H), 1. 70–1. 62 (m, 2H) ppm ;  $^{13}\text{C}$ NMR(100MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  188. 4, 152. 1, 138. 0, 134. 6, 131. 4, 130. 3, 127. 3, 112. 9, 110. 8, 27. 7, 22. 5ppm.

[0181] 3f, mp196–198 °C ;  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  10. 05 (s, 2H), 7. 66 (s, 2H), 7. 52 (d, J=2. 4Hz, 2H), 7. 26 (d, J=2. 4Hz, 2H), 6. 90 (d, J=7. 6Hz, 2H), 2. 75 (t, J=5. 2Hz, 4H), 1. 68–1. 66 (m, 2H) ppm ;  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  188. 5, 150. 8, 137. 9, 130. 2, 129. 1, 128. 1, 126. 7, 123. 0, 122. 4, 27. 8, 22. 4ppm.

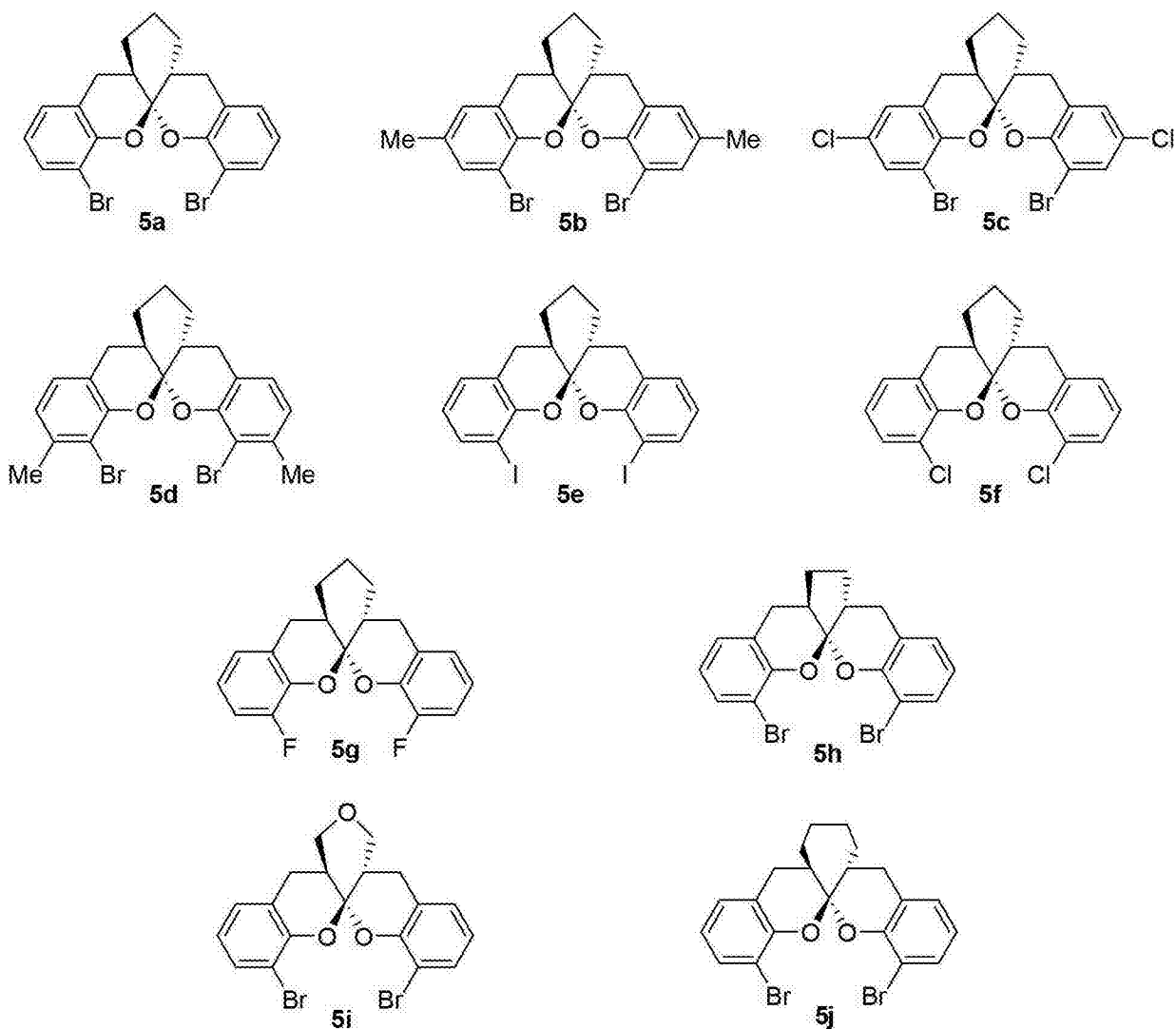
[0182] 3g, mp171–172 °C ;  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  9. 87 (s, br, 2H), 7. 81 (s, 2H), 7. 62 (d, J=8. 2Hz, 2H), 7. 36 (d, J=7. 2Hz, 2H), 6. 71 (t, J=8. 0Hz, 2H), 2. 71 (t, J=5. 6Hz, 4H), 1. 66–1. 60 (m, 2H) ppm. 3h, mp184–185 °C ;  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  9. 91 (s, 2H), 7. 72 (s, 2H), 7. 53 (d, J=4. 4Hz, 2H), 7. 34 (d, J=4. 4Hz, 2H), 6. 88 (t, J=7. 6Hz, 2H), 2. 69 (t, J=5. 2Hz, 4H), 1. 71–1. 61 (m, 2H) ppm ;  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  189. 5, 151. 4, 136. 1, 131. 1, 129. 7, 128. 6, 126. 1, 123. 6, 122. 8, 26. 5ppm.

[0183] 3i, mp171–173 °C ;  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  10. 03 (s, 2H), 7. 81 (s, 2H), 7. 63 (d, J=4. 4Hz, 2H), 7. 45 (d, J=4. 6Hz, 2H), 6. 90 (t, J=7. 8Hz, 2H), 4. 82 (s, 4H) ppm ;  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  184. 1, 156. 8, 133. 1, 131. 8, 130. 8, 129. 5, 121. 0, 119. 6, 115. 4, 67. 6ppm.

[0184] 3j, mp145–146 °C ;  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, acetone- $\text{d}_6$ )  $\delta$  8. 99 (s, 2H), 7. 63 (s, 2H), 7. 41 (d, J=7. 8Hz, 2H), 7. 21–7. 17 (m, 2H), 6. 90 (t, J=7. 2Hz, 2H), 2. 77–2. 67 (m, 4H), 1. 98–1. 84 (m, 4H) ppm ;  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, acetone- $\text{d}_6$ )  $\delta$  198. 1, 155. 1, 142. 5, 131. 8, 129. 7, 129. 3, 122. 5, 118. 6, 114. 9, 28. 9, 26. 5ppm.

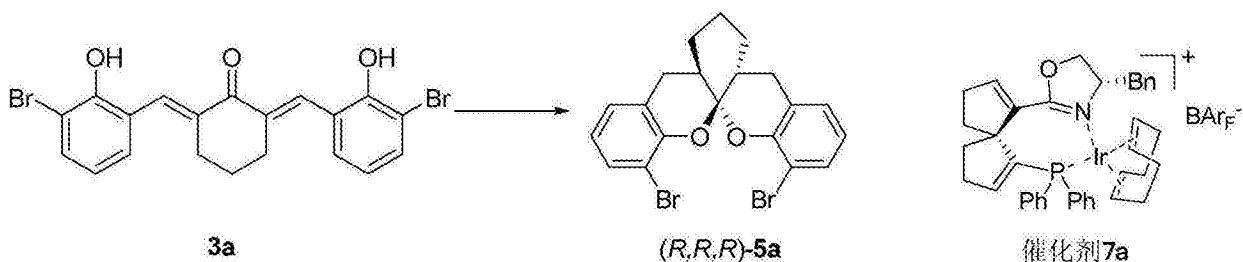
[0185] 下面通过实施例 3–13 具体描述以下化合物的制备方法。

[0186]



[0187] 实施例 3

[0188]



[0189] 以实施例 1 制备的化合物 3a 为氢化底物,以化合物 7a 为催化剂(催化剂 7a),制备手性芳香螺缩酮化合物 (R, R, R)-5a。反应如下:3a (46.4mg, 0.1mmol), 催化剂 7a (1.6mg, 0.001mmol), 2mL 无水二氯甲烷加入到氢化瓶中,在手套箱中转移到高压反应釜。置换氢气三次后,充入氢气至 50 大气压,室温反应 24 小时。放空氢气后,打开反应釜,减压除去溶剂,由核磁粗谱确定产物的顺反比,残余物经柱层析分离。得到 (R, R, R)-5a 的产率为 93%, ee 值为 >99%。

[0190] 图 1 为本实施例所得到的化合物的 X 射线晶体衍射图,由图 1 可确认所得到的化合物反式-5a 的绝对构型为 (R, R, R),以下各实施例中制备的手性芳香螺缩酮化合物 5b-5j 的绝对构型通过与 (R, R, R)-5a 的 Cotton 效应的比对确定。

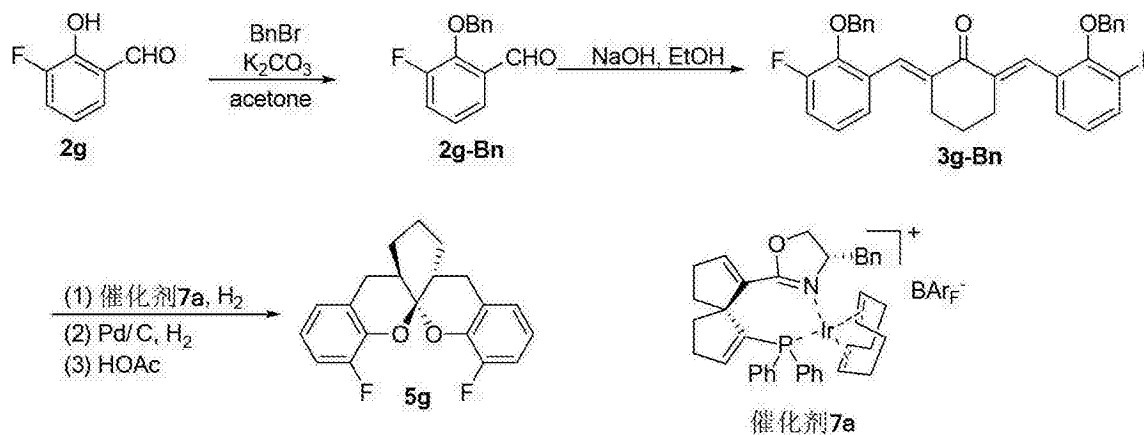
[0191] (R, R, R)-5a, 白色固体, mp97-98°C;  $[\alpha]_D^{20} = -85.2$  (c0.80, CHCl<sub>3</sub>), >99% ee [由高效液相色谱测定手性AD-H柱; 正己烷/异丁醇=99:1, 0.5mL/min, 230nm;  $t_R$ (major)=11.74min;  $t_R$ (minor)=13.10min]. <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36(dd, J=8.1, 0.9Hz, 2H), 7.03(dd, J=7.5, 0.6Hz, 2H), 6.77(t, J=7.5Hz, 2H), 3.05(dd, J=16.8, 6.3Hz, 2H), 2.70(dd, J=16.8Hz, 7.2Hz, 2H), 2.40-2.36(m, 2H), 1.85-1.80(m, 2H), 1.62-1.50(m, 4H) ppm; <sup>13</sup>C NMR(75MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 148.5, 131.0, 128.3, 122.6, 121.7, 110.8, 101.9, 33.3, 27.8, 27.3, 19.1 ppm; IR(neat) ν 3058, 2924, 2853, 1566, 1447, 1358, 1329, 1223, 1178, 1149, 1117, 960, 879, 774, 717, 647, 624 cm<sup>-1</sup>; HRMS-EI (m/z) M<sup>+</sup> calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> 447.9674 found 447.9678.

[0192] 催化剂 7a 参照文献 Angew. Chem. Int. Ed. 2009, 48, 5345 的方法制备。

[0193] 实施例 4

[0194] 本实施例以 3g-Bn 出发制备手性芳香螺缩酮化合物 (R, R, R)-5g, 其反应路线如下所示:

[0195]



[0196] 第一步:从化合物 2g 制备化合物 2g-Bn

[0197] 500mL 单口瓶中加入 3-氟水杨醛 2g (13.3g, 0.095mol), 溶剂丙酮(200mL), 碳酸钾(20g, 0.144mol), 溴化苄(13mL, 0.11mol), 室温下搅拌 6 小时;过滤浓缩后柱层析纯化, 得无色液体 19.1g, 产率 87%。

[0198] 2g-Bn, 无色液体, <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.2, 7.55-7.52(m, 1H), 7.36-7.27(m, 6H), 7.06-7.03(m, 1H), 5.22(s, 2H) ppm.

[0199] 第二步:从化合物 2g-Bn 制备化合物 3g-Bn

[0200] 250mL 单口瓶中加入 2g-Bn (4.14g, 0.018mol), 环己酮(0.93mL, 0.009mol), 乙醇(10mL), 20%NaOH 水溶液(5mL), 室温下搅拌 12 小时后, 加入 100mL 水, 过滤得黄色固体, 干燥后在石油醚、乙酸乙酯的混合溶液中重结晶, 得黄色晶状固体 3.8g, 产率 80.8%。

[0201] 3g-Bn, 黄色固体, <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.87, 7.42-7.39(m, 4H), 7.33-7.27(m, 6H), 7.10-6.98(m, 6H), 5.08(s, 4H), 2.68-2.64(m, 4H), 1.64-1.58(m, 2H) ppm; <sup>19</sup>F NMR(368MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -129.1 ppm.

[0202] 第三步:从化合物 3g-Bn 制备化合物 (R, R, R)-5g

[0203] 以化合物 3g-Bn 为氢化底物, 以化合物 7a 为催化剂, 制备化合物 (R, R, R)-5g。反应如下: 3g-Bn (52mg, 0.1mmol), 催化剂 7a (1.6mg, 0.001mmol), 2mL 无水二氯甲烷加入到氢化瓶中, 在手套箱中转移到高压反应釜。置换氢气三次后, 充入氢气至 50 大气压, 室温反

应 24 小时。放空氢气后,打开反应釜,减压除去溶剂,短硅胶柱过滤除去催化剂后,将所得粘稠液体直接加入一氢化瓶中,加入 10mg 钨碳,4 毫升甲醇,将氢化瓶置于反应釜中,充入 5atm 氢气,反应 10 小时后,放空氢气,直接向氢化瓶中加入 0.5mL 冰醋酸,室温搅拌 2 小时后,过滤浓缩,残余物经柱层析分离。得到 (R, R, R)-5g 的产率为 90%, ee 值 >99%。

[0204] (R, R, R)-5g, 白色固体, mp160-161°C,  $[\alpha]_D^{20} = -33.1$  (c1.00, CHCl<sub>3</sub>), >99% ee [由高效液相色谱测定手性 AD-H 柱; 正己烷 / 异丁醇 =90:10, 1.0mL/min, 230nm;  $t_R$ (minor)=4.99min;  $t_R$ (major)=7.57min]. <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.21-7.19(m, 4H), 6.71(d, J=9.0Hz, 2H), 2.90(dd, J=16.5, 6.0Hz, 2H), 2.65(dd, J=17.1, 7.5Hz, 2H), 2.29-2.26(m, 2H), 1.83-1.77(m, 2H), 1.61-1.47(m, 4H) ppm; <sup>19</sup>F NMR(282MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 121.8ppm.

#### [0205] 实施例 5

[0206] 以实施例 2 制备的化合物 3b 为氢化底物,以化合物 7a 为催化剂,制备手性芳香螺缩酮化合物 (R, R, R)-5b。反应如下:3b(49.2mg, 0.1mmol), 催化剂 7a(4.8mg, 0.003mmol), 2mL 无水二氯甲烷加入到氢化瓶中,在手套箱中转移到高压反应釜。置换氢气三次后,充入氢气至 50 大气压,室温反应 24 小时。放空氢气后,打开反应釜,减压除去溶剂,由核磁粗谱确定产物的顺反比,残余物经柱层析分离。得到 (R, R, R)-5b 的产率为 85%, ee 值为 >99%。

[0207] (R, R, R)-5b, 白色固体, mp237-238°C,  $[\alpha]_D^{20} = -98.8$  (c1.26, CHCl<sub>3</sub>), >99% ee [由高效液相色谱测定手性 AD-H 柱; 正己烷 / 异丁醇 =99:1, 1.0mL/min, 230nm;  $t_R$ (major)=4.95min;  $t_R$ (minor)=7.17min]. <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.17(s, 2H), 6.82(s, 2H), 2.99(dd, J=16.4, 6.0Hz, 2H), 2.63(dd, J=16.4, 7.2Hz, 2H), 2.35-2.32(m, 2H), 2.24(s, 6H), 1.83-1.79(m, 2H), 1.59-1.46(m, 4H) ppm; <sup>13</sup>C NMR(75MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 146.2, 131.3, 131.2, 128.8, 122.1, 110.3, 101.8, 33.2, 27.7, 27.2, 20.2, 19.0ppm.

#### [0208] 实施例 6

[0209] 以实施例 2 制备的化合物 3c 为氢化底物,以化合物 7a 为催化剂,制备手性芳香螺缩酮化合物 (R, R, R)-5c。反应如下:3c(53.3mg, 0.1mmol), 催化剂 7a(4.8mg, 0.003mmol), 2mL 无水二氯甲烷加入到氢化瓶中,在手套箱中转移到高压反应釜。置换氢气三次后,充入氢气至 50 大气压,室温反应 24 小时。放空氢气后,打开反应釜,减压除去溶剂,由核磁粗谱确定产物的顺反比,残余物经柱层析分离。得到 (R, R, R)-5c 的产率为 86%, ee 值 >99%。

[0210] (R, R, R)-5c, 白色固体, mp200-202°C;  $[\alpha]_D^{20} = -75.8$  (c0.90, CHCl<sub>3</sub>), >99% ee [由高效液相色谱测定手性 AD-H 柱; 正己烷 / 异丁醇 =98:2, 1.0mL/min, 230nm;  $t_R$ (major)=5.37min;  $t_R$ (minor)=5.97min]. <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36(d, J=2.8Hz, 2H), 7.03(d, J=2.4Hz, 2H), 3.00(dd, J=16.8Hz, 6.0Hz, 2H), 2.67(dd, J=16.8Hz, 7.2Hz, 2H), 2.36-2.32(m, 2H), 1.85-1.80(m, 2H), 1.61-1.47(m, 4H) ppm; <sup>13</sup>C NMR(100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 147.2, 130.5, 128.0, 126.0, 123.6, 111.2, 102.2, 33.1, 27.6, 27.2, 18.9ppm.

#### [0211] 实施例 7

[0212] 以实施例 2 制备的化合物 3d 为氢化底物,以化合物 7a 为催化剂,制备手性芳香螺缩酮化合物 (R, R, R)-5d。反应如下:3d(49.2mg, 0.1mmol), 催化剂 7a(3.2mg, 0.002mmol), 2mL 无水二氯甲烷加入到氢化瓶中,在手套箱中转移到高压反应釜。置换氢气三次后,充入氢气至 50 大气压,室温反应 24 小时。放空氢气后,打开反应釜,减压除去溶剂,由核磁粗谱确定产物的顺反比,残余物经柱层析分离。得到 (R, R, R)-5d 的产率为 88%, ee 值 >99%。

[0213] (R, R, R)-5d, 白色固体, mp160-161°C;  $[\alpha]_D^{20} = -33.1$  (c1.00, CHCl<sub>3</sub>), >99% ee [由高效液相色谱测定手性 AD-H 柱; 正己烷 / 异丁醇 =90:10, 1.0mL/min, 230nm;  $t_R$ (minor)=4.9min;  $t_R$ (major)=7.57min]. <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.20-7.18(m, 2H), 6.82-6.78(m, 2H), 2.90(dd, J=16.5, 6.0Hz, 2H), 2.65(dd, J=17.1, 7.5Hz, 2H), 2.32(s, 6H), 2.29-2.26(m, 2H), 1.83-1.77(m, 2H), 1.61-1.47(m, 4H) ppm; <sup>13</sup>C NMR(75MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 150.9, 131.8, 130.2, 123.0, 118.5, 113.0, 100.8, 33.1, 27.9, 26.8, 20.1, 19.1ppm.

#### [0214] 实施例 8

[0215] 以实施例 2 制备的化合物 3e 为氢化底物, 以化合物 7a 为催化剂, 制备手性芳香螺缩酮化合物 (R, R, R)-5e。反应如下: 3e(55.8mg, 0.1mmol), 催化剂 7a(8.0mg, 0.005mmol), 2mL 无水二氯甲烷加入到氢化瓶中, 在手套箱中转移到高压反应釜。置换氢气三次后, 充入氢气至 50 大气压, 室温反应 24 小时。放空氢气后, 打开反应釜, 减压除去溶剂, 由核磁粗谱确定产物的顺反比, 残余物经柱层析分离。得到 (R, R, R)-5e 的产率为 92%, ee 值为 >99%。

[0216] (R, R, R)-5e, 白色固体, mp226-228°C;  $[\alpha]_D^{20} = -69.9$  (c1.20, CHCl<sub>3</sub>), >99% ee [由高效液相色谱测定手性 OD-H 柱; 正己烷 / 异丁醇 =99:1, 1.0mL/min, 230nm;  $t_R$ (minor)=7.67min;  $t_R$ (major)=9.39min]. <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.50(d, J=7.6Hz, 2H), 7.17(d, J=6.8Hz, 2H), 6.78(m, 2H), 3.00(dd, J=17.2, 6.0Hz, 2H), 2.67(dd, J=16.8Hz, 7.2Hz, 2H), 2.37-2.33(m, 2H), 1.84-1.78(m, 2H), 1.62-1.47(m, 4H) ppm; <sup>13</sup>C NMR(100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 147.7, 133.2, 130.9, 124.1, 113.0, 111.7, 102.2, 33.1, 27.6, 27.1, 18.9ppm.

#### [0217] 实施例 9

[0218] 以实施例 2 制备的化合物 3f 为氢化底物, 以化合物 7a 为催化剂, 制备手性芳香螺缩酮化合物 (R, R, R)-5f。反应如下: 3f(37.5mg, 0.1mmol), 催化剂 7a(1.6mg, 0.001mmol), 2mL 无水二氯甲烷加入到氢化瓶中, 在手套箱中转移到高压反应釜。置换氢气三次后, 充入氢气至 50 大气压, 室温反应 24 小时。放空氢气后, 打开反应釜, 减压除去溶剂, 由核磁粗谱确定产物的顺反比, 残余物经柱层析分离。得到反式 5f 的产率为 95%, ee 值 >99%。

[0219] (R, R, R)-5f, 白色固体, mp192-193°C;  $[\alpha]_D^{20} = -95.8$  (c1.10, CHCl<sub>3</sub>), >99% ee [由高效液相色谱测定手性 AD-H 柱; 正己烷 / 异丁醇 =99:1, 1.0mL/min, 230nm;  $t_R$ (major)=5.69min;  $t_R$ (minor)=6.82min]. <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.20(d, J=7.8Hz, 2H), 6.98(d, J=8.2Hz, 2H), 6.82(m, 2H), 2.98(dd, J=17.2, 6.4Hz, 2H), 2.67(dd, J=17.2, 7.6Hz, 2H), 2.39-2.32(m, 2H), 1.85-1.79(m, 2H), 1.63-1.48(m, 4H) ppm; <sup>13</sup>C NMR(75MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 146.3, 127.7, 127.3, 125.5, 123.6, 122.4, 101.9, 33.0, 27.7, 27.0, 18.9ppm.

#### [0220] 实施例 10

[0221] 以实施例 2 制备的化合物 3g 为氢化底物, 以化合物 7a 为催化剂, 制备手性芳香螺缩酮化合物 (R, R, R)-5g。反应如下: 3g(34.2mg, 0.1mmol), 催化剂 7a(4.8mg, 0.003mmol), 2mL 无水二氯甲烷加入到氢化瓶中, 在手套箱中转移到高压反应釜。置换氢气三次后, 充入氢气至 50 大气压, 室温反应 24 小时。放空氢气后, 打开反应釜, 减压除去溶剂, 由核磁粗谱确定产物的顺反比, 残余物经柱层析分离。得到 (R, R, R)-5g 的产率为 85%, ee 值为 >99%。

[0222] (R, R, R)-5g, 白色固体, mp160-161°C,  $[\alpha]_D^{20} = -33.1$  (c1.00, CHCl<sub>3</sub>), >99% ee [由高效液相色谱测定手性 AD-H 柱; 正己烷 / 异丁醇 =90:10, 1.0mL/min, 230nm;  $t_R$ (minor)=4.9min;  $t_R$ (major)=7.57min]. <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.21-7.19(m, 4H), 6.71(d, J=9.0Hz, 2



H), 2.90 (dd, J=16.5, 6.0Hz, 2H), 2.65 (dd, J=17.1, 7.5Hz, 2H), 2.29-2.26 (m, 2H), 1.83-1.77 (m, 2H), 1.61-1.47 (m, 4H) ppm;  $^{19}\text{F}$  NMR (282MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  121.8 ppm.

#### [0223] 实施例 11

[0224] 以实施例 2 制备的化合物 3h 为氢化底物, 以化合物 7a 作为催化剂, 制备光学活性的手性芳香螺缩酮化合物 (R, R, R)-5h。反应如下: 3h (45.0mg, 0.1mmol), 催化剂 7a (4.8mg, 0.003mmol), 2mL 无水二氯甲烷加入到氢化瓶中, 在手套箱中转移到高压反应釜。置换氢气三次后, 充入氢气至 50 大气压, 室温反应 24 小时。放空氢气后, 打开反应釜, 减压除去溶剂, 残余物经柱层析分离。得到 (R, R, R)-5h, 产率 60%。ee 值 95%。经过一步重结晶后, 可达 >99% ee。

[0225] (R, R, R)-5h, 白色固体, mp 111-112°C;  $[\alpha]_D^{20} = +98.4$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ), >99% ee [由高效液相色谱测定, 手性 AD-H 柱; 正己烷 / 异丁醇 = 95:5, 1.0mL/min, 254nm;  $t_R$ (major) = 11.08min;  $t_R$ (minor) = 12.12min]。  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.12-7.08 (m, 4H), 6.96-6.88 (m, 2H), 2.79 (dd, J=14.2, 4.6Hz, 2H), 2.32-2.29 (m, 2H), 1.21-1.95 (m, 2H), 1.78-1.71 (m, 2H), 1.56-1.47 (m, 2H) ppm.

#### [0226] 实施例 12

[0227] 以实施例 2 制备的化合物 3i 为氢化底物, 以化合物 7a 作为催化剂, 制备光学活性的手性芳香螺缩酮化合物 (S, SR)-5i。反应如下: 3i (46.6mg, 0.1mmol), 催化剂 7a (4.8mg, 0.003mmol), 2mL 无水二氯甲烷加入到氢化瓶中, 在手套箱中转移到高压反应釜。置换氢气三次后, 充入氢气至 50 大气压, 室温反应 24 小时。放空氢气后, 打开反应釜, 减压除去溶剂, 由核磁粗谱确定产物的顺反比, 残余物经柱层析分离。得到 (S, S, R)-5i, 产率 70%, ee 值为 96%。经过一步重结晶后 >99% ee。

[0228] (S, S, R)-5i, 白色固体, mp 147-149°C;  $[\alpha]_D^{20} = -23.9$  (c 0.90,  $\text{CHCl}_3$ ), >99% ee [由高效液相色谱测定, 手性 AD-H 柱; 正己烷 / 异丁醇 = 98:2, 1.0mL/min, 254nm;  $t_R$ (major) = 16.31min;  $t_R$ (minor) = 18.01min]。  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.14-7.09 (m, 2H), 6.97-6.87 (m, 4H), 3.99 (dd, J=16.2, 4.8Hz, 2H), 3.61 (dd, J=15.6, 5.9Hz, 2H), 3.05 (dd, J=16.8, 6.4Hz, 2H), 2.83-2.79 (m, 2H), 2.41-2.37 (m, 2H) ppm.

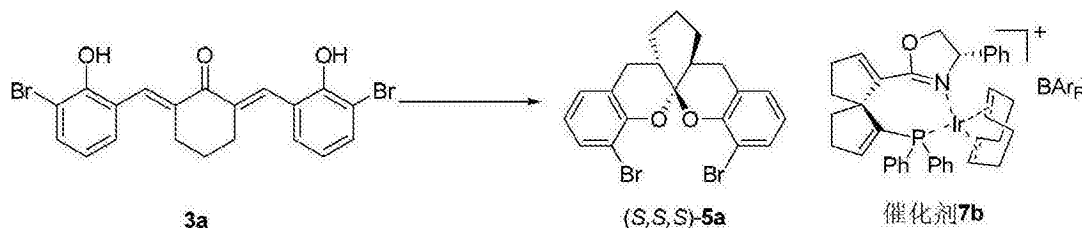
#### [0229] 实施例 13

[0230] 以实施例 2 制备的化合物 3j 为氢化底物, 以化合物 7a 作为催化剂, 制备光学活性的手性芳香螺缩酮化合物 (R, R, R)-5j。反应如下: 3j (47.8mg, 0.1mmol), 催化剂 7a (4.8mg, 0.003mmol), 2mL 无水二氯甲烷加入到氢化瓶中, 在手套箱中转移到高压反应釜。置换氢气三次后, 充入氢气至 50 大气压, 室温反应 24 小时。放空氢气后, 打开反应釜, 减压除去溶剂, 由核磁粗谱确定产物的顺反比, 残余物经柱层析分离。得到 (R, R, R)-5j, 产率 60%, ee 值 >99%。

[0231] (R, R, R)-5j, 白色固体, mp 124-125°C;  $[\alpha]_D^{20} = -45.1$  (c 1.10,  $\text{CHCl}_3$ ), >99% ee [由高效液相色谱测定手性 AD-H 柱; 正己烷 / 异丁醇 = 95:5, 1.0mL/min, 230nm;  $t_R$ (minor) = 4.86min;  $t_R$ (major) = 7.09min]。  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.09 (d, J=12.8Hz, 2H), 6.99 (t, J=7.2Hz, 2H), 6.89-6.83 (m, 2H), 2.68 (dd, J=16.8, 4.8Hz, 2H), 2.31-2.23 (m, 2H), 1.99-1.98 (m, 2H), 1.79-1.71 (m, 4H), 1.62-1.47 (m, 4H) ppm.

#### [0232] 实施例 14

[0233]

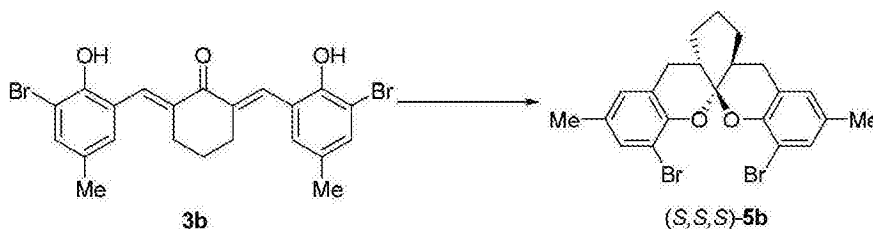


[0234] 以实施例 1 制备的化合物 3a 为氢化底物,以化合物 7b 为催化剂,制备手性芳香螺缩酮化合物 (S, S, S)-5a。反应如下: 3a(46.4mg, 0.1mmol), 催化剂 7b(1.6mg, 0.001mmol), 2mL 无水二氯甲烷加入到氢化瓶中,在手套箱中转移到高压反应釜。置换氢气三次后,充入氢气至 50 大气压,室温反应 24 小时。放空氢气后,打开反应釜,减压除去溶剂,由核磁粗谱确定产物的顺反比,残余物经柱层析分离。得到 (S, S, S)-5a 的产率为 91%, ee 值为 >99%。

[0235] 催化剂 7b 参照文献 *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, 48, 5345 的方法制备。

[0236] 实施例 15

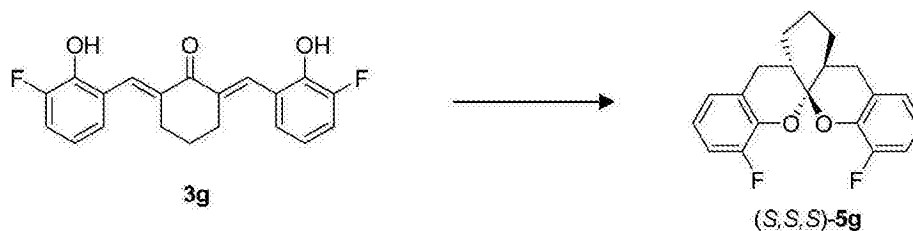
[0237]



[0238] 以实施例 2 制备的化合物 3b 为氢化底物,以化合物 7b 为催化剂,制备手性芳香螺缩酮化合物 (S, S, S)-5b。反应如下: 3b(49.2mg, 0.1mmol), 催化剂 7b(4.8mg, 0.003mmol), 2mL 无水二氯甲烷加入到氢化瓶中,在手套箱中转移到高压反应釜。置换氢气三次后,充入氢气至 50 大气压,室温反应 24 小时。放空氢气后,打开反应釜,减压除去溶剂,由核磁粗谱确定产物的顺反比,残余物经柱层析分离。得到 (S, S, S)-5b 的产率为 87%, ee 值为 >99%。

[0239] 使用同一方法,以化合物 3g 为原料,可制备化合物 (S, S, S)-5g。产率为 85%, ee 值为 >99%。

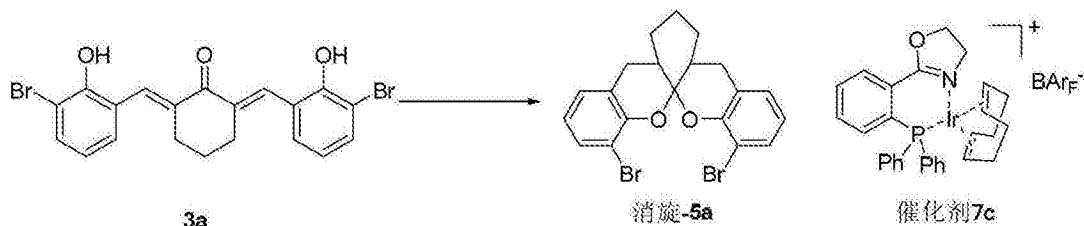
[0240]



[0241] 分别以化合物 3a、3c、3h 为原料,以化合物 7b 为催化剂,制备得到化合物 (S, S, S)-5a (产率为 85%, ee 值为 >99%)、化合物 (S, S, S)-5c (产率为 89%, ee 值为 >99%) 化合物 (S, S, S)-5h (产率为 81%, ee 值为 >99%)。

[0242] 实施例 16

[0243]



[0244] 以实施例 1 制备的化合物 3a 为氢化底物, 以非手性化合物 7c 作为催化剂, 制备消旋的芳香螺缩酮化合物 5a。反应如下: 3a (30.6mg, 0.1mmol), 催化剂 7c (7.4mg, 0.005mmol), 2mL 无水二氯甲烷加入到氢化瓶中, 在手套箱中转移到高压反应釜。置换氢气三次后, 充入氢气至 50 大气压, 室温反应 24 小时。放空氢气后, 打开反应釜, 减压除去溶剂, 由核磁粗谱确定产物的顺反比, 残余物经柱层析分离。得到反式 5a 和顺式 5a 的总产率为 93%, 反式和顺式的摩尔比为 50/50; 顺式 5a 和反式 5a 均为消旋。

[0245] 催化剂 7c 参照文献 *Angew. Chem. Int. Ed.* 1998, 37, 2897 的方法制备。

[0246] 反式 -5a, 白色固体, mp141-142°C;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.15-7.09 (m, 4H), 6.93-6.86 (m, 4H), 2.97 (dd,  $J=16.4\text{Hz}$ , 6.4Hz, 2H), 2.71 (dd,  $J=16.8\text{Hz}$ , 7.2Hz, 2H), 2.36-2.33 (m, 2H), 1.84-1.81 (m, 2H), 1.64-1.53 (4H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  152.0, 129.2, 127.2, 120.9, 120.8, 116.7, 100.6, 33.4, 28.0, 27.0, 19.3 ppm.

[0247] 顺式 -5a, 白色固体, mp128-129°C;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.08-6.99 (m, 4H), 6.88-6.82 (m, 2H), 6.69 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 2H), 3.53 (dd,  $J=16.5$ , 6.3Hz, 1H), 3.00-2.95 (m, 1H), 2.59 (dd,  $J=15.9\text{Hz}$ , 5.1Hz, 1H), 2.40 (d,  $J=16.2\text{Hz}$ , 1H), 2.13-2.06 (m, 1H), 1.98-1.86 (m, 1H), 1.81-1.72 (m, 2H), 1.59-1.45 (m, 4H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  152.0, 151.0, 129.4, 128.8, 126.9, 126.8, 122.9, 121.0, 120.8, 120.5, 116.94, 116.92, 97.3, 38.8, 36.7, 29.3, 28.8, 27.4, 27.2, 24.6 ppm

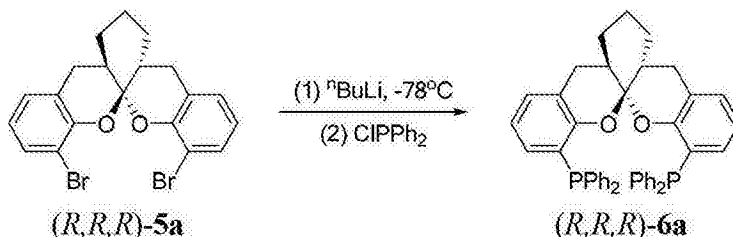
[0248] 实施例 17

[0249] 以实施例 2 制备的化合物 3g 为氢化底物, 以  $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  作为催化剂, 制备消旋的芳香螺缩酮化合物 5g。反应如下: 3g (34.2mg, 0.1mmol),  $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  (3.3mg, 0.005mmol), 2mL 无水甲苯加入到氢化瓶中, 在手套箱中转移到高压反应釜。置换氢气三次后, 充入氢气至 50 大气压, 室温反应 24 小时。放空氢气后, 打开反应釜, 减压除去溶剂, 由核磁粗谱确定产物的顺反比, 残余物经柱层析分离。得到反式 5g 和顺式 5g 的总产率为 80%, 反式和顺式的摩尔比为 50/50; 顺式 5g 和反式 5g 均为消旋。

[0250] 实施例 18

[0251] (R, R, R)-6a 的制备, 反应路线如下所示。

[0252]



[0253] 10mL schlenk 管无水无氧处理后, 加入底物 (R, R, R)-5a (175mg, 0.389mmol), 无水四氢呋喃 (4mL), 冷却至 -78°C 下, 缓慢滴加正丁基锂 (0.39mL, 2.5M in

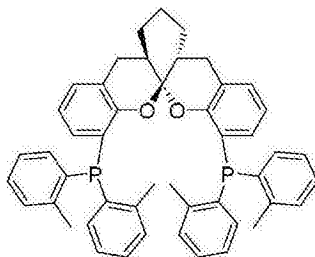
hexane, 0.972mmol), 反应混合物在  $-78^{\circ}\text{C}$  下搅拌半小时后, 缓慢滴加二苯基氯化膦 (0.18mL, 0.972mmol), 加完后自然升至室温, 在室温下搅拌 10 小时。加入 10mL 蒸馏水淬灭反应后, 用二氯甲烷萃取 ( $3 \times 10\text{mL}$ ), 有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤浓缩, 残余物柱层析纯化, 得目标产物 (R, R, R)-6a (187mg, 73% 产率)。

[0254] (R, R, R)-6a, 白色固体。Mp  $101-103^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +113.4$  (c1.00,  $\text{CHCl}_3$ )。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.30-7.26 (m, 20H), 6.89 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 6.74 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 6.53-6.50 (m, 2H), 2.34-2.30 (m, 4H), 1.95-1.92 (m, 2H), 1.30-1.29 (m, 2H), 1.17-1.15 (m, 4H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  153.1 (d,  $J_{\text{P,C}}=14.2\text{Hz}$ ), 137.1 (d,  $J_{\text{P,C}}=11.8\text{Hz}$ ), 136.7 (d,  $J_{\text{P,C}}=10.9\text{Hz}$ ), 134.2 (d,  $J_{\text{P,C}}=21.9\text{Hz}$ ), 133.9 (d,  $J_{\text{P,C}}=20.2\text{Hz}$ ), 130.9 (d,  $J_{\text{P,C}}=3.2\text{Hz}$ ), 129.9 (s), 128.5 (s), 128.2-128.1 (m), 124.9 (d,  $J_{\text{P,C}}=14.1\text{Hz}$ ), 120.4-120.3 (m), 101.3, 33.5, 27.6, 26.7, 19.4 ppm;  $^{31}\text{P}$  (162MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -15.8 (s) ppm.

[0255] 实施例 19

[0256] 本实施例的制备方法与实施例 18 基本相同, 不同之处在于由二(邻甲基苯基)氯化膦代替二苯基氯化膦, 制备得到手性芳香螺缩酮骨架双膦配体 (R, R, R)-6b。

[0257]

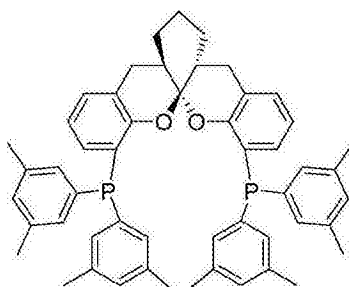


[0258] (R, R, R)-6b, 白色固体, 40% 产率。Mp  $125-127^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +143.5$  (c1.00,  $\text{CHCl}_3$ )。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.24-7.12 (m, 8H), 7.05 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 4H), 6.88-6.85 (m, 4H), 6.79-6.72 (m, 4H), 6.53-6.50 (m, 2H), 2.39 (s, 6H), 2.34-2.23 (m, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.99-1.95 (m, 2H), 1.34-1.15 (m, 8H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  153.5 (d,  $J_{\text{P,C}}=15.2\text{Hz}$ ), 143.2 (d,  $J_{\text{P,C}}=28.3\text{Hz}$ ), 142.7 (d,  $J_{\text{P,C}}=25.9\text{Hz}$ ), 135.3 (d,  $J_{\text{P,C}}=11.4\text{Hz}$ ), 134.9 (d,  $J_{\text{P,C}}=13.8\text{Hz}$ ), 133.5 (d,  $J_{\text{P,C}}=40.1\text{Hz}$ ), 131.0 (d,  $J_{\text{P,C}}=2.9\text{Hz}$ ), 130.0-129.6 (m), 128.3 (d,  $J_{\text{P,C}}=15.8\text{Hz}$ ), 125.8 (d,  $J_{\text{P,C}}=24.0\text{Hz}$ ), 123.3 (d,  $J_{\text{P,C}}=12.7\text{Hz}$ ), 120.6-120.5 (m), 101.4, 33.3, 27.7-26.6, 21.2 (d,  $J_{\text{P,C}}=21.1\text{Hz}$ ), 21.0 (d,  $J_{\text{P,C}}=23.7\text{Hz}$ ), 19.3 ppm;  $^{31}\text{P}$  (121MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -33.4 ppm.

[0259] 实施例 20

[0260] 本实施例的制备方法与实施例 18 基本相同, 不同之处在于由二(3,5-二甲基苯基)氯化膦代替二苯基氯化膦, 制备得到手性芳香螺缩酮骨架双膦配体 (R, R, R)-6c

[0261]

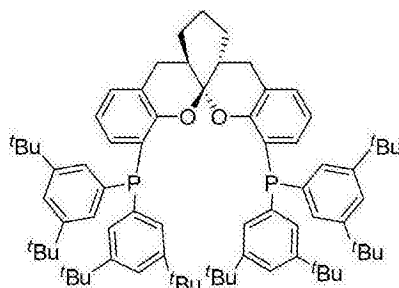


[0262] (R,R,R)-6c, 白色固体, 70%产率.  $M_p$ 102-103°C,  $[\alpha]_D^{20}=+166.5$  (c1.00,  $CHCl_3$ ).  $^1H$  NMR (300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  =6.93-6.84 (m, 14H), 6.73 (t,  $J$ =6.9Hz, 2H), 6.47 (t,  $J$ =4.8Hz, 2H), 2.45-2.38 (m, 4H), 2.24 (s, 12H), 2.21 (s, 12H), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.30-1.26 (m, 2H), 1.12-1.07 (m, 4H) ppm;  $^{13}C$ NMR (75MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  =153.1 (d,  $J_{(P,C)}$ =14.7Hz), 137.3 (d,  $J_{(P,C)}$ =7.4Hz), 137.2 (d,  $J_{(P,C)}$ =7.8Hz), 136.9 (d,  $J_{(P,C)}$ =10.2Hz), 136.5 (d,  $J_{(P,C)}$ =10.9Hz), 132.1 (s), 131.8 (s), 131.5 (s), 130.8 (d,  $J_{(P,C)}$ =1.5Hz), 130.2 (s), 129.8 (d,  $J_{(P,C)}$ =41.7Hz), 125.5 (d,  $J_{(P,C)}$ =14.2Hz), 120.1 (s), 120.1 (d,  $J_{(P,C)}$ =1.7Hz), 101.1, 33.4, 27.3, 26.7, 21.3, 21.2, 19.5 ppm;  $^{31}P$  (121MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -15.2 ppm.

[0263] 实施例 21

[0264] 本实施例的制备方法与实施例 18 基本相同, 不同之处在于由二(3,5-二叔丁基苯基)氯化膦代替二苯基氯化膦, 制备得到手性芳香螺缩酮骨架双膦配体 (R,R,R)-6d.

[0265]

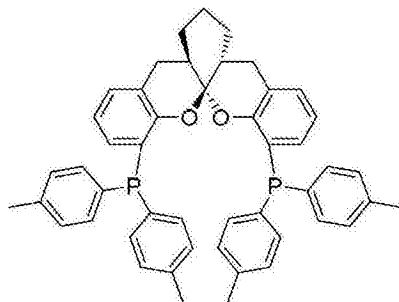


[0266] (R,R,R)-6d, 白色固体, 45%产率.  $M_p$ 100-101°C,  $[\alpha]_D^{20}=+140.5$  (c1.00,  $CHCl_3$ ).  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  =6.91-6.82 (m, 14H), 6.69 (t,  $J$ =6.6Hz, 2H), 6.37 (t,  $J$ =5.0Hz, 2H), 2.41-2.32 (m, 4H), 2.28 (s, 36H), 2.15 (s, 36H), 2.10-1.97 (m, 2H), 1.30-1.28 (m, 2H), 1.11-1.09 (m, 4H) ppm;  $^{13}C$ NMR (100MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  =155.1 (d,  $J_{(P,C)}$ =15.0Hz), 139.5 (d,  $J_{(P,C)}$ =8.4Hz), 137.7 (d,  $J_{(P,C)}$ =8.0Hz), 136.1 (d,  $J_{(P,C)}$ =10.8Hz), 135.4 (d,  $J_{(P,C)}$ =11.2Hz), 133.4 (s), 131.8 (s), 130.9 (s), 130.8 (d,  $J_{(P,C)}$ =12.0Hz), 130.4 (s), 129.6 (d,  $J_{(P,C)}$ =42.2Hz), 126.5 (d,  $J_{(P,C)}$ =16.2Hz), 120.9 (s), 120.4 (d,  $J_{(P,C)}$ =2.2Hz), 99.1, 33.4, 29.8, 27.3, 26.7, 2-5.6, 21.3, 21.2, 19.5 ppm;  $^{31}P$  (121MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -17.8 ppm.

[0267] 实施例 22

[0268] 本实施例的制备方法与实施例 34 基本相同, 不同之处在于由二(对甲基苯基)氯化膦代替二苯基氯化膦, 制备得到手性芳香螺缩酮骨架双膦配体 (R,R,R)-6e.

[0269]



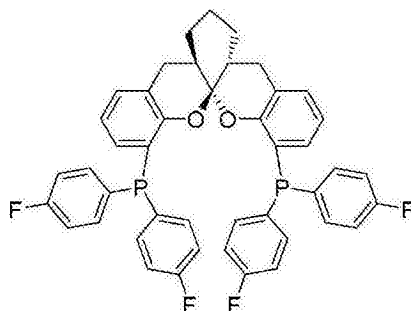
[0270] (R,R,R)-6e, 白色固体, 67%产率.  $M_p$ 90-92°C,  $[\alpha]_D^{20}=+118.5$  (c1.00,  $CHCl_3$ ).  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  =7.21-7.14 (m, 8H), 7.10-7.07 (m, 8H), 6.87 (d,  $J$ =7.2Hz, 2H), 6.73 (t,  $J$ =7.6Hz, 2H), 6.54 (t,  $J$ =5.6Hz, 2H), 2.36-2.25 (m, 16H), 1.96-1.92 (m, 2H), 1.32-1.26 (m,

2H), 1.19-1.15 (m, 4H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 153.1 (d,  $J_{(P,C)}=14.5\text{Hz}$ ), 138.2 (s), 137.8 (s), 134.3-133.8 (m), 133.4 (d,  $J_{(P,C)}=10.4\text{Hz}$ ), 130.8 (d,  $J_{(P,C)}=2.6\text{Hz}$ ), 129.7 (s), 129.0-128.9 (m), 125.5 (d,  $J_{(P,C)}=14.0\text{Hz}$ ), 120.3-120.2 (m), 101.2, 33.4, 27.6, 26.7, 21.3, 19.4 ppm;  $^{31}\text{P}$  NMR (162MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -17.9 ppm.

[0271] 实施例 23

[0272] 本实施例的制备方法与实施例 18 基本相同, 不同之处在于由二(对氟苯基)氯化磷代替二苯基氯化磷, 制备得到手性芳香螺缩酮骨架双膦配体 (R, R, R)-6f。

[0273]

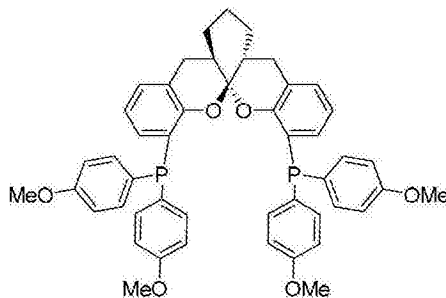


[0274] (R, R, R)-6f, 白色固体, 80% 产率.  $\text{Mp} 76-77^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{20} = +88.0$  (c1.00,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.27-7.20 (m, 8H), 6.99-6.93 (m, 10H), 6.76 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 6.49-6.46 (m, 2H), 2.50-2.39 (m, 4H), 2.01-1.94 (m, 2H), 1.33-1.32 (m, 2H), 1.20-1.11 (m, 4H) ppm;  $^{31}\text{P}$  NMR (162MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -17.8 ppm;  $^{19}\text{F}$  NMR (376MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -112.3, -112.5 ppm.

[0275] 实施例 24

[0276] 本实施例的制备方法与实施例 18 基本相同, 不同之处在于由二(对甲氧基苯基)氯化磷代替二苯基氯化磷, 制备得到手性芳香螺缩酮骨架双膦配体 (R, R, R)-6g。

[0277]

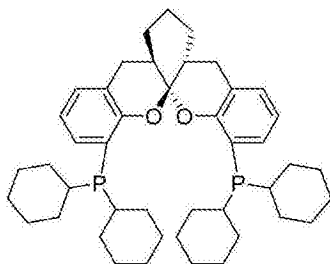


[0278] (R, R, R)-6g, 白色固体, 65% 产率.  $\text{Mp} 91-92^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{20} = +122.5$  (c1.00,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.26-7.19 (m, 8H), 6.88-6.87 (m, 2H), 6.84-6.81 (m, 8H), 6.73 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 6.51 (t,  $J=5.2\text{Hz}$ , 2H), 3.75 (s, 6H), 3.71 (s, 6H), 2.35-2.31 (m, 4H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.31-1.26 (m, 3H), 1.20-1.16 (m, 3H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 159.8 (d,  $J_{(P,C)}=38.8\text{Hz}$ ), 152.8 (d,  $J_{(P,C)}=13.9\text{Hz}$ ), 135.5-135.0 (m), 130.4 (s), 129.5 (s), 128.3 (d,  $J_{(P,C)}=8.1\text{Hz}$ ), 127.6 (d,  $J_{(P,C)}=9.0\text{Hz}$ ), 125.8 (d,  $J_{(P,C)}=13.3\text{Hz}$ ), 120.1 (d,  $J_{(P,C)}=1.6\text{Hz}$ ), 113.8-113.7 (m), 101.0, 55.0, 54.9, 33.4, 27.6, 26.6, 19.3 ppm;  $^{31}\text{P}$  NMR (162MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -18.8 ppm.

[0279] 实施例 25

[0280] 本实施例的制备方法与实施例 18 基本相同, 不同之处在于由二环己基氯化磷代替二苯基氯化磷, 制备得到手性芳香螺缩酮骨架双膦配体 (R, R, R)-6h。

[0281]

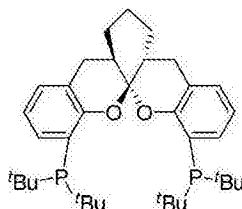


[0282] (R, R, R)-6h, 白色固体, 55% 产率.  $Mp$  95-96 °C,  $[\alpha]_D^{20} = +88.5$  (c1.00,  $CHCl_3$ ).  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.21-7.15 (m, 4H), 6.89-6.85 (m, 2H), 2.39-2.30 (m, 8H), 1.98-1.87 (m, 6H), 1.30-1.25 (m, 18H), 1.23-1.14 (m, 20H) ppm;  $^{31}P$  NMR (162MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -21.6 ppm.

[0283] 实施例 26

[0284] 本实施例的制备方法与实施例 18 基本相同, 不同之处在于由二叔丁基氯化磷代替二苯基氯化磷, 制备得到手性芳香螺缩酮骨架双膦配体 (R, R, R)-6i。

[0285]

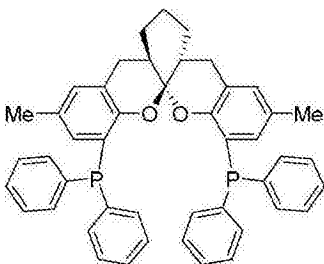


[0286] (R, R, R)-6i, 白色固体, 81% 产率.  $[\alpha]_D^{20} = +78.1$  (c1.00,  $CHCl_3$ ).  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.28-7.21 (m, 2H), 6.99-6.81 (m, 4H), 2.38-2.21 (m, 4H), 1.98-1.88 (m, 6H), 1.66-1.45 (m, 14H), 1.30-1.29 (m, 8H), 1.17-1.15 (m, 16H) ppm;  $^{31}P$  NMR (162MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -22.8 ppm.

[0287] 实施例 27

[0288] 本实施例的制备方法与实施例 18 基本相同, 不同之处在于以 (R, R, R)-5b 为原料, 制备手性芳香螺缩酮骨架双膦配体 (R, R, R)-6j。

[0289]

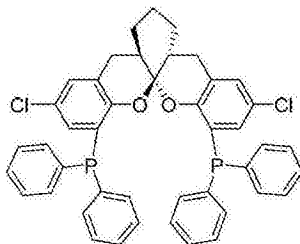


[0290] (R, R, R)-6j, 白色固体, 70% 产率.  $Mp$  98-100 °C,  $[\alpha]_D^{20} = +109.3$  (c1.00,  $CHCl_3$ ).  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.31-7.24 (m, 20H), 6.69 (s, 2H), 6.35 (d,  $J=5.6$  Hz, 2H), 2.31-2.26 (m, 4H), 2.11 (s, 6H), 1.92-1.86 (m, 2H), 1.28-1.25 (m, 2H), 1.16-1.13 (m, 4H) ppm;  $^{13}C$  NMR (100MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  151.2, 151.1, 137.3, 137.2, 137.0, 136.9, 134.3, 134.1, 133.9, 133.7, 131.5, 131.4, 130.6, 129.2, 128.9, 128.4, 128.1, 128.0, 125.2, 124.4, 124.3, 120.1, 101.2, 33.4, 27.7, 26.7, 20.6, 19.4 ppm;  $^{31}P$  (162MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -15.3 ppm.

[0291] 实施例 28

[0292] 本实施例的制备方法与实施例 18 基本相同,不同之处在于以 (R, R, R)-5c 为原料,制备手性芳香螺缩酮骨架双膦配体 (R, R, R)-6k。

[0293]

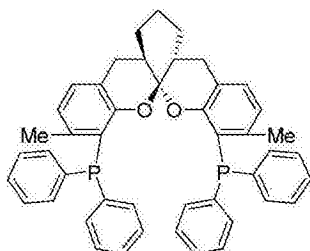


[0294] (R, R, R)-6k, 白色固体, 65% 产率. Mp98-100°C,  $[\alpha]_D^{20}=+101.1$  (c1.00, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.33-7.24 (m, 20H), 6.85 (s, 2H), 6.46-6.44 (m, 2H), 2.34-2.19 (m, 4H), 1.91-1.85 (m, 2H), 1.28-1.26 (m, 2H), 1.14-1.11 (m, 4H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 151.4, 151.3, 136.2, 136.1, 135.6, 135.5, 134.2, 134.05, 134.02, 133.8, 130.2, 130.1, 129.4, 128.9, 128.6, 128.46, 128.42, 128.38, 128.34, 127.7, 127.5, 125.5, 122.02-, 122.01, 101.6, 33.2, 27.5, 26.6, 19.2ppm; <sup>31</sup>P (162MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -15.5ppm.

[0295] 实施例 29

[0296] 本实施例的制备方法与实施例 18 基本相同,不同之处在于以 (R, R, R)-5d 为原料,制备手性芳香螺缩酮骨架双膦配体 (R, R, R)-6l。

[0297]

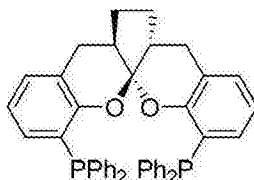


[0298] (R, R, R)-6l, 白色固体, 47% 产率. Mp110-112°C,  $[\alpha]_D^{20}=+100.3$  (c0.90, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.31-7.24 (m, 20H), 6.88-6.79 (m, 2H), 6.56-6.37 (m, 2H), 2.36-2.29 (m, 4H), 2.18 (s, 6H), 1.94-1.83 (m, 2H), 1.29-1.21 (m, 2H), 1.17-1.12 (m, 4H) ppm; <sup>31</sup>P (162MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -14.6ppm.

[0299] 实施例 30

[0300] 本实施例的制备方法与实施例 18 基本相同,不同之处在于以 (R, R, R)-5h 为原料,制备手性芳香螺缩酮骨架双膦配体 (R, R, R)-6m。

[0301]



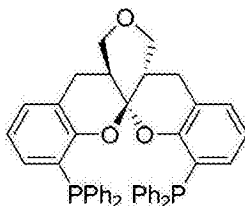
[0302] (R, R, R)-6m, 白色固体, 75% 产率. Mp109-111°C,  $[\alpha]_D^{20}=+83.1$  (c1.00, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.42-7.17 (m, 20H), 6.95 (d, J=7.2Hz, 2H), 6.76 (t, J=7.6Hz, 2H), 6.58 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.45 (dd, J=16.0Hz, 6.4Hz, 2H), 2.28 (dd, J=16.0Hz, 6.8Hz, 2H), 1.98-1.95 (m, 2H), 1.47-1.43 (m, 2H), 1.12-1.08 (m, 2H) ppm; <sup>31</sup>P (162MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -15.5ppm.



## [0303] 实施例 31

[0304] 本实施例的制备方法与实施例 18 基本相同,不同之处在于以 (S, S, R)-5i 为原料,制备手性芳香螺缩酮骨架双膦配体 (S, S, R)-6n。

## [0305]

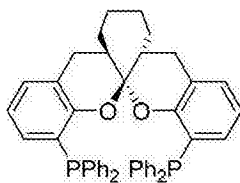


[0306] (S, S, R)-6n, 白色固体, 79% 产率.  $M_p$  111-112°C,  $[\alpha]_D^{20} = +75.2$  (c1. 10,  $CHCl_3$ ).  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7. 45-7. 16 (m, 20H), 6. 99-6. 81 (m, 4H), 6. 63-6. 58 (m, 2H), 3. 34-3. 31 (m, 4H), 2. 48-2. 44 (m, 2H), 2. 32-2. 29 (m, 2H), 1. 48-1. 41 (m, 2H) ppm;  $^{31}P$  (162MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -17. 3ppm.

## [0307] 实施例 32

[0308] 本实施例的制备方法与实施例 18 基本相同,不同之处在于以 (R, R, R)-5j 为原料,制备手性芳香螺缩酮骨架双膦配体 (R, R, R)-6o。

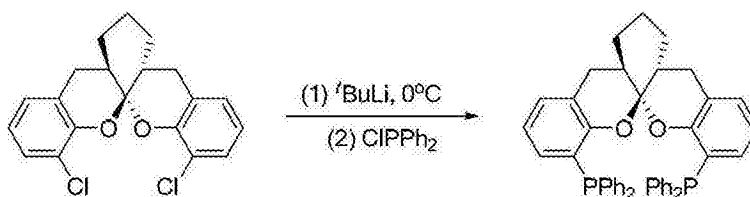
## [0309]



[0310] (R, R, R)-6o, 白色固体, 81% 产率.  $M_p$  89-92°C,  $[\alpha]_D^{20} = +112.2$  (c1. 30,  $CHCl_3$ ).  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7. 35-7. 14 (m, 20H), 6. 91-6. 85 (m, 2H), 6. 76-6. 58 (m, 4H), 2. 46-2. 41 (m, 2H), 2. 34-2. 31 (m, 2H), 1. 48-1. 41 (m, 6H), 1. 22-1. 09 (m, 4H) ppm;  $^{31}P$  (162MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -13. 4ppm.

## [0311] 实施例 33

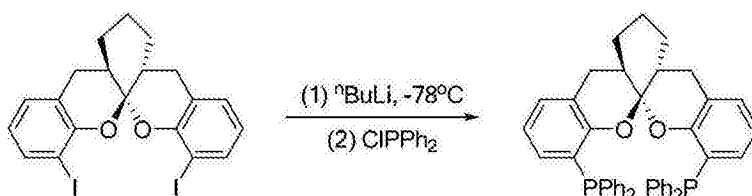
## [0312]



[0313] 50mL schlenk管无水无氧处理后,加入底物 (R, R, R)-5f (722mg, 2. 0mmol), 无水四氢呋喃 (10mL), 冷却至 -78°C 下, 缓慢滴加叔丁基锂 (4mL, 1. 5M in pentane, 6. 0mmol), 反应混合物在 -78°C 下搅拌半小时后, 缓慢滴加二苯基氯化膦 (1. 1mL, 6. 0mmol), 加完后自然升至室温, 在室温下搅拌 10 小时。加入 10mL 蒸馏水淬灭反应后, 用二氯甲烷萃取 (3×10mL), 有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤浓缩, 残余物柱层析纯化, 得目标产物 (R, R, R)-6a, 65% 产率。

## [0314] 实施例 34

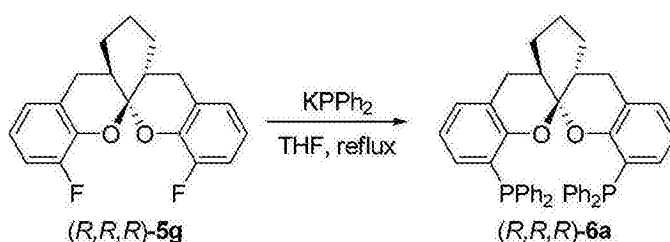
## [0315]



[0316] 50mL schlenk 管无水无氧处理后,加入底物 (R, R, R)-5e (544mg, 1.0mmol), 无水四氢呋喃 (10mL), 冷却至  $-78^{\circ}\text{C}$  下, 缓慢滴加正丁基锂 (1.8mL, 1.6M in hexane, 3.0mmol), 反应混合物在  $-78^{\circ}\text{C}$  下搅拌半小时后, 缓慢滴加二苯基氯化磷 (0.51mL, 3.0mmol), 加完后自然升至室温, 在室温下搅拌 10 小时。加入 10mL 蒸馏水淬灭反应后, 用二氯甲烷萃取 ( $3 \times 20\text{mL}$ ), 有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤浓缩, 残余物柱层析纯化, 得目标产物 (R, R, R)-6a, 65% 产率。

[0317] 实施例 35

[0318]



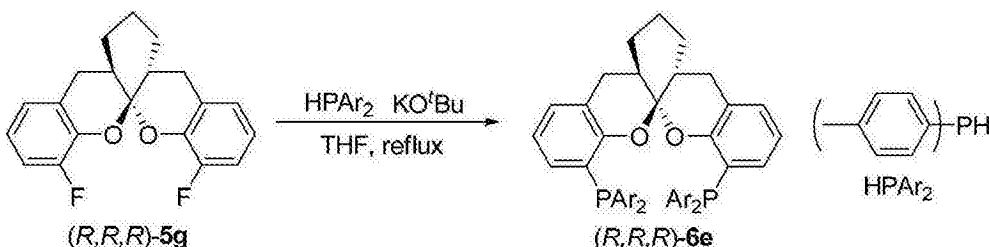
[0319] 50mLSchlenk 管无水无氧处理后, 加入 (R, R, R)-5g (500mg, 1.52mmol), 无水四氢呋喃 (4mL), 二苯基磷钾 ( $\text{KPPH}_2$ , 9.12mL, 0.5mol/L in THF, 4.56mmol), 加热回流 10 小时。冷却后, 加入 10mL 蒸馏水淬灭反应后, 用二氯甲烷萃取 ( $3 \times 10\text{mL}$ ), 有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤浓缩, 残余物柱层析纯化, 得目标产物 (R, R, R)-6a, 80% 产率。

[0320] 实施例 36

[0321] 50mLSchlenk 管无水无氧处理后, 加入 (R, R, R)-5g (500mg, 1.52mmol), 无水四氢呋喃 (4mL), 二苯基磷锂 ( $\text{LiPPH}_2$ , 9.12mL, 0.5mol/L in THF, 4.56mmol), 加热回流 10 小时。冷却后, 加入 10mL 蒸馏水淬灭反应后, 用二氯甲烷萃取 ( $3 \times 10\text{mL}$ ), 有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤浓缩, 残余物柱层析纯化即得纯的双磷配体 (R, R, R)-6a, 75% 产率。

[0322] 实施例 53

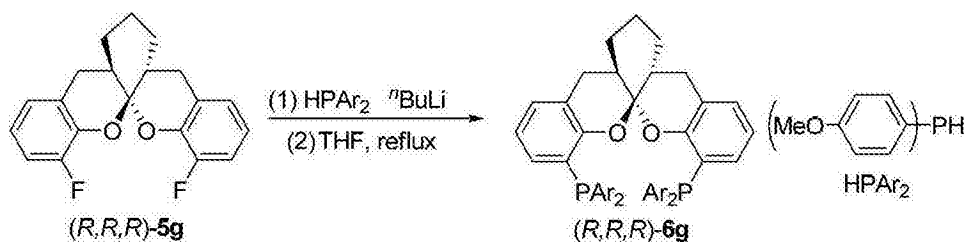
[0323]



[0324] 50mLSchlenk 管无水无氧处理后, 加入 (R, R, R)-5g (500mg, 1.52mmol), 无水四氢呋喃 (10mL), 二 (对甲苯基) 磷氢 (976mg, 4.56mmol), 叔丁醇钾 (511.6mg, 4.56mmol), 加热回流 10 小时。冷却后, 加入 10mL 蒸馏水淬灭反应后, 用二氯甲烷萃取 ( $3 \times 10\text{mL}$ ), 有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤浓缩, 残余物柱层析纯化, 即得纯的双磷配体 (R, R, R)-6e (式中, Ar 表示对甲基苯基), 77% 产率。

[0325] 实施例 37

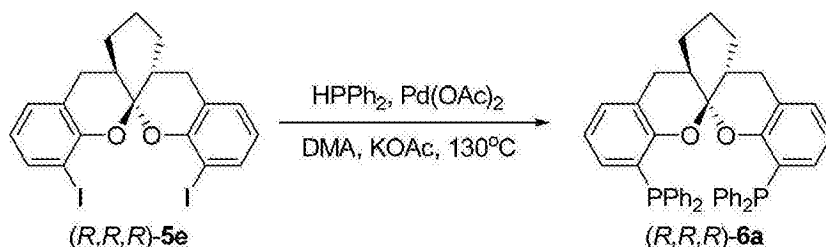
[0326]



[0327] 50mLSchlenk管无水无氧处理后,加入二(对甲氧基苯基)膦氢(1.12g, 4.56mmol),无水四氢呋喃(10mL),冷却至 $-78^{\circ}\text{C}$ 下,慢慢滴加正丁基锂(2.85mL, 1.6mol/L, 4.56mmol),在该温度下搅拌半小时后,恢复至室温,加入(R, R, R)-5g(500mg, 1.52mmol),加热回流。12小时后,停止加热,恢复至室温,浓缩后直接柱层析,得白色固体(R, R, R)-6g(式中,Ar为对甲氧基苯基),55%产率。

[0328] 实施例 38

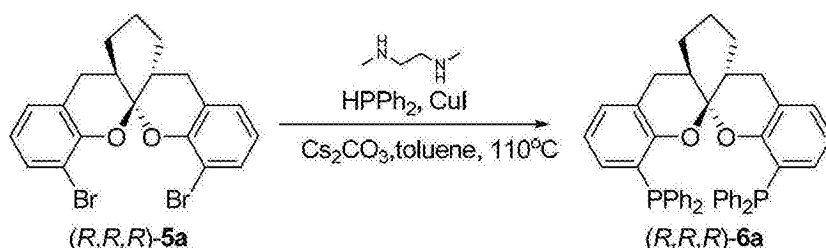
[0329]



[0330] 在氩气保护下,将醋酸钯(11.2mg, 0.05mmol),醋酸钾(215.8mg, 2.2mmol), (R, R, R)-5e(544mg, 1.0mmol),二苯基膦氢(465mg, 2.5mmol)加入一 Schlenk 管中,加入无水 N, N-二甲基乙酰胺(DMA, 10mL),加热至 $130^{\circ}\text{C}$ 。搅拌6小时后,停止加热,冷却至室温,加入10mL蒸馏水淬灭反应后,用二氯甲烷萃取( $3 \times 20\text{mL}$ ),有机相用无水硫酸钠干燥,过滤浓缩,残余物柱层析纯化,即得纯的双膦配体(R, R, R)-6a,79%产率。

[0331] 实施例 39

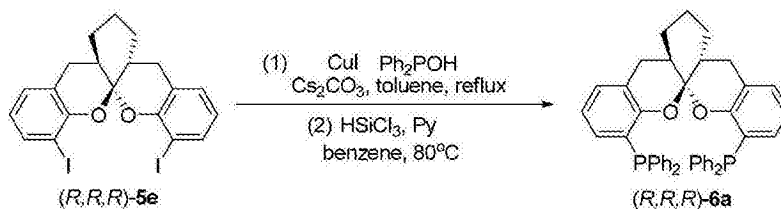
[0332]



[0333] 在氩气保护下,将碘化亚铜(47.6mg, 0.25mmol),碳酸铯(2.44g, 7.5mmol), (R, R, R)-5a(900mg, 2.0mmol), N, N-二甲基乙二胺(154.2mg, 1.75mmol),二苯基膦氢(930mg, 5mmol)加入一 Schlenk 管中,加入无水甲苯(20mL),加热至 $110^{\circ}\text{C}$ 。搅拌24小时后,停止加热,冷却至室温,加入50mL蒸馏水淬灭反应后,用二氯甲烷萃取( $3 \times 50\text{mL}$ ),有机相用无水硫酸钠干燥,过滤浓缩,残余物柱层析纯化,即得纯的双膦配体(R, R, R)-6a,82%产率。

[0334] 实施例 40

[0335]

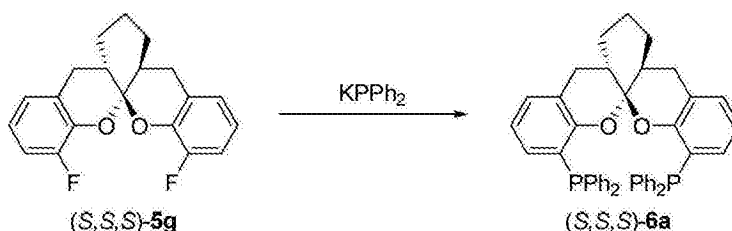


[0336] 在氩气保护下,将碘化亚铜 (19.4mg, 0.1mmol), 碳酸铯 (390mg, 1.2mmol), (R, R, R)-5e (544mg, 1.0mmol), 二苯基磷氧氢 (465mg, 2.5mmol) 加入一 50mL Schlenk 管中,加入无水甲苯 (10mL),加热回流。搅拌 48 小时后,停止加热,冷却至室温,加入 10mL 蒸馏水淬灭反应后,用二氯甲烷萃取 ( $3 \times 20\text{mL}$ ),有机相用无水硫酸钠干燥,过滤浓缩,残余物柱层析纯化,所得产物直接加入一 50mL Schlenk 管中,加入无水苯 (10mL),吡啶 (1.5mL, 20mmol),冷却到  $0^\circ\text{C}$ ,加入三氯硅氢 (1.0mL, 10mmol)。  $80^\circ\text{C}$  下反应 48 小时后,冷却到室温,加入饱和碳酸氢钠水溶液 (10mL) 淬灭反应,二氯甲烷萃取 ( $20\text{mL} \times 3$ ),无水硫酸钠干燥,过滤浓缩后柱层析,得白色固体 (R, R, R)-6a, 62% 产率。

[0337] 实施例 41

[0338] (S, S, S)-6a 的制备,反应路线如下所示:

[0339]

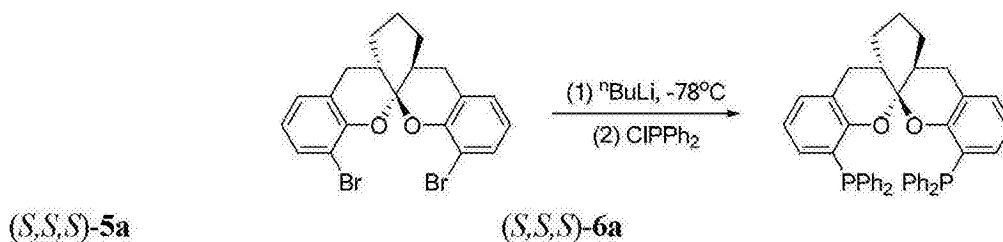


[0340] 50mL Schlenk 管无水无氧处理后,加入 (S, S, S)-5g (328mg, 1.0mmol), 无水四氢呋喃 (4mL), 二苯基磷钾 ( $\text{KPh}_2$ , 6.0mL, 0.5mol/L in THF, 3.0mmol), 加热回流 10 小时。冷却后,加入 10mL 蒸馏水淬灭反应后,用二氯甲烷萃取 ( $3 \times 10\text{mL}$ ),有机相用无水硫酸钠干燥后,过滤浓缩,残余物柱层析纯化,得目标产物 (S, S, S)-6a, 74% 产率。

[0341] 实施例 42

[0342] (S, S, S)-6a 的制备,反应路线如下所示:

[0343]

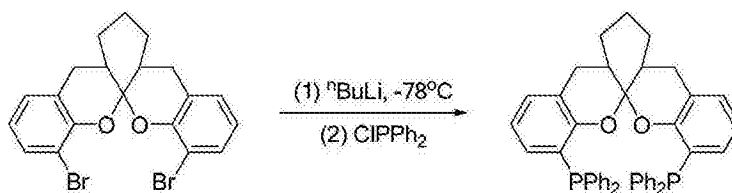


[0344] 50mL schlenk 管无水无氧处理后,加入底物 (S, S, S)-5a (350mg, 0.77mmol), 无水四氢呋喃 (6mL),冷却至  $-78^\circ\text{C}$  下,缓慢滴加正丁基锂 (0.8mL, 2.5M in hexane, 1.9mmol),反应混合物在  $-78^\circ\text{C}$  下搅拌半小时后,缓慢滴加二苯基氯化磷 (0.36mL, 1.9mmol),加完后自然升至室温,在室温下搅拌 10 小时。加入 15mL 蒸馏水淬灭反应后,用二氯甲烷萃取 ( $3 \times 20\text{mL}$ ),有机相用无水硫酸钠干燥后,过滤浓缩,残余物柱层析纯化,得目标产物 (S, S, S)-6a (375mg, 72% 产率)。

[0345] 实施例 43

[0346] 消旋的 6a 的制备,反应路线如下所示:

[0347]

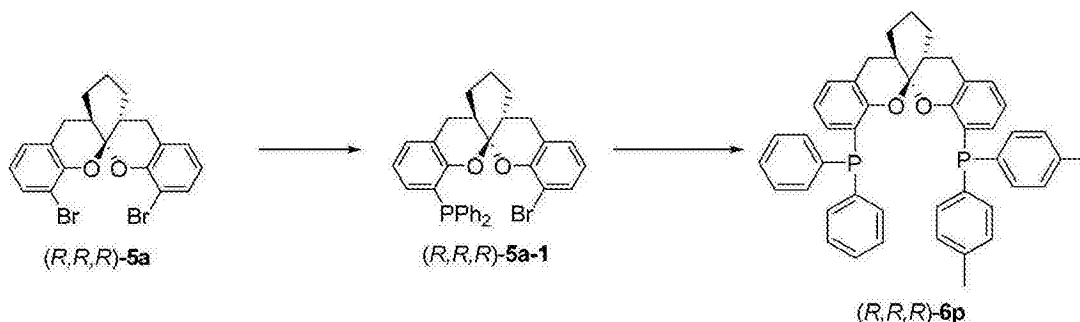


[0348] 50mL schlenk 管无水无氧处理后,加入消旋的化合物 5a(450mg, 1.0mmol), 无水四氢呋喃 (10mL), 冷却至  $-78^{\circ}\text{C}$  下, 缓慢滴加正丁基锂 nBuLi (1.0mL, 2.5M in hexane, 2.5mmol), 反应混合物在  $-78^{\circ}\text{C}$  下搅拌半小时后, 缓慢滴加二苯基氯化磷 (0.46mL, 2.5mmol), 加完后自然升至室温, 在室温下搅拌 10 小时。加入 10mL 蒸馏水淬灭反应后, 用二氯甲烷萃取 ( $3 \times 50\text{mL}$ ), 有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤浓缩, 残余物柱层析纯化, 得目标产物消旋的 6a, 75% 产率。

[0349] 实施例 44

[0350] (R, R, R)-6p 的制备, 反应路线如下所示:

[0351]



[0352] 50mL schlenk 管无水无氧处理后, 加入底物 (R, R, R)-5a(350mg, 0.77mmol), 无水四氢呋喃 (6mL), 冷却至  $-78^{\circ}\text{C}$  下, 缓慢滴加正丁基锂 (0.48mL, 1.6M in hexane, 0.77mmol), 反应混合物在  $-78^{\circ}\text{C}$  下搅拌半小时后, 缓慢滴加二苯基氯化磷 (0.15mL, 0.77mmol), 加完后自然升至室温, 在室温下搅拌 10 小时。加入 15mL 蒸馏水淬灭反应后, 用二氯甲烷萃取 ( $3 \times 20\text{mL}$ ), 有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤浓缩, 残余物柱层析纯化, 得目标产物 (R, R, R)-5a-1, 产率 80%。

[0353] 50mL schlenk 管无水无氧处理后, 加入 (R, R, R)-5a-1(277.7mg, 0.5mmol), 无水四氢呋喃 (6mL), 冷却至  $-78^{\circ}\text{C}$  下, 缓慢滴加正丁基锂 (0.31mL, 1.6M in hexane, 0.5mmol), 反应混合物在  $-78^{\circ}\text{C}$  下搅拌半小时后, 缓慢滴加二(对甲苯基)氯化磷 (0.10mL, 0.5mmol), 加完后自然升至室温, 在室温下搅拌 10 小时。加入 15mL 蒸馏水淬灭反应后, 用二氯甲烷萃取 ( $3 \times 20\text{mL}$ ), 有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤浓缩, 残余物柱层析纯化, 得目标产物 (R, R, R)-6p, 产率 74%。

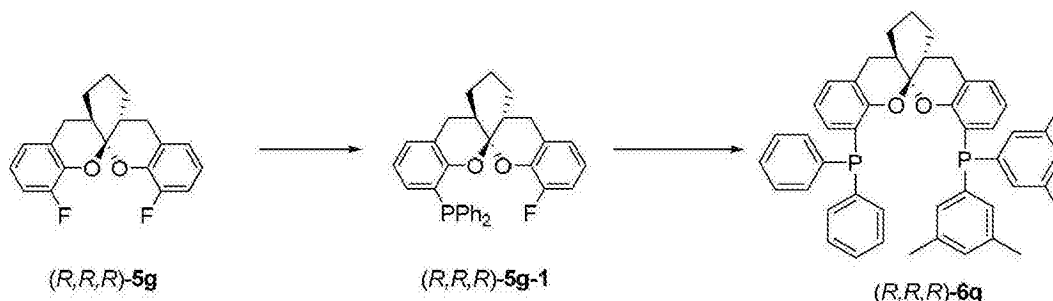
[0354] (R, R, R)-5a-1, 白色固体,  $\text{Mp} 109-110^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +89.1$  ( $c 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.92-7.77$  (m, 3H),  $7.55-7.50$  (m, 2H),  $7.37-7.24$  (m, 8H),  $7.04-7.00$  (m, 1H),  $6.88-6.86$  (m, 1H),  $6.70-6.66$  (m, 1H),  $3.04$  (dd,  $J=16.8\text{Hz}$ ,  $5.6\text{Hz}$ , 1H),  $2.54-2.40$  (3H),  $2.09-2.05$  (m, 1H),  $1.83-1.76$  (m, 1H),  $1.58-1.56$  (m, 1H),  $1.44-0.97$  (m, 5H) ppm.  $^{31}\text{P}$  (162MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta -15.1$  ppm.

[0355] (R, R, R)-6p, 白色固体,  $M_p 99-101^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{20} = +129.1$  (c1.00,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37-7.21 (m, 22H), 6.68-6.46 (m, 2H), 2.39-2.28 (m, 4H), 2.21 (s, 6H), 1.99-1.87 (m, 2H), 1.32-1.28 (m, 2H), 1.21-1.19 (m, 4H) ppm;  $^{31}\text{P}$  (162MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -15.3, -19.6 ppm.

[0356] 实施例 45

[0357] (R, R, R)-6q 的制备, 反应路线如下所示:

[0358]



[0359] 50mL Schlenk 管无水无氧处理后, 加入 (R, R, R)-5g (328mg, 1.0mmol), 无水四氢呋喃 (4mL), 二苯基膦钾 ( $\text{KPh}_2$ , 2.0mL, 0.5mol/L in THF, 1.0mmol), 加热回流 10 小时。冷却后, 加入 10mL 蒸馏水淬灭反应后, 用二氯甲烷萃取 ( $3 \times 10\text{mL}$ ), 有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤浓缩, 残余物柱层析纯化, 得化合物 (R, R, R)-5g-1, 74% 产率。

[0360] 50mL Schlenk 管无水无氧处理后, 加入 (R, R, R)-5g-1 (296.7mg, 0.6mmol), 无水四氢呋喃 (4mL), 二(3,5-二甲基苯基)膦氢 (155mg, 0.6mmol), 叔丁醇钾 (67.3mg, 0.6mmol), 加热回流 10 小时。冷却后, 加入 10mL 蒸馏水淬灭反应后, 用二氯甲烷萃取 ( $3 \times 10\text{mL}$ ), 有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤浓缩, 残余物柱层析纯化, 得目标产物 (R, R, R)-6q, 80% 产率。

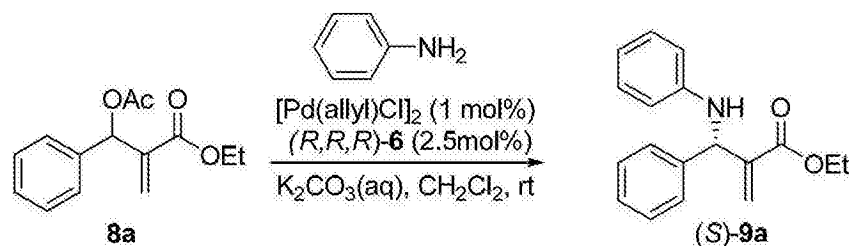
[0361] (R, R, R)-5g-1, 白色固体,  $M_p 107-110^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{20} = +104.2$  (c1.10,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.88-7.74 (m, 3H), 7.48-7.34 (m, 9H), 7.03-6.87 (m, 1H), 6.85-6.67 (m, 3H), 2.93 (dd,  $J=16.4\text{Hz}$ , 5.2Hz, 1H), 2.66 (dd,  $J=16.4\text{Hz}$ , 6.8Hz, 1H), 2.44-2.42 (m, 2H), 2.21-2.18 (m, 1H), 1.91-1.85 (m, 1H), 1.70-1.67 (m, 1H), 1.50-1.08 (m, 5H) ppm;  $^{31}\text{P}$  (162MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -17.1 ppm;  $^{19}\text{F-NMR}$  (376MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -136.6 ppm.

[0362] (R, R, R)-6q,  $M_p 105-107^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{20} = +136.6$  (c1.40,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.49-7.24 (m, 20H), 6.75-6.59 (m, 2H), 6.21-6.13 (m, 2H), 2.43-2.32 (m, 4H), 2.29 (s, 6H), 2.21 (s, 6H), 2.03-1.98 (m, 2H), 1.35-1.29 (m, 2H), 1.25-1.21 (m, 4H) ppm;  $^{31}\text{P}$  (162MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -14.5, -20.4 ppm.

[0363] 实施例 46

[0364] 不同的双膦配体 (R, R, R)-6 与金属盐  $[\text{Pd}(\eta\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$  现场制备催化剂, 应用于 Morita-Baylis-Hillman 结合物 8a 的不对称烯丙基胺化中, 制备手性的  $\beta$ -氨基- $\alpha$ -亚甲基羧酸衍生物 9a。

[0365]



[0366] 反应如下：氩气氛围下， $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$  (1.8mg, 0.005mmol) 和双膦配体 (R, R, R)-6 (0.0125mmol) 分别加入一 schlenk 管中，加入无水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5mL)，室温下搅拌 10 分钟，催化剂即制备好，再先后加入底物 8a (124.1mg, 0.5mmol)， $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.0M 水溶液，1.5mL, 1.5mmol) 和苯胺 (140mg, 1.5mmol)。室温下搅拌三小时后，用二氯甲烷萃取 ( $3 \times 10\text{mL}$ )，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩后，柱层析纯化，得粘稠液体 (S)-9a。以不同的双膦配体 (R, R, R)-6 与金属钯的络合物为催化剂对底物 8a 的不对称胺化制备 (S)-9a 的结果如表 1 所示。

[0367] 表 1 不对称胺化结果

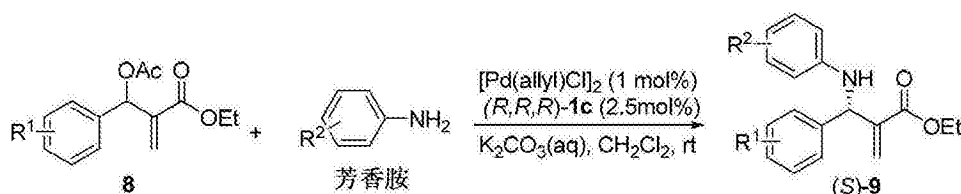
	配体	(S)-9a 的产率 (%)	ee (%)
	1 (R,R,R)-6a	90	(+)-94
	2 (R,R,R)-6b	71	(+)-59
[0368]	3 (R,R,R)-6c	89	(+)-96
	4 (R,R,R)-6d	89	(+)-95
	5 (R,R,R)-6e	90	(+)-93
	6 (R,R,R)-6f	87	(+)-89
	7 (R,R,R)-6g	88	(+)-90
	8 (R,R,R)-6h	85	(+)-89
	9 (R,R,R)-6i	80	(+)-87
	10 (R,R,R)-6j	82	(+)-93
	11 (R,R,R)-6k	87	(+)-93
[0369]	12 (R,R,R)-6l	81	(+)-88
	13 (R,R,R)-6m	79	(+)-87
	14 (S,S,R)-6n	80	(+)-92
	15 (R,R,R)-6o	85	(+)-93
	16 (R,R,R)-6p	89	(+)-91
	17 (R,R,R)-6q	92	(+)-94

[0370] (S)-9a,  $[\alpha]_D^{20} = +120.0$  (c1.00,  $\text{CHCl}_3$ ), 96%ee [由高效液相色谱测定, 手性 AD-H 柱; 正己烷 / 异丁醇 = 95:5, 1.0mL/min, 254nm;  $t_R$ (major) = 7.07min;  $t_R$ (minor) = 7.81min].  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.38–7.27 (m, 5H), 7.16 (t, J=8.4Hz, 2H), 6.72 (t, J=7.2Hz, 1H), 6.57 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.38 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.40 (d, J=4.8Hz, 1H), 4.19–4.09 (m, 3H), 1.20 (t, J=7.2Hz, 3H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 166.1, 146.6, 140.6, 140.2, 129.1, 128.7, 127.7, 127.5, 125.9, 117.8, 113.3, 60.7, 59.0, 14.0 ppm.

[0371] 实施例 47

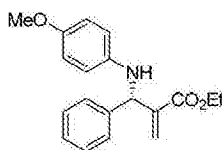
[0372] 双膦配体 (R, R, R)-6c 与金属  $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$  现场制备络合物做为催化剂, 催化一类 Morita-Baylis-Hillman 加合物 8 的不对称烯丙基胺化反应 (反应式如下所述):

[0373]



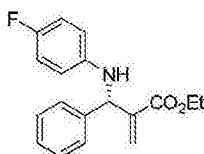
[0374] 反应如下：氩气氛围下， $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$  (1.8mg, 0.005mmol) 和 (R, R, R)-6c (9.6mg, 0.0125mmol) 分别加入一 schlenk 管中，加入无水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5mL)，室温下搅拌 10 分钟后，先后加入底物 8 (0.5mmol)， $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.0M 水溶液，1.5mL, 1.5mmol) 和芳香胺 (1.5mmol)。室温下搅拌三小时后，用二氯甲烷萃取 ( $3 \times 10\text{mL}$ )，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩后，柱层析纯化，得手性的胺化产物 (S)-9。实验结果如下所示：

[0375]



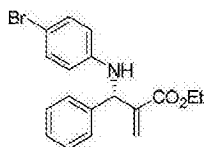
[0376] (S)-9b, 无色液体, 88% 产率,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +98.4$  (c1.00,  $\text{CHCl}_3$ ), 95% ee [由高效液相色谱测定, 手性 AD-H 柱; 正己烷 / 异丁醇 = 95:5, 1.0mL/min, 254nm;  $t_{\text{R}}$ (major) = 11.08min;  $t_{\text{R}}$ (minor) = 12.12min].  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.38-7.25 (m, 5H), 6.75 (d,  $J$  = 8.8Hz, 2H), 6.54 (d,  $J$  = 9.2Hz, 2H), 6.37 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.18-4.09 (m, 2H), 3.94 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.20 (t,  $J$  = 7.2Hz, 3H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 166.2, 152.2, 141.0, 140.9, 140.5, 128.6, 127.6, 127.4, 125.8, 114.7, 114.6, 60.7, 59.7, 55.7, 14.0 ppm.

[0377]



[0378] (S)-9c, 无色液体, 89% 产率,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +78.9$  (c1.00,  $\text{CHCl}_3$ ), 95% ee [由高效液相色谱测定, 手性 AD-H 柱; 正己烷 / 异丁醇 = 99:1, 1.0mL/min, 254nm;  $t_{\text{R}}$ (major) = 18.31min;  $t_{\text{R}}$ (minor) = 22.32min].  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.37-7.25 (m, 5H), 6.86 (t,  $J$  = 8.8Hz, 2H), 6.51-6.48 (m, 2H), 6.37 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.16-4.13 (m, 2H), 4.08 (s, br, 1H), 1.21 (t,  $J$  = 7.2Hz, 3H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 166.1, 155.9 (d,  $J_{\text{F,C}}$  = 234.0Hz), 143.0 (d,  $J_{\text{F,C}}$  = 1.8Hz), 140.4 (d,  $J_{\text{F,C}}$  = 23.4Hz), 128.7 (s), 127.7 (s), 127.4 (s), 125.9 (s), 115.6 (s), 115.4 (s), 114.2 (d,  $J_{\text{F,C}}$  = 7.4Hz), 60.8, 59.5, 14.0 ppm;  $^{19}\text{F}$ -NMR (376MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = -127.4 ppm.

[0379]

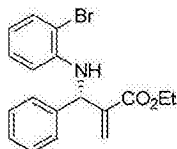


[0380] (S)-9d, 白色固体, 83% 产率. Mp 78-80 °C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +115.0$  (c1.00,  $\text{CHCl}_3$ ), 95% ee [由高效液相色谱测定, 手性 AD-H 柱; 正己烷 / 异丁醇 = 98:2, 1.0mL/min, 254nm;  $t_{\text{R}}$ (major) = 16.31min;  $t_{\text{R}}$ (minor) = 18.01min].  $^1\text{H}$



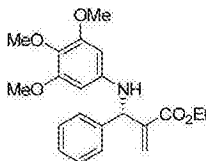
NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  =7.33-7.19(m, 7H), 6.42(d, J=8.8Hz, 2H), 6.36(s, 1H), 5.85(s, 1H), 5.35(s, 1H), 4.16-4.05(m, 3H), 1.18(t, J=7.2Hz, 3H) ppm; <sup>13</sup>C NMR(100MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  =165.9, 145.5, 140.0, 139.8, 131.7, 128.6, 127.7, 127.3, 125.9, 114.9, 109.3, 60.7, 58.8, 13.9 ppm. 图2为本实施例所得到的化合物(S)-9d的X射线晶体衍射图,由图2可确认所得到的化合物9d的绝对构型为(S),其他手性 $\beta$ -氨基- $\alpha$ -亚甲基羧酸衍生物9a-9c, 9e-9k的绝对构型通过与(S)-9d的Cotton效应的比对确定。

[0381]



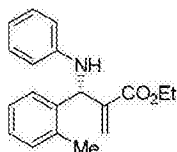
[0382] (S)-9e, 无色液体, 67%产率,  $[\alpha]_D^{20}$  =+53.3(c1.00, CHCl<sub>3</sub>), 96%ee[由高效液相色谱测定, 手性AD-H柱; 正己烷/异丁醇=99:1, 1.0mL/min, 254nm;  $t_R$ (major)=7.96min;  $t_R$ (minor)=8.76min]. <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  =7.43-7.25(m, 6H), 7.11(t, J=10.8Hz, 1H), 6.59-6.54(m, 2H), 6.38(s, 1H), 5.85(s, 1H), 5.49(d, J=8.0Hz, 1H), 4.87(d, J=7.6Hz, 1H), 4.21-4.10(m, 2H), 1.20(t, J=9.2Hz, 3H) ppm; <sup>13</sup>C NMR(100MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  =165.9, 143.4, 140.0, 139.9, 132.2, 128.7, 128.3, 127.8, 127.3, 125.9, 118.2, 112.4, 109.8, 60.8, 58.5, 13.9 ppm.

[0383]



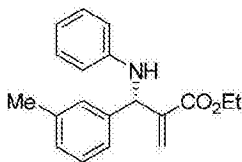
[0384] (S)-9f, 无色液体, 85%产率,  $[\alpha]_D^{20}$  =+86.6(c1.00, CHCl<sub>3</sub>), 96%ee[由高效液相色谱测定, 手性AD-H柱; 正己烷/异丁醇=85:15, 1.0mL/min, 254nm;  $t_R$ (major)=10.38min;  $t_R$ (minor)=12.36min]. <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  =7.38-7.24(m, 5H), 6.39(s, 1H), 5.95(s, 1H), 5.82(s, 2H), 5.40(s, 1H), 4.19-4.10(m, 3H), 3.73(s, 9H), 1.20(t, J=7.2Hz, 3H) ppm; <sup>13</sup>C NMR(100MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  =166.0, 153.5, 143.3, 140.4, 130.0, 128.5, 127.5, 127.2, 125.7, 90.8, 60.7, 60.6, 59.0, 55.6, 13.8 ppm

[0385]



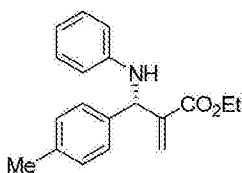
[0386] (S)-9g, 白色固体, 64%产率. Mp 93-94 °C,  $[\alpha]_D^{20}$  =+146.5(c1.00, CHCl<sub>3</sub>), 91%ee[由高效液相色谱测定, 手性AD-H柱; 正己烷/异丁醇=98:2, 1.0mL/min, 254nm;  $t_R$ (major)=6.91min;  $t_R$ (minor)=8.44min]. <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  =7.24-7.13(m, 6H), 6.71(t, J=7.2Hz, 1H), 6.55(d, J=8.0Hz, 2H), 6.43(s, 1H), 5.89(s, 1H), 5.60(s, 1H), 4.20-4.07(m, 2H), 3.85(s, br, 1H), 2.40(s, 3H), 1.18(t, J=7.2Hz, 3H) ppm; <sup>13</sup>C NMR(100MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  =166.4, 146.8, 140.0, 138.7, 136.7, 130.7, 129.1, 127.7, 126.3, 126.2, 126.0, 117.6, 112.8, 60.7, 54.7, 19.1, 14.0 ppm.

[0387]



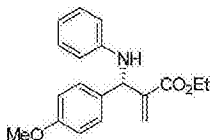
[0388] (S)-9h, 白色固体, 89% 产率.  $M_p$  56-57 °C,  $[\alpha]_D^{20} = +131.8$  (c1.00,  $CHCl_3$ ), 97% ee [由高效液相色谱测定, 手性 AD-H 柱; 正己烷 / 异丁醇 = 98:2, 1.0 mL/min, 254 nm;  $t_R$  (major) = 9.52 min;  $t_R$  (minor) = 11.05 min].  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.21-7.07 (m, 6H), 6.70 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.56 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 6.37 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.19-4.08 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.20 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H) ppm;  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 166.2, 146.7, 140.6, 140.2, 138.3, 129.1, 128.5, 128.4, 128.2, 125.7, 124.5, 117.7, 113.3, 60.7, 58.9, 21.4, 14.0 ppm.

[0389]



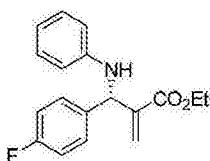
[0390] (S)-9i, 无色液体, 90% 产率,  $[\alpha]_D^{20} = +129.6$  (c1.00,  $CHCl_3$ ), 95% ee [由高效液相色谱测定, 手性 AD-H 柱; 正己烷 / 异丁醇 = 98:2, 1.0 mL/min, 254 nm;  $t_R$  (major) = 12.55 min;  $t_R$  (minor) = 14.98 min].  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.26-7.22 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 4H), 6.70 (t,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 6.56 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 6.36 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.18-4.09 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.21 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3H) ppm;  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 166.2, 146.7, 140.3, 137.7, 137.4, 129.3, 129.1, 127.4, 125.5, 117.7, 113.3, 60.7, 58.6, 21.0, 14.0 ppm.

[0391]



[0392] (S)-9j, 无色液体, 96% 产率,  $[\alpha]_D^{20} = +132.6$  (c1.00,  $CHCl_3$ ), 95% ee [由高效液相色谱测定, 手性 AD-H 柱; 正己烷 / 异丁醇 = 98:2, 1.0 mL/min, 254 nm;  $t_R$  (major) = 20.63 min;  $t_R$  (minor) = 23.04 min].  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.28 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.15 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 6.86 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 6.71 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 6.56 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 6.35 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.19-4.09 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 1.21 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H) ppm;  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 166.2, 159.0, 146.7, 140.3, 132.7, 129.0, 128.6, 125.3, 117.7, 114.0, 113.3, 60.7, 58.3, 55.2, 14.0 ppm.

[0393]



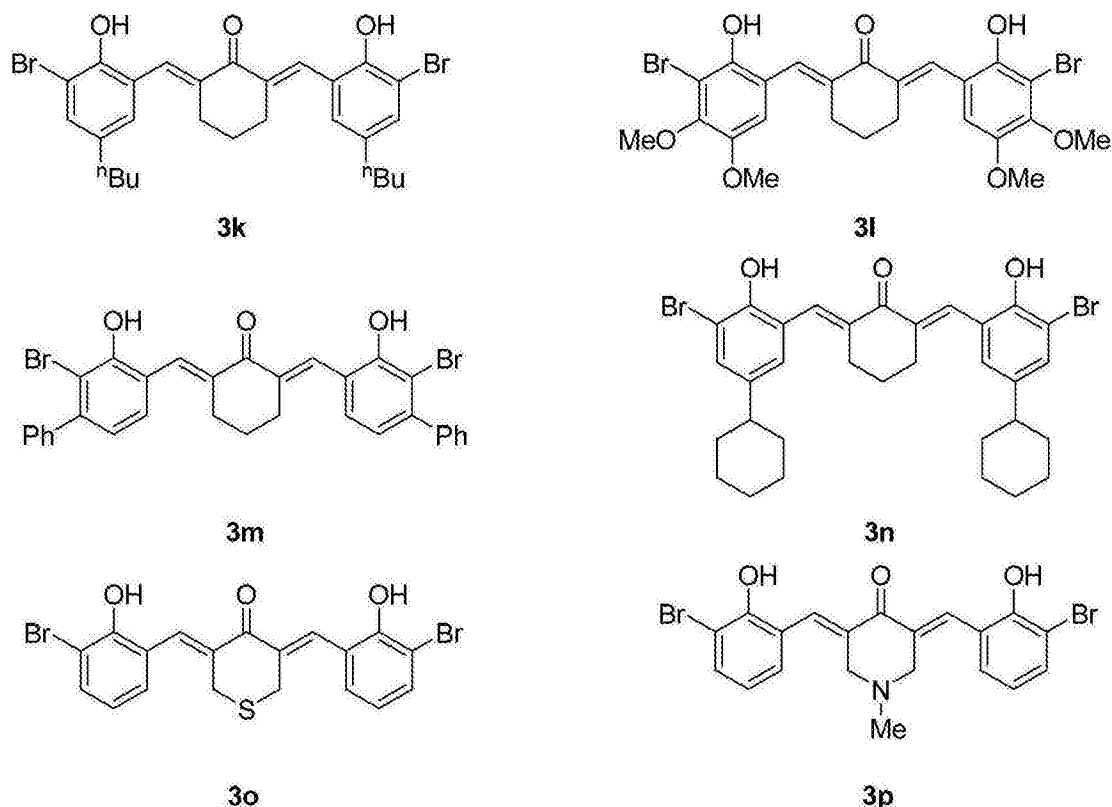
[0394] (S)-9k, 无色液体, 96% 产率,  $[\alpha]_D^{20} = +89.9$  (c1.00,  $CHCl_3$ ), 97% ee [由高效液相色谱测定, 手性 AD-H 柱; 正己烷 / 异丁醇 = 98:2, 1.0 mL/min, 254 nm;  $t_R$  (major) = 12.72 mi

$n$ ;  $t_R$  (minor) = 13.89 min].  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.35–7.32 (m, 2H), 7.16 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.01 (t,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 6.73 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 6.57 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 6.38 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.18–4.13 (m, 3H), 1.21 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 3H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 166.0, 162.2 (d,  $J_{\text{F,C}}$  = 244.0 Hz), 146.5 (s), 140.1 (s), 136.4 (d,  $J_{\text{F,C}}$  = 2.9 Hz), 129.1 (d,  $J_{\text{F,C}}$  = 7.8 Hz), 126.0 (s), 118.0 (s), 115.6 (s), 115.4 (s), 113.4 (s), 60.8, 58.3, 14.0 ppm;  $^{19}\text{F}$ -NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -114.6 ppm.

[0395] 实施例 48

[0396] 参考实施例 1 的制备方法, 分别制备了式 3k–3p 化合物

[0397]



[0398] 3k, ESI-MS  $m/z$ : 577.3 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]; 3l, ESI-MS  $m/z$ : 585.3 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ];

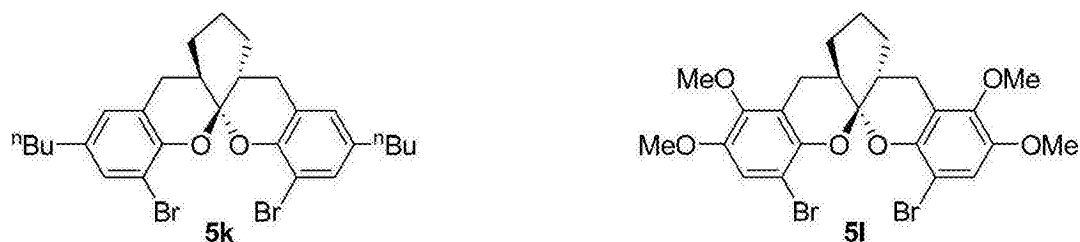
[0399] 3m, ESI-MS  $m/z$ : 617.3 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]; 3n, ESI-MS  $m/z$ : 628.5 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ];

[0400] 3o, ESI-MS  $m/z$ : 483.3 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ], 505.1 [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]; 3p, ESI-MS  $m/z$ : 580.2 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ].

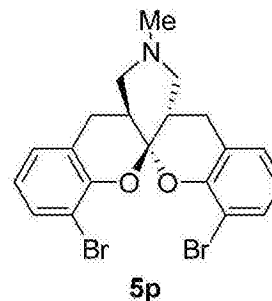
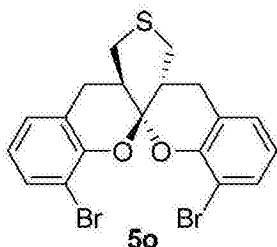
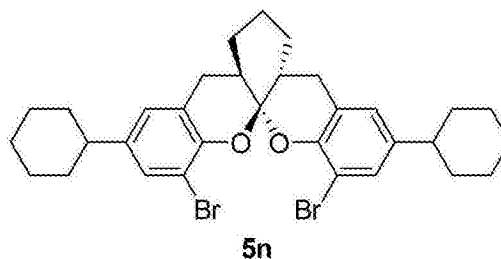
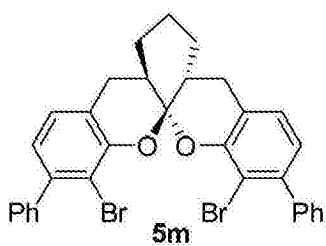
[0401] 实施例 49

[0402] 参考实施例 3 的制备方法, 以化合物 3k–3p 为原料, 分别制备了式 (R, R, R)-5k–(R, R, R)-5p 化合物

[0403]



[0404]



[0405] 5k, EI-MS (70eV) (m/z) 562 ( $M^+$ ) ; 5l, EI-MS (70eV) (m/z) 570 ( $M^+$ ) ;

[0406] 5m, EI-MS (70eV) (m/z) 602 ( $M^+$ ) ; 5n, EI-MS (70eV) (m/z) 614 ( $M^+$ ) ;

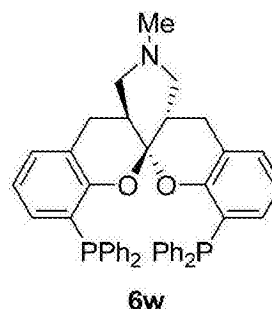
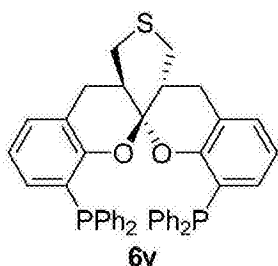
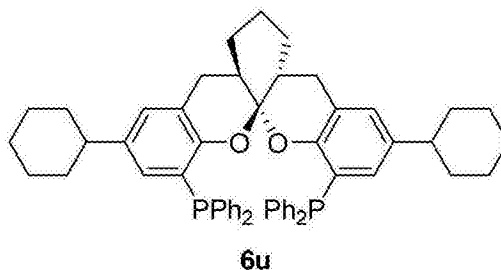
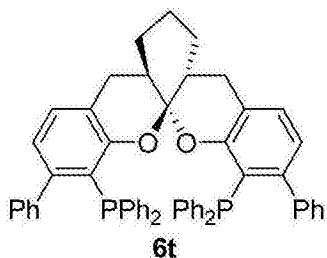
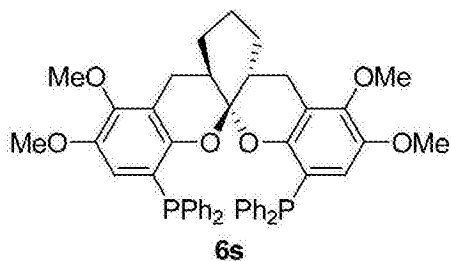
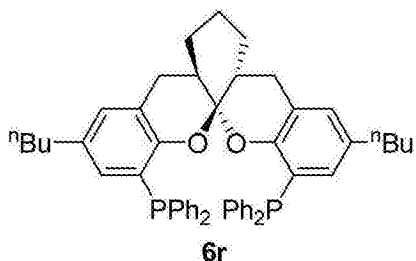
[0407] 5o, EI-MS (70eV) (m/z) 468 ( $M^+$ ) ; 5p, EI-MS (70eV) (m/z) 465 ( $M^+$ ) 。

[0408] 同理, 参考实施例 15 的制备方法, 以化合物 3k-3p 为原料, 分别制备了 (S, S, S)-5k~(S, S, S)-5p 化合物。参考实施例 17 的制备方法, 以化合物 3k-3p 为原料, 分别制备了反式-5k 化合物的消旋体和顺式-5k 化合物的消旋体~反式-5p 化合物的消旋体和顺式-5p 化合物的消旋体。

[0409] 实施例 50

[0410] 参考实施例 18 的制备方法, 以化合物 (R, R, R)-5k~(R, R, R)-5p 为原料, 分别制备了式 (R, R, R)-6r~(R, R, R)-6w 化合物

[0411]



[0412] 6r, ESI-MS  $m/z$ : 773. 8  $[M+H]^+$  ; 6s, ESI-MS  $m/z$ : 781. 5  $[M+H]^+$  ;

[0413] 6t, ESI-MS  $m/z$ : 813. 4  $[M+H]^+$ , 835. 2  $[M+Na]^+$  ; 6u, ESI-MS  $m/z$ : 826. 2  $[M+H]^+$  ;

[0414] 6v, ESI-MS  $m/z$ : 679. 9  $[M+H]^+$  ; 6w, ESI-MS  $m/z$ : 676. 8  $[M+H]^+$ 。

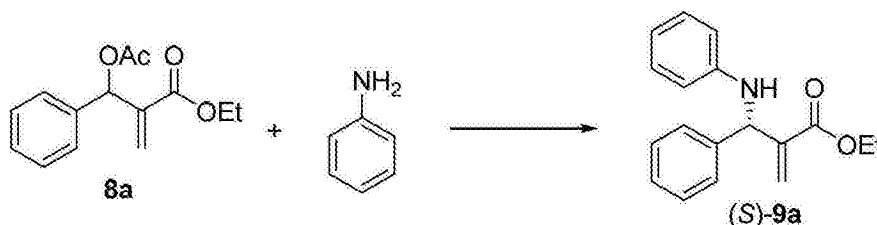
[0415] 参考实施例 41 的方法, 分别以 (S, S, S)-5k~(S, S, S)-5p 化合物为原料, 制备 (S, S, S)-6r~(S, S, S)-6w 化合物。

[0416] 参考实施例 43 的方法, 分别以消旋的化合物 5k~5p 为原料, 制备消旋的 6r~6w 化合物。

[0417] 实施例 51

[0418] 参照实施例 46 的方法, 将配体 (R, R, R)-6r~(R, R, R)-6w 与金属盐  $[Pd(\eta-C_3H_5)Cl]_2$  现场制备催化剂, 应用于 Morita-Baylis-Hillman 结合物 8a 的不对称烯丙基胺化中, 制备手性的  $\beta$ -氨基- $\alpha$ -亚甲基羧酸衍生物 9a。

[0419]



[0420] 反应如下: 氩气氛围下,  $[Pd(C_3H_5)Cl]_2$  (1. 8mg, 0. 005mmol) 分别与双膦配体 (R, R, R)-6k~6p (0. 0125mmol) 分别加入一 schlenk 管中, 加入无水  $CH_2Cl_2$  (5mL), 室温下搅拌 10 分钟, 催化剂即制备好, 再先后加入底物 8a (124. 1mg, 0. 5mmol),  $K_2CO_3$  (1. 0M 水溶液, 1. 5mL, 1. 5mmol) 和苯胺 (140mg, 1. 5mmol)。室温下搅拌三小时后, 用二氯甲烷萃取

(3×10mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后, 柱层析纯化, 得粘稠液体 (S)-9a。

[0421] 表 1 不对称胺化结果

	配体	(S)-9a 的产率 (%)	ee (%)	
	1	(R,R,R)-6r	89	(+)-91
	2	(R,R,R)-6s	91	(+)-92
[0422]	3	(R,R,R)-6t	85	(+)-88
	4	(R,R,R)-6u	83	(+)-93
	5	(R,R,R)-6v	90	(+)-90
	6	(R,R,R)-6w	88	(+)-92

[0423] 在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考, 就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解, 在阅读了本发明的上述讲授内容之后, 本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改, 这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

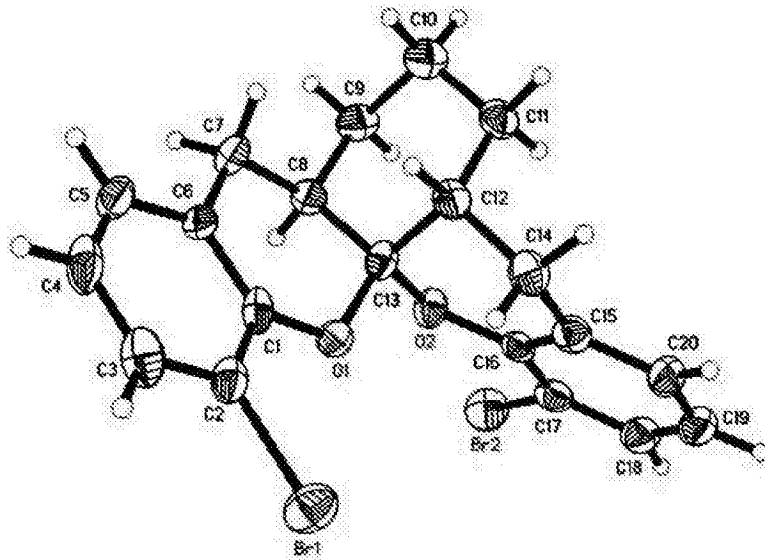


图 1

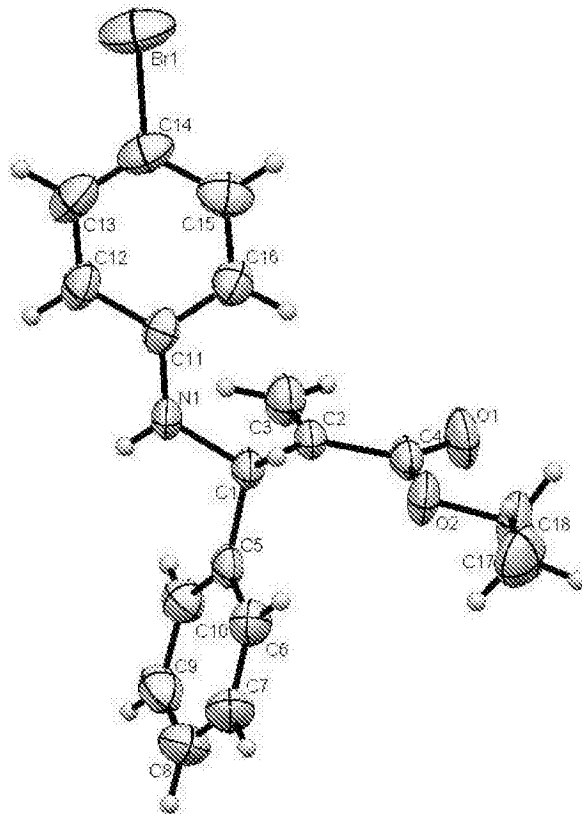


图 2