



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102391306 B

(45) 授权公告日 2014. 09. 03

(21) 申请号 201110252000. 7

C07C 67/303(2006. 01)

(22) 申请日 2011. 08. 31

C07C 69/42(2006. 01)

(73) 专利权人 浙江九洲药业股份有限公司

C07C 59/13(2006. 01)

地址 318000 浙江省台州市椒江区外沙路
99 号

C07C 59/125(2006. 01)

(72) 发明人 周其林 朱守非 余艳波 李坤
王立新

(56) 对比文件

CN 101565434 A, 2009. 10. 28,

CN 101565366 A, 2009. 10. 28,

朱守非. 手性螺环单膦和膦-氮配体的合成
和应用研究. 《中国博士学位论文全文数据库工
程科技 I 辑》. 2008, (第 5 期),

朱守非. 手性螺环单膦和膦-氮配体的合成
和应用研究. 《中国博士学位论文全文数据库工
程科技 I 辑》. 2008, (第 5 期),

(51) Int. Cl.

审查员 陈云华

C07F 9/50(2006. 01)

C07F 19/00(2006. 01)

B01J 31/24(2006. 01)

C07B 35/02(2006. 01)

C07C 51/36(2006. 01)

C07C 57/30(2006. 01)

C07C 59/64(2006. 01)

C07C 57/58(2006. 01)

C07C 53/128(2006. 01)

权利要求书3页 说明书19页

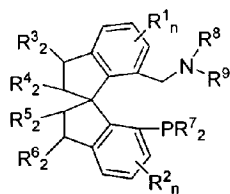
(54) 发明名称

螺环苄胺-膦和制备方法及其应用

(57) 摘要

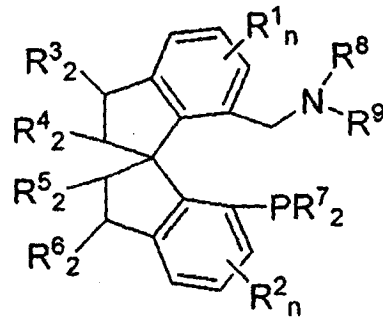
本发明涉及一种螺环苄胺-膦和制备方法及其应用。具有式(I)所示结构的化合物,其中 $n = 0 \sim 3$; $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ 的取值如权利要求 1 所定义。以取代的 7-三氟甲磺酰氧基-7'-二芳基膦基-1,1'-螺二氢茚为起始原料,经两步或三步反应合成。将该新型螺环苄胺-膦和铈前体进行络合,再经过离子交换,可以得到含不同阴离子的铈/螺环苄胺-膦络合物。本发明螺环苄胺-膦的铈络合物能够催化多种 α -取代丙烯酸的不对称氢化反应,表现出很高的活性和对映选择性,具有很好的工业化前景。

CN 102391306 B



(I)

1. 一种螺环苄胺-膦,其特征在于它具有式(I)所示结构的化合物:



(I)

其中: $n = 0 \sim 3$; R^1 、 R^2 分别为 H;

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 分别为 H;

R^7 为苯基、取代的苯基;

R^8 、 R^9 分别为 H、 $C_1 \sim C_8$ 烷基、苄基; R^8 和 R^9 可以相同,也可以不同;

所述取代的苯基中,取代基为 $C_1 \sim C_8$ 烷基、 $C_1 \sim C_8$ 烷氧基。

2. 按照权利要求 1 所述的螺环苄胺-膦,其特征在于:

所述的 $C_1 \sim C_8$ 烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、仲戊基、叔戊基、正己基、异己基、新己基、仲己基、叔己基、正庚基、异庚基、新庚基、仲庚基、叔庚基、正辛基、异辛基、新辛基、仲辛基或叔辛基;

所述的 $C_1 \sim C_8$ 烷氧基为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、仲戊氧基、叔戊氧基、正己氧基、异己氧基、新己氧基、仲己氧基、叔己氧基、正庚氧基、异庚氧基、新庚氧基、仲庚氧基、叔庚氧基、正辛氧基、异辛氧基、新辛氧基、仲辛氧基或叔辛氧基。

3. 按照权利要求 1 所述的螺环苄胺-膦,其特征在于它包含具有相同的化学结构通式但具有不同的立体结构和旋光性能的外消旋体、右旋体和左旋体。

4. 按照权利要求 1 所述的螺环苄胺-膦,其特征在于它是:

7-胺甲基-7'-二(3,5-二叔丁基苯基)膦基-1,1'-螺二氢茛

7-胺甲基-7'-二苯基膦基-1,1'-螺二氢茛

7-胺甲基-7'-二(4-甲基苯基)膦基-1,1'-螺二氢茛

7-胺甲基-7'-二(4-甲氧基苯基)膦基-1,1'-螺二氢茛

7-胺甲基-7'-二(3,5-二甲基苯基)膦基-1,1'-螺二氢茛

N-甲基-7-胺甲基-7'-二(3,5-二叔丁基苯基)膦基-1,1'-螺二氢茛

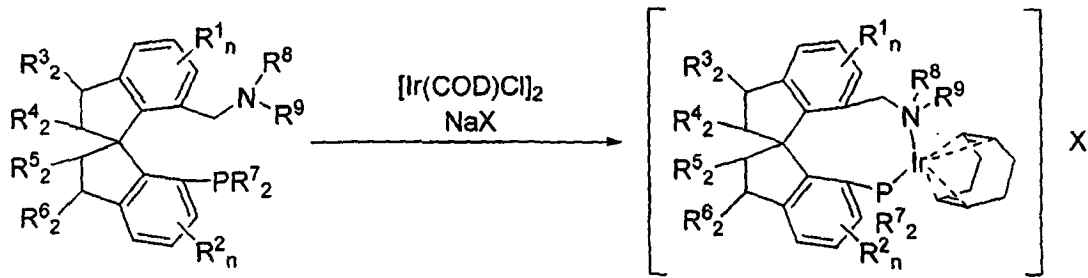
N-苄基-7-胺甲基-7'-二(3,5-二叔丁基苯基)膦基-1,1'-螺二氢茛。

5. 权利要求 1 所述的螺环苄胺-膦的制备方法,其特征在于包括如下步骤:

以取代的 7-三氟甲磺酰氧基-7'-二芳基膦基-1,1'-螺二氢茛 1 为起始原料,首先通过钯催化的氰基化反应制备中间体 2;

氰基化合物 2 在还原剂作用下,得到 R^8 和 R^9 同时为 H 的螺环苄胺-膦 3;

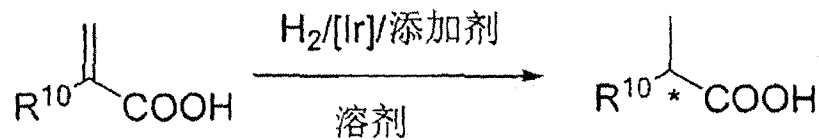
对螺环苄胺-膦 3 的氨基进行取代反应,制备 R^8 和 R^9 不同时为 H 的其它螺环苄胺-膦;具体反应如下:



其中： $n = 0 \sim 3$ ； R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 X 的取值如权利要求6所定义；COD为1,5-环辛二烯。

9. 按照权利要求8所述的制备方法，所述1,5-环辛二烯被乙烯或降冰片二烯替换；所述钠盐被钾盐、铵盐、银盐或铯盐替换。

10. 权利要求6所述的螺环苄胺-膦的铱络合物的应用，其特征在于它作为催化剂用于 α -取代丙烯酸的不对称氢化：



其中： $[Ir]$ 为权利要求6所述的螺环苄胺-膦的铱络合物； R^{10} 是 $C_1 \sim C_8$ 烷基、卤代烷基、苄基、苯乙基、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、呋喃基、噻吩基、 $C_1 \sim C_8$ 烷氧基、苯甲氧基、苯氧基；所述取代苯基的取代基为甲氧基、氯、氟，苯-二取代基；所述的取代萘基的取代基为甲氧基；星号标记的位置为手性中心。

11. 按照权利要求10所述的应用，其特征在于将催化剂和底物加入反应釜内管中，加入添加剂和溶剂，密封反应釜并用氢气置换3~10次，充氢气至压力为0.1~10MPa，在0~100℃搅拌反应至结束。

12. 按照权利要求10所述的应用，其特征在于所述的催化氢化反应条件是：所用溶剂是 $C_1 \sim C_6$ 的醇类；催化剂用量为0.001~1mol%；底物浓度为0.001~10.0M；添加剂为异丙胺、叔丁胺、二甲胺、二乙胺、二异丙胺、二异丙基乙基胺、三甲胺、三乙胺、1,8-二氮杂双环[5,4,0]十一-7-烯、1,4-二氮杂二环[2,2,2]辛烷、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸氢钠、叔丁醇钠、氢氧化铯、碳酸铯、碳酸氢铯、叔丁醇铯、氢氧化铯、碳酸铯中的一种或几种；反应温度为0~100℃；氢气压力为0.1~10MPa；反应10分钟~48小时。

螺环苄胺-膦和制备方法及其应用

技术领域

[0001] 本发明涉及一种新型螺环苄胺-膦和制备方法及其应用。具体的讲是以取代的7-三氟甲磺酰氧基-7'-二芳基膦基-1,1'-螺二氢茛为起始原料,经两步或三步反应合成本发明所说的新型螺环苄胺-膦。将该新型螺环苄胺-膦和铈前体进行络合,再经过离子交换,可以得到含不同阴离子的铈/螺环苄胺-膦络合物。该新型螺环苄胺-膦的铈络合物能够催化多种 α -取代丙烯酸的不对称氢化反应,表现出很高的活性和对映选择性,具有很好的工业化前景。

背景技术

[0002] 过渡金属催化的不对称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. *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Wiley, New York, 2000)。催化不对称合成的关键是手性催化剂的合成。而手性催化剂的合成,其核心是手性配体的合成,因为手性配体是手性催化剂产生不对称控制的源泉。设计合成新型手性配体和催化剂是催化不对称合成发展的原动力。

[0003] 手性羧酸被广泛地应用于药物和天然产物的合成中,是一类重要的合成砌块。其中 α -芳基取代丙酸,如萘普生和布洛芬,是当今世界上广泛应用的非甾体类镇痛消炎药。发展高效、高选择性地合成光学活性 α -取代丙酸的方法,具有重要的应用价值。过渡金属催化 α -取代丙烯酸的不对称氢化是获得该类化合物最直接、最有效的方法之一。在过去的几十年里,人们对过渡金属催化 α -取代丙烯酸的不对称氢化进行了大量研究,发展出了一些有效的手性配体和催化剂。迄今在 α -取代丙烯酸的不对称氢化中取得最好结果的是轴向手性双膦配体和钐的络合物催化剂,但是该类催化剂一般要求氢气压力在6MPa以上才能给出好的结果,如果降低氢气压力,反应的活性和对映选择性随之降低。(1. Ohta, T.; Takaya, H.; Kitamura, M.; Nagai, K.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 3174; 2. Chan, A. S. C.; Laneman, S. A. US5144050, 1992; 3. Benincori, T.; Brenna, E.; Sannicolò, F.; Trimarco, L.; Antognazza, P.; Cesarotti, E.; Demartin, F.; Pilati, T. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 6244; 4. Pai, C.-C.; Lin, C.-W.; Lin, C.-C.; Chen, C.-C.; Chan, A. S. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 11513; 5. Qiu, L.; Wu, J.; Chan, S.; Au-Yeung, T. T.-L.; Ji, J.-X.; Guo, R.; Pai, C.-C.; Zhou, Z.; Li, X.; Fan, Q.-H.; Chan, A. S. C. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2004, 101, 5815)。这种高压的反应条件对仪器设备要求很高,而且在生产中会面临很多安全问题。双膦配体和铈的络合物催化剂也被用于 α -取代丙烯酸的不对称氢化,虽然部分铈催化剂在 α -芳基取代丙烯酸的不对称氢化中取得较高的对映选择性,但是催化剂用量比较大(1mol%),而且对 α -烷基取代丙烯酸底物只有中等的对映选择性(1. Robin, F.; Mercier, F.; Ricard, L.; Mathey, F.; Spagnol, M. *Chem. Eur. J.* 1997, 3, 1365; 2. Hu, W.-H.; Pai, C. C.; Chen, C. C.; Xue, G.-P.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* 1998, 9, 3241; 3. Zupančič, B.; Mohar, B.; Stephan, M. *Org. Lett.* 2010, 12, 3022)。最近,一些手性膦-噁唑啉配体和铈的络合物也被用于催化 α -取代丙烯酸的不对称氢化,但是其转化数(TON

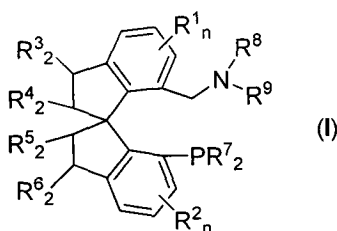
< 100) 和转化频率 (TOF < 13h^{-1}) 较低,对映选择性最高仅有 88% ee,无法满足实际应用的要求 (1. Scriveranti, A. ;Bovo, S. ;Ciappa, A. ;Matteoli, U. Tetrahedron Lett. 2006, 47, 9261 ;2. Zhang, Y. ;Han, Z. -B. ;Li, F. -Y. ;Ding, K. -L. ;Zhang, A. Chem. Commun. 2010, 46, 156)。综上所述,对于 α -取代丙烯酸的不对称催化氢化反应,已有手性配体和催化剂还存在着氢气压力高、催化剂用量大、反应时间长、底物比较局限等缺点,不利于实际应用。因此发展新型高效的手性配体和相应催化剂,克服已知配体和催化剂存在的缺点是本领域研究的重点之一。

发明内容

[0004] 本发明的目的是提供一种螺环苄胺-膦和制备方法及其应用,可以克服已有技术的缺点。该新型螺环苄胺-膦的铱络合物能够催化多种 α -取代丙烯酸的不对称氢化反应,表现出很高的活性和对映选择性,具有很好的工业化前景。

[0005] 本发明提供的螺环苄胺-膦具有式 (I) 所示结构的化合物:

[0006]



[0007] 其中: $n = 0 \sim 3$; R^1 、 R^2 分别为 H、 $C_1 \sim C_8$ 烷基、卤代烷基、 $C_1 \sim C_8$ 烷氧基、 $C_2 \sim C_8$ 酰氧基、 $C_1 \sim C_8$ 酰基、 $C_2 \sim C_8$ 酯基、($C_1 \sim C_8$ 酰基) 氨基、二 ($C_1 \sim C_8$ 烷基) 氨基、卤素、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、呋喃基、噻吩基,或当 $n \geq 2$ 时为并脂环或并芳环; R^1 和 R^2 可以相同,也可以不同;

[0008] R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 分别为 H、 $C_1 \sim C_8$ 烷基、卤代烷基、 $C_1 \sim C_8$ 烷氧基、 $C_2 \sim C_8$ 酰氧基、 $C_1 \sim C_8$ 酰基、 $C_2 \sim C_8$ 酯基、($C_1 \sim C_8$ 酰基) 氨基、二 ($C_1 \sim C_8$ 烷基) 氨基、卤素、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、呋喃基、噻吩基,或 $R^3 \sim R^4$ 、 $R^5 \sim R^6$ 为并脂环或芳环; R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 可以相同,也可以不同;

[0009] R^7 为 $C_1 \sim C_8$ 烷基、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、呋喃基、噻吩基;

[0010] R^8 、 R^9 分别为 H、 $C_1 \sim C_8$ 烷基、苄基、取代的苯甲基、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、呋喃基、噻吩基; R^8 和 R^9 可以相同,也可以不同;

[0011] 所述取代的苯基或萘基中,取代基为 $C_1 \sim C_8$ 烷基、 $C_1 \sim C_8$ 烷氧基、羟基、 $C_2 \sim C_8$ 酰氧基、卤素、氨基、($C_1 \sim C_8$ 酰基) 氨基、二 ($C_1 \sim C_8$ 烷基) 氨基、 $C_1 \sim C_8$ 酰基、 $C_2 \sim C_8$ 酯基中的一种或几种;取代基数目为 0 ~ 5。

[0012] 本发明所述的螺环苄胺-膦 (I) 中:

[0013] 所述的 $C_1 \sim C_8$ 烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、仲戊基、叔戊基、正己基、异己基、新己基、仲己基、叔己基、正庚基、异庚基、新庚基、仲庚基、叔庚基、正辛基、异辛基、新辛基、仲辛基或叔辛基;

[0014] 所述的 $C_1 \sim C_8$ 烷氧基为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、仲戊氧基、叔戊氧基、正己氧基、异

己氧基、新己氧基、仲己氧基、叔己氧基、正庚氧基、异庚氧基、新庚氧基、仲庚氧基、叔庚氧基、正辛氧基、异辛氧基、新辛氧基、仲辛氧基或叔辛氧基；

[0015] 所述的 $C_1 \sim C_8$ 酰基为甲酰基、乙酰基、丙酰基、正丁酰基、异丁酰基、正戊酰基、异戊酰基、仲戊酰基、新戊酰基、正己酰基、异己酰基、新己酰基、仲己酰基、正庚酰基、异庚酰基、新庚酰基、仲庚酰基、正辛酰基、异辛酰基、新辛酰基、仲辛酰基、1-环丙基甲酰基、1-环丁基甲酰基、1-环戊基甲酰基、1-环己基甲酰基、1-环庚基甲酰基；

[0016] 所述的 $C_2 \sim C_8$ 酰氧基为乙酰氧基、丙酰氧基、正丁酰氧基、异丁酰氧基、正戊酰氧基、异戊酰氧基、仲戊酰氧基、新戊酰氧基、正己酰氧基、异己酰氧基、新己酰氧基、仲己酰氧基、正庚酰氧基、异庚酰氧基、新庚酰氧基、仲庚酰氧基、正辛酰氧基、异辛酰氧基、新辛酰氧基、仲辛酰氧基、1-环丙基甲酰氧基、1-环丁基甲酰氧基、1-环戊基甲酰氧基、1-环己基甲酰氧基、1-环庚基甲酰氧基；

[0017] 所述的 $C_2 \sim C_8$ 酯基为甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、异丙氧羰基、丁氧羰基、异丁氧羰基、正戊氧羰基、异戊氧羰基、新戊氧羰基、仲戊氧羰基、叔戊氧羰基、环戊氧羰基、正己氧羰基、异己氧羰基、新己氧羰基、仲己氧羰基、叔己氧羰基、环己氧羰基、正庚氧羰基、异庚氧羰基、新庚氧羰基、仲庚氧羰基、叔庚氧羰基、环庚氧羰基；

[0018] 所述的卤代烷基为含氟、氯、溴或碘的卤代烷基。

[0019] 本发明所述的螺环苄胺-膦 (I) 还包含具有相同的化学结构通式但具有不同的立体结构和旋光性能的外消旋体、右旋体和左旋体。

[0020] 本发明所述的螺环苄胺-膦的制备方法包括如下步骤：

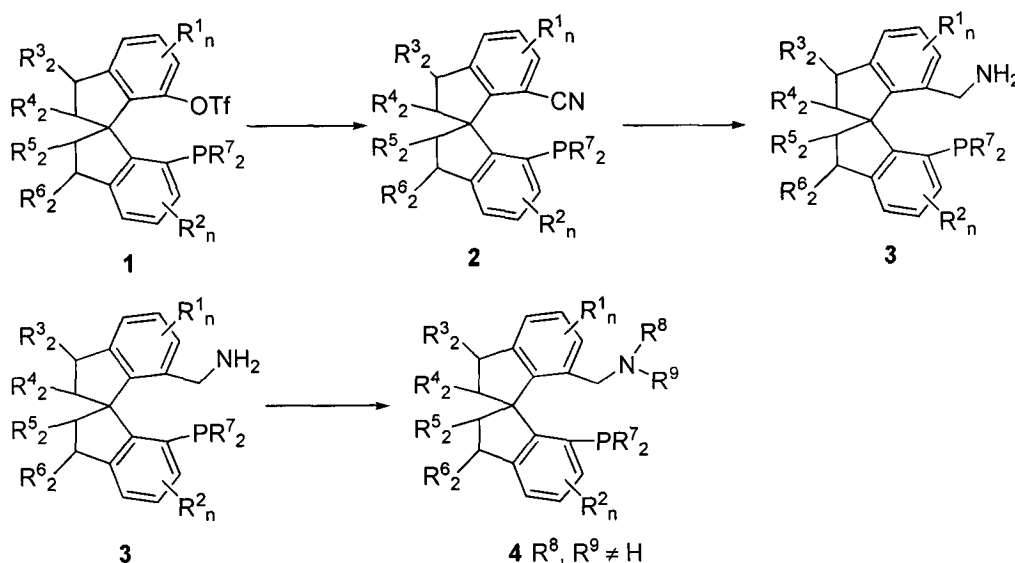
[0021] 以取代的 7-三氟甲磺酰氧基-7'-二芳基膦基-1,1'-螺二氢茛 1 为起始原料，首先通过钯催化的氰基化反应制备中间体 2；

[0022] 氰基化合物 2 在还原剂作用下，得到 R^8 和 R^9 同时为 H 的螺环苄胺-膦 3；

[0023] 对螺环苄胺-膦 3 的氨基进行取代反应，制备 R^8 和 R^9 不同时为 H 的其它螺环苄胺-膦。

[0024] 具体反应如下：

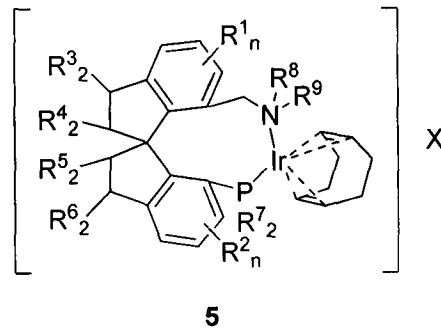
[0025]




[0026] 其中 $n = 0 \sim 3$; $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ 的取值如上述化合物 (I) 所定义。

[0027] 本发明提供了一种由螺环苄胺-膦制备的螺环苄胺-膦的铱络合物 5 具有如下的结构式：

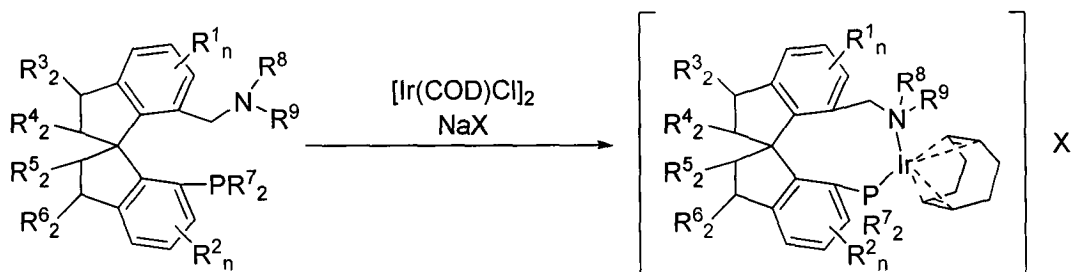
[0028]



[0029] 其中： 是环辛二烯； $n = 0 \sim 3$ ； $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ 的取值如权利要求 1 所定义； X 为卤素、 $C_1 \sim C_8$ 的羧酸根、硫酸根、四(3,5-双三氟甲基苯基)硼酸根、四(五氟苯基)硼酸根、四(全氟叔丁氧基)铝离子、四(六氟异丙氧基)铝离子、六氟磷酸根、六氟锑酸根、高氯酸根、四氟硼酸根或三氟甲磺酸根。环辛二烯配体可以被乙烯、降冰片二烯取代。

[0030] 所述的螺环苄胺-膦的铱络合物的制备方法是经过如下步骤制备：在有机溶剂（二氯甲烷、三氯甲烷或 1,2-二氯乙烷中的一种或几种）中， $10 \sim 50^\circ\text{C}$ 下，螺环苄胺-膦 (1mol)、一价铱化合物，如 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (COD = 环辛二烯) ($0.5 \sim 1\text{mol}$) 反应 $0.5 \sim 24$ 小时，制备得到以 Cl 为阴离子的螺环苄胺-膦的铱络合物，再通过阴离子交换得到具有不同阴离子的螺环苄胺-膦的铱络合物：

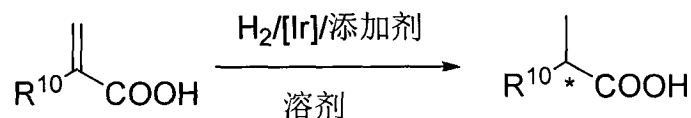
[0031]



[0032] 其中： $n = 0 \sim 3$ ； $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, X$ 的取值如权利要求 6 所定义；COD 为 1,5-环辛二烯；环辛二烯配体可以被乙烯、降冰片二烯取代；钠盐可以被相应的钾盐、铵盐、银盐或铊盐取代。

[0033] 所述的螺环苄胺-膦的铱络合物的应用是用于催化 α -取代丙烯酸的不对称氢化反应。

[0034]



[0035] 其中： $[\text{Ir}]$ 为权利要求 6 所述的螺环苄胺-膦的铱络合物； R^{10} 是 $C_1 \sim C_8$ 烷基、卤代烷基、苄基、苯乙基、苯基、取代的苯基、萘基、取代的萘基、呋喃基、噻吩基、 $C_1 \sim C_8$ 烷氧

基、苯甲氧基、苯氧基；星号标记的位置为手性中心。

[0036] 具体过程是：将催化剂和底物加入反应釜内管中，加入添加剂和溶剂，密封反应釜并用氢气置换 3 ~ 10 次，充氢气至指定压力，在指定温度下搅拌反应至结束；

[0037] 所述的催化氢化反应条件是：所用溶剂是 C₁ ~ C₆ 的醇类；催化剂用量为 0.001 ~ 1mol%；底物浓度为 0.001 ~ 10.0M；添加剂为异丙胺、叔丁胺、二甲胺、二乙胺、二异丙胺、二异丙基乙基胺、三甲胺、三乙胺、1,8-二氮杂双环 [5,4,0] 十一-7-烯、1,4-二氮杂二环 [2,2,2] 辛烷、氯化钠、氢氧化钠、碳酸钠、碳酸氢钠、叔丁醇钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸氢钾、叔丁醇钾、氢氧化铯、碳酸铯中的一种或几种；反应温度为 0 ~ 100℃；氢气压力为 0.1 ~ 10MPa；反应 10 分钟 ~ 48 小时。

[0038] 本发明以取代的 7-三氟甲磺酰氧基-7'-二芳基膦基-1,1'-螺二氢茛为起始原料，经两或三步反应合成本发明所说的新型螺环苄胺-膦。将该新型螺环苄胺-膦和铱前体进行络合，再经过离子交换，可以得到含不同阴离子的铱/螺环苄胺-膦络合物。该新型螺环苄胺-膦的铱络合物能够催化多种 α -取代丙烯酸的不对称氢化反应，并表现出以下特点：工作压力较低（通常为 0.6MPa），即使在常压下也能很好地完成不对称催化氢化；底物适用范围很广，对 α -芳基取代丙烯酸、 α -烷基取代丙烯酸都能给出很好的结果；对官能团的耐受性很好，侧链上的酯基、烷氧基、芳氧基都不影响反应结果；效率很高，转化频率可达 6000 次/小时，转化数可达 10000；对映选择性可达 99% ee。上述特点表明，本发明所提供的新型螺环苄胺-膦及其铱络合物催化剂克服了已有技术的缺点，是目前 α -取代丙烯酸不对称催化氢化的最高效的配体和催化剂之一，具有很好的工业化前景。

具体实施方式

[0039] 通过下述实施实例将有助于进一步理解本发明，但不应将此理解为本发明上述主题的保护范围仅限于以下的实施例，凡基于本发明上述内容所实现的技术均属于本发明的范围。特别说明：

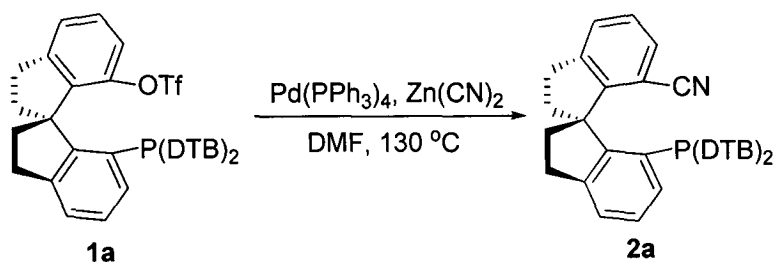
[0040] 实施例中使用了缩写，其含义如下：

[0041] Me 是甲基，Et 是乙基，^tBu 是叔丁基，Ph 是苯基，An 是对甲氧基苯基，Xyl 是 3,5-二甲基苯基，DTB 是 3,5-二叔丁基苯基，BAr_F 是四(3,5-双三氟甲基苯基)硼酸根；OTf 是三氟甲磺酸根；ClO₄ 是高氯酸根；BF₄ 是四氟硼酸根；PF₆ 是六氟磷酸根；DMF 是 N,N-二甲基甲酰胺；THF 是四氢呋喃；NMR 是核磁共振，手性 HPLC 是装有手性色谱柱的高效液相色谱，手性 SFC 是装有手性色谱柱的超临界流体色谱，手性 GC 是装有手性毛细管柱的气相色谱；ee 值为对映异构体过量值；S/C 是底物与催化剂物质的量的比。

[0042] 所用溶剂在使用前用通用的标准操作提纯，干燥；所用试剂均为市售或按照已有文献方法合成得到，并在使用前提纯。

[0043] 实施例 1：(S)-7-氰基-7'-二(3,5-二叔丁基苯基)膦基-1,1'-螺二氢茛的制备

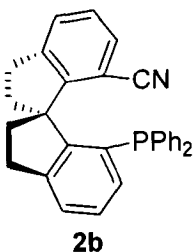
[0044]



[0045] 氮气保护下,向装有(S)-1a(2.0g,2.6mmol)、四(三苯基膦)钯(450mg,0.4mmol)和氰化锌(610mg,5.2mmol)的Schlenk瓶中加入4mL DMF,加热到160°C搅拌反应3天。反应结束后,将体系冷至室温,加入乙酸乙酯稀释,所得混合液用饱和碳酸钠水溶液洗涤,无水硫酸钠干燥。旋蒸脱除溶剂,残余物经硅胶柱层析(石油醚/二氯甲烷=15:1)得2a(1.5g,88%),为白色固体。熔点:212-214°C。 $[\alpha]_D^{30} -126$ (c 0.5, CH₂Cl₂)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.41(d, J = 7.6Hz, 1H, Ar-H), 7.31-7.30(m, 2H, Ar-H), 7.24-7.20(m, 2H, Ar-H), 7.09(t, J = 7.6Hz, 1H, Ar-H), 7.03-7.00(m, 1H, Ar-H), 6.94-6.88(m, 3H, Ar-H), 6.78(d, J = 7.6Hz, 2H, Ar-H), 3.21-3.03(m, 4H, CH₂), 2.75-2.67(m, 1H, CH₂), 2.43-2.35(m, 3H, CH₂), 1.22(s, 18H, CH₃), 1.16(s, 18H, CH₃); ³¹P NMR(162MHz, CDCl₃) δ -16.9(s); ¹³C NMR(100MHz, CDCl₃) δ 154.9, 153.8, 153.5, 150.4, 150.3, 150.2, 146.0, 144.6, 144.5, 138.2, 138.1, 135.5, 134.9, 133.7, 133.5, 131.3, 128.7, 128.1, 127.9, 127.4, 125.7, 122.7, 121.9, 117.3, 109.2, 63.0, 41.3, 40.0, 39.9, 35.2, 35.1, 31.8, 31.7, 31.3. HRMS(ESI) calcd for [M+H, C₄₆H₅₇NP]⁺:654.4223, Found 654.4230.

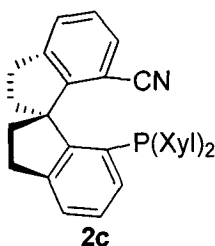
[0046] 以下化合物的合成方法与实施例1相同。

[0047]



[0048] 白色固体。收率:89%,熔点:176-178°C; $[\alpha]_D^{20} -190$ (c 1.05, CHCl₃); ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.42-6.92(m, 16H, Ar-H), 3.16-3.05(m, 4H, CH₂), 3.19-3.00(m, 1H, CH₂), 2.55-2.32(m, 3H, CH₂); ³¹P NMR(121MHz, CDCl₃) δ -19.5(s); ¹³C NMR(75MHz, CDCl₃) δ 154.4, 153.8, 145.8, 144.8, 144.7, 138.7, 135.9, 134.8, 134.0, 133.8, 133.5, 133.3, 132.6, 132.3, 131.4, 128.8, 128.6, 128.4, 128.3, 127.3, 125.8, 127.3, 108.7, 62.8, 41.1, 39.7, 31.4, 31.0; HRMS(EI) calcd for C₃₀H₂₄NP:429.1646, Found 429.1647.

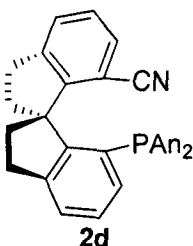
[0049]



[0050] 白色固体。收率:88%,熔点:194-196°C。 $[\alpha]_D^{30} -183$ (c 0.5, CH₂Cl₂)。 ¹H

NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.25(d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.19-7.17(m, 1H, Ar-H), 7.11-7.07(m, 1H, Ar-H), 6.93-6.87(m, 2H, Ar-H), 6.78-6.74(m, 2H, Ar-H), 6.65(d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 6.57-6.50(m, 4H, Ar-H), 3.15-2.92(m, 4H, CH_2), 2.77-2.69(m, 1H, CH_2), 2.34-2.22(m, 3H, CH_2), 2.10(s, 6H, CH_3), 2.07(s, 6H, CH_3); ^{31}P NMR(162MHz, CDCl_3) δ -20.1(s); ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3) δ 153.1, 153.0, 152.2, 152.0, 144.6, 143.4, 143.3, 137.3, 137.2, 136.4, 136.2, 136.1, 133.6, 133.5, 131.9, 131.7, 130.9, 130.7, 130.0, 129.8, 129.7, 129.1, 128.8, 127.3, 126.8, 125.5, 124.3, 115.9, 107.6, 61.6, 40.2, 38.6, 30.3, 30.0, 29.9, 20.3, 20.2. HRMS(ESI) calcd for $[\text{M}+\text{H}, \text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{NP}]^+$: 486.2345, Found 486.2345.

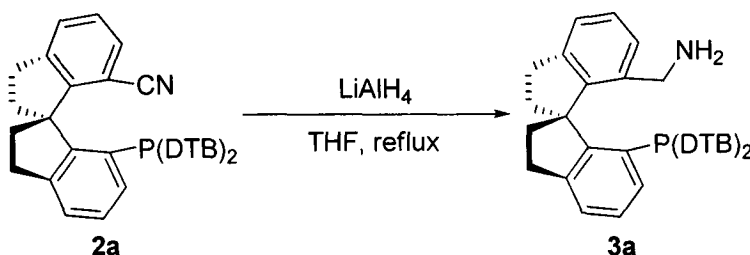
[0051]



[0052] 白色固体。收率:90%, 熔点:166-168 $^{\circ}\text{C}$. $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ -190(c 0.5, CH_2Cl_2). ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.41(d, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.28(d, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.19(t, $J = 7.4\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 7.11(t, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H, Ar-H), 6.96(m, 6H, Ar-H), 6.77(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 4H, Ar-H), 3.79(s, 3H, CH_3), 3.76(s, 3H, CH_3), 3.08(m, 4H, CH_2), 2.58(dd, $J = 21.6$ and 10.2Hz , 1H, CH_2), 2.34(dd, $J = 17.5$ and 9.4Hz , 3H, CH_2). ^{31}P NMR(162MHz, CDCl_3) δ -23.8(s); ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3): δ 170.3, 159.5, 159.3, 153.5, 152.4, 152.2, 145.0, 143.9, 143.8, 134.6, 134.4, 134.1, 133.5, 133.1, 132.9, 130.6, 128.9, 128.8, 128.1, 127.3, 126.7, 126.6, 126.5, 125.7, 124.9, 116.5, 113.5, 113.4, 113.3, 108.0, 62.1, 59.7, 54.6, 54.5, 40.4, 38.7, 38.6, 30.7, 30.3, 20.5, 13.8. HRMS(MALDI) calcd for $[\text{M}+\text{H}, \text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{NO}_2\text{P}]^+$: 490.1933, Found 490.1922.

[0053] 实施例 2:(S)-7-胺甲基-7'-二(3,5-二叔丁基苯基)膦基-1,1'-螺二氢茚的制备

[0054]

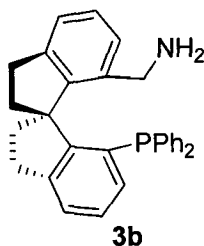


[0055] 在冰水浴冷却下,向四氢铝锂(304mg, 8mmol)和 40mL 四氢呋喃混合形成的悬浊液中缓慢滴加(S)-2a(1.0g, 1.53mmol)的四氢呋喃(20mL)溶液。滴加完成后,撤去冰水浴,自然升至室温,然后加热回流过夜, TLC 确定反应终点。反应结束后,冷却体系至室温,小心地加入 40mL 水淬灭反应,旋转蒸发除去四氢呋喃,残余物以乙酸乙酯稀释,依次用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥。旋蒸脱除溶剂,残余物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=2:1,加入 2% 的三乙胺)得到 3a(0.95g, 94%),为白色泡沫状固体。熔点:112-114 $^{\circ}\text{C}$. $[\alpha]_{\text{D}}^{18}$ -162(c 0.5, CH_2Cl_2). ^1H NMR(400MHz, CDCl_3)

δ 7.25–7.00 (m, 7H, Ar-H), 6.87–6.77 (m, 3H, Ar-H), 6.58–6.56 (m, 2H, Ar-H), 3.16–2.86 (m, 6H, CH₂), 2.56–2.42 (m, 1H, CH₂), 2.22–2.03 (m, 3H, CH₂), 1.14 (s, 18H, CH₃), 1.04 (s, 18H, CH₃), 0.83 (brs, 2H, NH₂); ³¹P NMR (162MHz, CDCl₃) δ -19.3 (s); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 162.3, 155.6, 155.2, 150.2, 150.1, 149.9, 147.2, 147.1, 144.1, 143.2, 143.1, 139.1, 139.0, 135.4, 135.2, 134.7, 133.9, 133.7, 133.6, 133.3, 128.7, 128.5, 127.4, 127.3, 127.1, 126.7, 125.7, 124.8, 122.8, 122.6, 121.1, 62.8, 42.4, 40.4, 40.3, 38.9, 34.9, 34.8, 31.5, 31.4, 31.1, 30.9. HRMS (ESI) calcd for [M+H, C₄₆H₆₁NP]⁺: 658.4536, Found 658.4530.

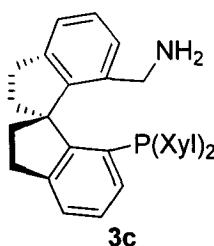
[0056] 以下化合物的合成方法与实施例 2 相同。

[0057]



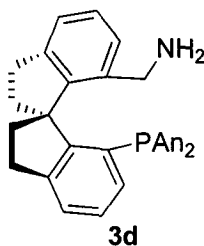
[0058] 白色固体。收率:90%,熔点:54–56°C. $[\alpha]_D^{25} +186$ (c 0.5, CH₂Cl₂). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.32–7.28 (m, 2H, Ar-H), 7.24–7.02 (m, 11H, Ar-H), 6.95–6.91 (m, 2H, Ar-H), 6.86 (d, J = 6.7Hz, 1H, Ar-H), 3.19 (d, J = 15.5Hz, 1H, CH₂), 3.08–3.04 (m, 4H, CH₂), 2.87 (d, J = 15.5Hz, 1H, CH₂), 2.57–2.49 (m, 1H, CH₂), 2.34–2.26 (m, 2H, CH₂), 2.22–2.14 (m, 1H, CH₂), 1.26 (brs, 2H, NH₂); ³¹P NMR (162MHz, CDCl₃) δ -22.0 (s); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 155.7, 155.3, 147.2, 146.0, 145.7, 144.2, 144.1, 143.5, 143.4, 139.8, 139.6, 139.0, 136.1, 136.0, 134.7, 134.4, 132.9, 132.7, 132.0, 131.9, 131.7, 131.2, 130.9, 128.7, 128.2, 128.1, 128.0, 127.6, 127.3, 127.2, 125.9, 124.7, 122.8, 62.8, 42.3, 40.6, 40.5, 40.3, 39.5, 38.9, 31.0, 30.8, 29.7, 19.2. HRMS (ESI) calcd for [M+H, C₃₀H₂₉NP]⁺: 434.2032, Found 434.2036.

[0059]



[0060] 白色固体。收率:92%,熔点:76–78°C. $[\alpha]_D^{28} -216$ (c 0.5, CH₂Cl₂). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.23–7.12 (m, 5H, Ar-H), 6.90 (s, 1H, Ar-H), 6.83–6.79 (m, 2H, Ar-H), 6.65 (d, J = 8.4Hz, 2H, Ar-H), 6.56 (d, J = 7.2Hz, 2H, Ar-H), 3.16–2.97 (m, 5H, CH₂), 2.83–2.79 (d, J = 15.6Hz, 1H, CH₂), 2.68–2.60 (m, 1H, CH₂), 2.33–2.23 (m, 3H, CH₂), 2.21 (s, 6H, CH₃), 2.14 (s, 6H, CH₃), 0.89 (brs, 2H, NH₂); ³¹P NMR (162MHz, CDCl₃) δ -21.7 (s); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 155.4, 155.1, 147.3, 147.2, 144.2, 144.1, 143.2, 143.1, 139.5, 139.4, 139.1, 137.2, 137.1, 135.3, 135.1, 134.5, 134.4, 133.7, 133.4, 132.7, 132.5, 130.5, 130.3, 129.3, 127.0, 126.9, 125.6, 124.4, 122.6, 62.7, 62.6, 42.1, 40.5, 39.0, 31.1, 30.8, 21.3. HRMS (ESI) calcd for [M+H, C₃₄H₃₇NP]⁺: 490.2658, Found 490.2660.

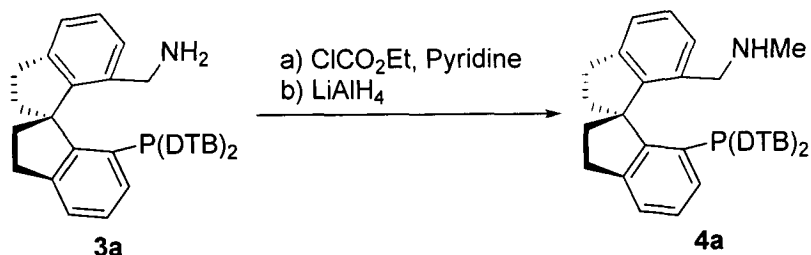
[0061]



[0062] 白色固体。收率:92%，熔点:80-82 °C。 $[\alpha]_D^{23} -131$ (c 0.5, CH_2Cl_2)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.10-6.93 (m, 4H, Ar-H), 6.92-6.82 (m, 3H, Ar-H), 6.82-6.69 (m, 3H, Ar-H), 6.63 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H, Ar-H), 6.57 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H, Ar-H), 3.57 (s, 3H, CH_3), 3.51 (s, 3H, CH_3), 3.07 (d, $J = 15.3\text{Hz}$, 1H, CH_2), 2.93-2.74 (m, 5H, CH_2), 2.42-2.27 (m, 1H, CH_2), 2.17-1.95 (m, 3H, CH_2), 0.83 (brs, 2H, NH_2) ; ^{31}P NMR (162MHz, CDCl_3) δ -25.2 (s) ; ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 159.7, 159.0, 154.6, 154.4, 146.6, 146.6, 143.6, 143.5, 142.9, 142.8, 138.7, 138.7, 135.5, 135.3, 134.0, 133.8, 133.7, 133.6, 133.5, 130.1, 123.0, 126.8, 126.7, 125.2, 124.4, 122.4, 113.4, 113.3, 113.3, 62.3, 62.2, 54.7, 54.6, 45.9, 41.9, 39.7, 39.7, 38.5, 30.6, 30.4. HRMS (MALDI) calcd for $[\text{M}+\text{H}, \text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{NO}_2\text{P}]^+$: 494.2243. 2658, Found 494.2237.

[0063] 实施例3:(S)-N-甲基-7-(胺甲基)-7'-二(3,5-二叔丁基苯基)膦基-1,1'-螺二氢茛的制备

[0064]

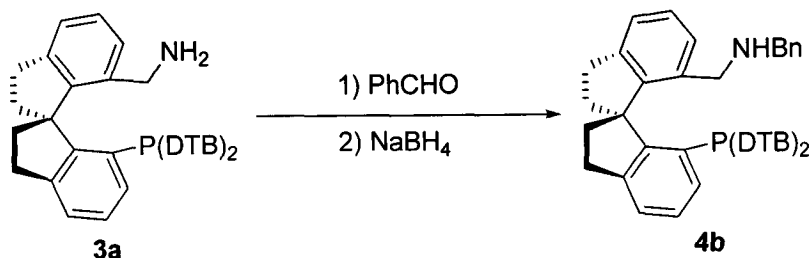


[0065] 在氮气保护下,向一 Schlenk 管中加入 (S)-3a (100mg, 0.15mmol) 和 2mL 无水四氢呋喃,电磁搅拌使固体充分溶解,冰水浴冷却至 0°C 左右,用注射器加入无水吡啶 (40 μL , 0.5mmol) 和氯甲酸乙酯 (20mg, 0.18mmol),自然升至室温并搅拌反应过夜。TLC 检测反应完全,加入 6mL 乙酸乙酯稀释体系,分液,有机相依次用 5% HCl 和饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥。抽滤除去干燥剂,减压脱除溶剂,所得固体用 2mL 干燥四氢呋喃溶解,并用冰水浴冷却至 0°C 左右。随后,将该四氢呋喃溶液小心滴入 LiAlH_4 (27mg, 0.7mmol) 和 2mL 四氢呋喃形成的悬浊液中,油浴加热至回流,搅拌反应过夜。TLC 检测反应完全,撤去油浴,冰水浴冷却,用少量水淬灭反应,加入 20mL 乙酸乙酯稀释后,分液,并依次用 5% 氢氧化钠水溶液和饱和食盐水洗涤有机层,无水硫酸钠干燥。旋蒸脱除溶剂,残余物经硅胶柱层析 (石油醚 / 乙酸乙酯 = 20 : 1,加入 2% 三乙胺) 得到 4a (60mg, 60%), 为白色固体。熔点: 120-122°C。 $[\alpha]_D^{25} -126$ (c 0.5, CH_2Cl_2)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.27 (m, 2H, Ar-H), 7.21-7.12 (m, 4H, Ar-H), 7.11-7.03 (m, 1H, Ar-H), 6.94-6.90 (m, 3H, Ar-H), 6.66 (dd, $J = 7.4$ and 1.6Hz , 2H, Ar-H), 3.13-.92 (m, 5H, CH_2), 2.78 (d, $J = 13.5\text{Hz}$, 1H, CH_2), 2.42 (dd, $J = 21.9$ and 11.2Hz , 1H, CH_2), 2.29-2.22 (m, 3H, CH_2), 2.07 (s, 3H, CH_3), 1.21 (s, 18H, CH_3), 1.13 (s, 18H, CH_3), 1.02 (brs, 1H, NH)。 ^{31}P NMR (162MHz, CDCl_3) δ -18.9 (s)。 ^{13}C NMR (100MHz,

CDCl_3) δ 155.5, 155.3, 149.9, 147.7, 144.0, 143.1, 138.7, 136.4, 135.4, 134.4, 133.5, 133.3, 128.5, 128.2, 127.3, 127.0, 126.6, 125.4, 122.9, 122.4, 121.1, 62.7, 52.3, 39.8, 39.1, 36.9, 34.7, 31.3, 30.8, 29.7. HRMS (ESI) calcd for $[\text{M}+\text{H}, \text{C}_{47}\text{H}_{73}\text{NP}]^+$: 672.4693, Found 672.4698.

[0066] 实施例 4: (S)-N-苄基-7-(胺甲基)-7'-二(3,5-二叔丁基苯基)膦基-1,1'-螺二氢茚的制备

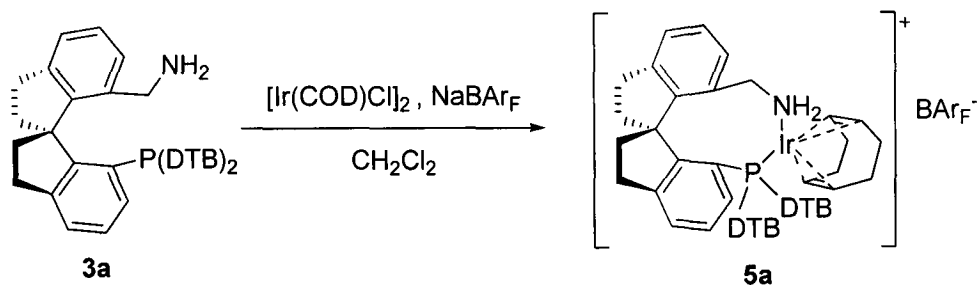
[0067]



[0068] 在氮气保护下, 向一 Schlenk 管中加入 (S)-3a (250mg, 0.38mmol)、3g 4Å 分子筛、苯甲醛 (39 μ L, 0.38mmol) 和 10mL 二氯甲烷, 35°C 下搅拌至反应完全。抽滤除去分子筛, 真空脱溶, 得白色固体。将该白色固体称入一 Schlenk 管中, 加入 10mL 甲醇, 搅拌使其溶解。氮气保护下, 向体系中分批加入 300mg 粉末状硼氢化钠, 室温搅拌至反应完全。加入 20mL 水萃灭反应, 二氯甲烷萃取水相, 无水碳酸钾干燥。脱除溶剂后, 残余物经硅胶柱层析 (石油醚 / 乙酸乙酯 = 16 : 1, 加入 2% 三乙胺) 分离纯化得到 4b (280mg, 82%), 为白色固体。熔点: 78–80°C. $[\alpha]_D^{23}$ -157 (c 0.5, CH_2Cl_2). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.29 (s, 1H, Ar-H), 7.25–7.11 (m, 8H, Ar-H), 7.08 (m, 3H, Ar-H), 6.98–6.86 (m, 3H, Ar-H), 6.67 (d, J = 6.5Hz, 2H, Ar-H), 3.55 (d, J = 13.3Hz, 1H, CH_2), 3.32 (d, J = 13.3Hz, 1H, CH_2), 3.11 (d, J = 13.2Hz, 1H, CH_2), 2.99 (m, 3H, CH_2), 2.80 (m, 2H, CH_2), 2.45 (dd, J = 21.9 and 10.4Hz, 1H, CH_2), 2.23 (m, 3H, CH_2), 1.55 (brs, 1H, NH), 1.20 (s, 18H), 1.13 (s, 18H). ^{31}P NMR (162MHz, CDCl_3) δ -19.1 (s). ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 155.6, 155.3, 149.8, 148.3, 144.1, 143.2, 140.6, 138.8, 136.4, 135.5, 134.4, 133.3, 128.4, 128.2, 127.9, 127.2, 126.5, 125.5, 123.0, 122.3, 121.1, 62.7, 53.9, 49.6, 40.0, 39.0, 34.7, 31.3, 30.9, 30.8, 29.7. HRMS (MALDI) calcd for $[\text{M}+\text{H}, \text{C}_{53}\text{H}_{66}\text{NP}]^+$: 748.5006, Found 748.5000.

[0069] 实施例 5: 螺环苄胺-膦的铱络合物的制备

[0070]

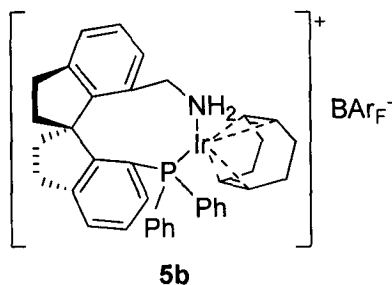


[0071] 称取 (S)-3a (56mg, 0.085mmol)、 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (32mg, 0.047mmol) 和 NaBARF (100mg, 0.107mmol) 于 10mL Schlenk 反应瓶中, 用注射器加入新蒸的二氯甲烷 (2mL), 水浴 45°C 加热搅拌反应 2 小时, TLC 检测反应情况, 当配体完全络合后停止加热, 让体系自然降至室温。旋转蒸发脱溶后, 残余物柱层析得到 5a (142mg, 91%)。产

物为桔黄色泡沫状固体。熔点:200-202 °C. $[\alpha]_D^{25} + 112$ (c 0.5, CH₂Cl₂). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.91 (d, J = 6.3Hz, 1H), 7.84-7.65 (m, 10H), 7.61 (s, 1H), 7.55-7.41 (m, 6H), 7.42-7.26 (m, 5H), 6.54 (m, 1H), 4.70 (dd, J = 13.2 and 8.2Hz, 1H), 4.15-4.00 (m, 1H), 3.72-3.62 (m, 1H), 3.58-3.54 (m, 1H), 3.49-3.44 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.02 (t, J = 8.8Hz, 2H), 2.84-2.80 (m, 1H), 2.74-2.59 (m, 2H), 2.44-2.35 (m, 1H), 2.07-2.03 (m, 2H), 1.94 (dd, J = 16.6 and 9.7Hz, 2H), 1.61-1.55 (m, 3H), 1.20 (s, 36H), 0.91-0.80 (m, 4H); ³¹P NMR (162MHz, CDCl₃) δ 14.4 (s); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 162.5, 162.0, 161.5, 161.0, 152.5, 151.7, 146.9, 146.6, 144.8, 134.8, 134.1, 132.5, 132.0, 130.9, 129.8, 129.5, 129.2, 128.6, 128.0, 127.8, 127.2, 126.7, 125.9, 124.0, 123.7, 123.2, 120.5, 119.2, 117.5, 73.7, 71.5, 70.3, 63.4, 61.5, 61.3, 47.2, 40.0, 34.9, 32.5, 31.0, 30.6, 30.2, 29.7, 29.1. HRMS (MALDI) calcd for C₅₄H₇₂IrNP⁺: 958.5032, Found 958.5033.

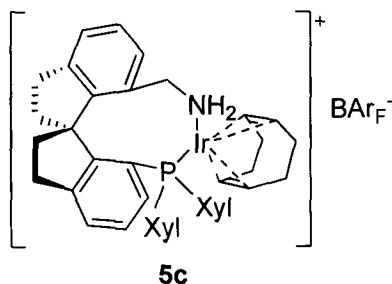
[0072] 以下化合物的合成方法与实施例 5 相同。

[0073]



[0074] 桔黄色固体, 收率 89%, 熔点:192-194 °C. $[\alpha]_D^{25} - 167$ (c 0.5, CH₂Cl₂). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.99-7.91 (m, 1H), 7.77-7.65 (m, 8H), 7.60-7.50 (m, 6H), 7.50-7.27 (m, 11H), 6.85-6.67 (m, 2H), 4.73-4.63 (m, 1H), 4.07-3.96 (m, 1H), 3.81-3.72 (m, 1H), 3.63-3.44 (m, 3H), 3.32-3.23 (m, 1H), 3.04-2.92 (m, 2H), 2.87-2.51 (m, 3H), 2.50-2.36 (m, 1H), 2.21-2.12 (m, 3H), 2.10-1.95 (m, 3H), 1.94-1.79 (m, 1H), 1.66-1.57 (m, 1H), 1.57-1.52 (m, 2H), 1.46 (dd, J = 9.0 and 5.1Hz, 1H); ³¹P NMR (162MHz, CDCl₃) δ 12.7 (s); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 162.6, 162.1, 161.6, 161.1, 151.8, 146.8, 146.8, 146.6, 145.5, 135.6, 135.6, 135.5, 135.0, 133.8, 132.9, 132.4, 130.4, 130.1, 129.7, 129.6, 129.5, 129.2, 128.9, 128.7, 128.7, 128.6, 128.4, 128.3, 128.0, 127.2, 127.0, 126.8, 126.0, 124.1, 123.8, 123.3, 120.6, 119.2, 117.6, 74.9, 73.1, 70.8, 63.5, 61.7, 61.4, 47.1, 39.6, 35.4, 33.0, 31.2, 30.5, 30.3, 28.5. HRMS (MALDI) calcd for C₃₈H₄₀IrNP⁺: 734.2528, Found 734.2519.

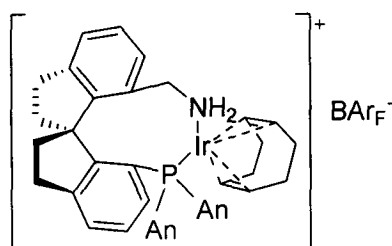
[0075]



[0076] 桔黄色固体, 收率 89%, 熔点:196-198 °C. $[\alpha]_D^{25} + 152$ (c 0.5, CH₂Cl₂). ¹H

NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.96(d, $J = 6.4\text{Hz}$, 1H), 7.74-7.71(m, 8H), 7.67-7.45(m, 6H), 7.43-7.41(m, 1H), 7.37-7.27(m, 3H), 7.26(s, 1H), 7.17(s, 1H), 7.09(s, 1H), 6.93-6.85(m, 2H), 4.67(dd, $J = 13.2$ and 8.2Hz , 1H), 4.05-3.98(m, 1H), 3.72-3.69(m, 1H), 3.54-3.50(m, 3H), 3.29-3.23(m, 1H), 3.02-2.98(m, 2H), 2.84-2.55(m, 3H), 2.49-2.35(m, 1H), 2.26(s, 12H), 2.16(s, 3H), 2.11-1.86(m, 5H), 1.66-1.51(m, 3H); ^{31}P NMR(162MHz, CDCl_3) δ 12.9(s); ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3) δ 162.7, 162.2, 161.05, 151.6, 147.1, 146.3, 145.6, 139.4, 138.1, 135.0, 134.0, 133.3, 132.4, 132.0, 130.1, 129.9, 129.7, 129.4, 129.0, 127.9, 127.5, 126.8, 126.4, 126.1, 124.8, 124.4, 123.4, 120.6, 119.3, 117.6, 74.8, 72.2, 70.9, 68.9, 63.5, 61.0, 47.1, 39.5, 35.0, 32.8, 31.9, 31.1, 30.9, 30.1, 29.8, 28.9, 21.1. HRMS(MALDI) calcd for $\text{C}_{42}\text{H}_{48}\text{IrNP}^+$: 790.3154, Found 790.3148.

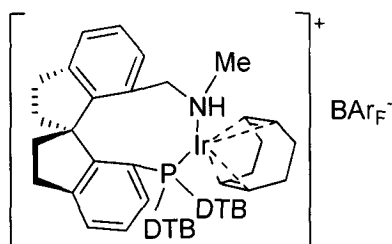
[0077]



5d

[0078] 桔黄色固体, 收率 94%, 熔点: 120-122 °C。 $[\alpha]_D^{23} + 121$ (c 0.5, CH_2Cl_2)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.93(d, $J = 6.1\text{Hz}$, 1H), 7.71(m, 9H), 7.58-7.37(m, 7H), 7.36-7.26(m, 4H), 6.99-6.77(m, 5H), 3.84(s, 3H), 3.82(s, 3H), 3.52(m, 3H), 3.28(m, 1H), 2.99(m, 2H), 2.82-2.65(m, 2H), 2.62-2.51(m, 1H), 2.50-2.28(m, 1H), 2.14-1.87(m, 4H), 1.71-1.39(m, 10H); ^{31}P NMR(162MHz, CDCl_3) δ 10.3(s); ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3) δ 162.7, 162.0, 161.5, 161.3, 161.1, 151.6, 151.5, 146.8, 146.7, 146.6, 145.4, 134.9, 133.6, 130.1, 129.4, 129.2, 128.8, 128.68, 127.9, 126.9, 126.0, 125.2, 124.9, 123.6, 123.3, 123.0, 120.6, 119.5, 117.5, 115.1, 113.9, 113.8, 74.2, 73.1, 70.5, 63.4, 61.4, 61.2, 55.3, 55.2, 47.1, 39.735.5, 32.9, 32.8, 31.9, 31.2, 30.7, 30.6, 30.3, 29.7, 29.4, 28.6, 28.6, 22.7. HRMS(MALDI) calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{44}\text{IrNO}_2\text{P}^+$: 794.2733, Found 794.2727.

[0079]

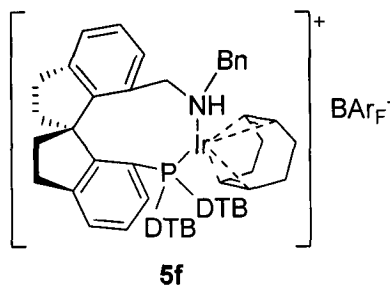


5e

[0080] 桔黄色固体, 收率 76%, 熔点: 210-212 °C。 $[\alpha]_D^{25} + 104$ (c 0.5, CH_2Cl_2)。 ^1H NMR(400MHz,) δ 7.93(d, $J = 6.7\text{Hz}$, 1H), 7.74-7.71(m, 9H), 7.61(s, 1H), 7.56-7.38(m, 8H), 7.36-7.27(m, 2H), 7.04-6.92(m, 1H), 6.31(d, $J = 10.8\text{Hz}$, 1H), 6.11(dd, $J = 7.0$ and 3.8Hz , 1H), 4.85(dd, $J = 12.5$ and 6.1Hz , 1H), 4.61(dd, $J = 9.4$ and 4.8Hz , 1H), 4.05(dd, $J = 11.7$ and 7.7Hz , 1H), 3.82(dt, $J = 17.8$ and 9.3Hz , 2H), 3.42-3.28(m, 2H), 3.02(dd,

$J = 9.6$ and 3.7 Hz, 2H), 2.79–2.59 (m, 2H), 2.31 (tdd, $J = 10.8$ and 7.2 and 3.6 Hz, 1H), 2.21–1.97 (m, 6H), 1.90 (dd, $J = 16.4$ and 10.0 Hz, 1H), 1.64–1.48 (m, 3H), 1.30 (m, 22H), 1.08 (s, 18H); ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 16.7 (s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 162.5, 162.0, 161.5, 161.0, 152.5, 151.8, 151.7, 151.6, 151.5, 149.8, 149.7, 148.5, 148.1, 146.7, 146.5, 146.5, 145.1, 144.1, 136.5, 134.8, 134.0, 132.1, 131.9, 131.4, 131.1, 131.1, 129.7, 129.3, 129.3, 129.0, 128.7, 128.6, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 126.5, 126.4, 126.0, 126.0, 125.9, 124.0, 123.2, 122.0, 121.6, 120.5, 117.7, 117.4, 115.4, 112.6, 72.6, 71.8, 68.9, 63.6, 61.3, 61.0, 58.5, 39.3, 36.3, 35.1, 35.0, 34.8, 31.2, 31.0, 31.0, 30.9, 30.2, 29.7, 29.6, 29.2, 23.7, 22.8, 22.7, 22.4, 22.1, 21.9, 21.3, 21.0, 21.0, 20.9, 20.7, 20.4, 20.3, 20.1, 14.1. HRMS (MALDI) calcd for $\text{C}_{55}\text{H}_{74}\text{IrNP}^+$: 972.5188, Found 972.5193.

[0081]

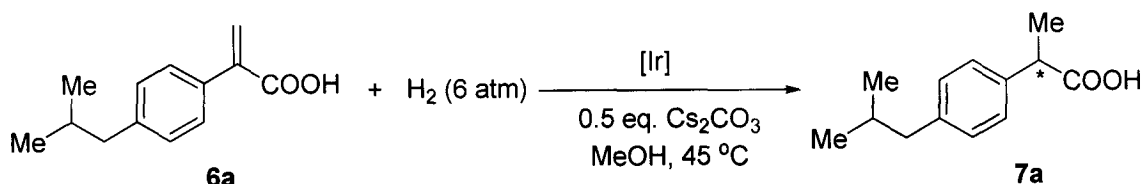


[0082] 桔黄色固体, 收率 81%, 熔点: 164–166 °C。 $[\alpha]_D^{25} +76$ (c 0.1, CH_2Cl_2)。 ^1H NMR (400 MHz,) δ 7.95 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.89–7.79 (m, 1H), 7.77–7.56 (m, 12H), 7.51 (m, 3H), 7.36–7.15 (m, 8H), 7.00 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 6.37 (m, 2H), 6.10 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 4.39 (dd, $J = 12.5$ and 5.9 Hz, 1H), 4.28–4.18 (m, 1H), 4.13–4.04 (m, 1H), 3.69–3.62 (m, 2H), 3.54–3.40 (m, 2H), 3.01–2.40 (m, 4H), 1.93–1.40 (m, 9H), 1.35 (s, 7H), 1.26 (d, $J = 6.5$ Hz, 16H), 1.09 (d, $J = 17.9$ Hz, 13H), 0.95–0.72 (m, 5H)。 ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 16.2 (s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ 162.0, 161.5, 151.9, 147.0, 146.2, 145.2, 134.8, 134.3, 132.5, 132.2, 131.0, 129.7, 129.4, 129.0, 128.7, 128.3, 127.7, 126.8, 126.3, 125.9, 124.0, 123.2, 117.5, 72.1, 69.3, 63.6, 61.4, 55.1, 54.8, 38.4, 35.3, 35.0, 34.9, 31.9, 31.3, 31.2, 31.0, 30.9, 30.0, 29.7, 29.4, 22.7, 14.1. HRMS (MALDI) calcd for $\text{C}_{61}\text{H}_{78}\text{IrNP}^+$: 1048.5501, Found 1048.5502.

[0083] 用含有不同阴离子的钠盐、银盐等代替 NaBAr_F , 可以现场制备出各种含有不同阴离子的螺环苄胺-膦和铱的络合物。具体操作参见实施例 10。

[0084] 实施例 6: 不同铱催化剂用于 (R)-异布洛芬的不对称合成

[0085]



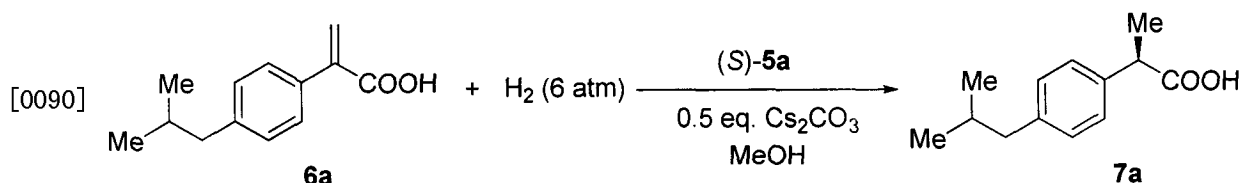
[0086] 在手套箱中称取催化剂 (0.0005 mmol) 和 2-(4-异丁基苯基) 丙烯酸 6a (102 mg, 0.5 mmol) 于装有搅拌子的反应内管中, 密封备用。取出后加入碳酸铯 (82 mg, 0.25 mmol) 和甲醇 (2 mL), 将内管放置于氢化反应釜中, 通过加压-放气的操作 (3–5 次) 置换为氢气氛

围,最后设定氢气压力为0.6MPa,45℃搅拌反应至压力停止下降。而后停止搅拌,放出氢气,将反应体系旋蒸浓缩后,以3N盐酸水溶液调节体系pH<3,用乙醚(10mL×3)萃取,合并有机相,用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥。抽滤除去干燥剂,旋蒸脱溶,得到目标产物7a,熔点:53~55℃。 $[\alpha]_D^{30}$ -52(c 2.0, ethanol); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 9.98(brs, 1H, COOH), 7.24(d, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H, Ar-H), 7.12(d, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H, Ar-H), 3.73(q, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H, CH), 2.47(d, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H, CH_2), 1.86(septet, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H, CH), 1.52(d, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H, CH_3), 0.92(d, $J = 6.4\text{Hz}$, 6H, CH_3)。 $^1\text{H NMR}$ 分析其转化率,将其转化为相应甲酯后手性GC分析其ee值。所得实验结果见表1:

[0087] 表1:不同铱催化剂用于2-(4-异丁基苯基)丙烯酸6a的不对称氢化的实验结果

[Ir]	时间	转化率(%)	ee值(%)
(S)-5a	10 min	100	98 (R)
(R)-5b	2 h	100	92 (S)
[0088] (S)-5c	1 h	100	94 (R)
(S)-5e	18 h	44	98 (R)
(S)-5f	18 h	70	92 (R)

[0089] 实施例7:在不同温度下(R)-异布洛芬的不对称合成



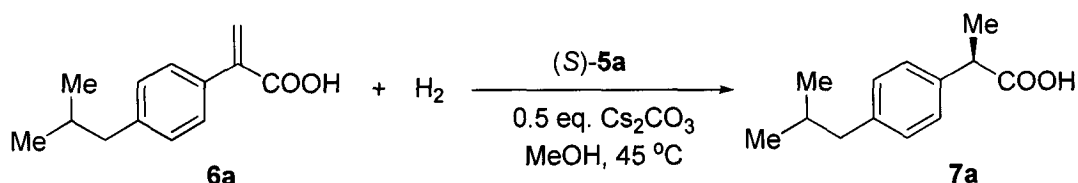
[0091] 在手套箱中称取催化剂(S)-5a(0.9mg, 0.0005mmol)和2-(4-异丁基苯基)丙烯酸6a(102mg, 0.5mmol)于装有搅拌子的反应内管中,密封备用。取出后加入碳酸铯(82mg, 0.25mmol)和甲醇(2mL),将内管放置于氢化反应釜中,通过加压-放气的操作(3-5次)置换为氢气氛围,最后设定氢气压力为0.6MPa,在不同温度下搅拌反应至压力停止下降。而后停止搅拌,放出氢气,将反应体系旋蒸浓缩后,以3N盐酸水溶液调节体系pH<3,用乙醚(10mL×3)萃取,合并有机相,用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥。抽滤除去干燥剂,旋蒸脱溶,得到目标产物(R)-7a。 $^1\text{H NMR}$ 分析其转化率,将其转化为相应甲酯后手性GC分析其ee值。所得实验结果见表2:

[0092] 表2:不同温度下2-(4-异丁基苯基)丙烯酸6a不对称催化氢化的实验结果

温度(°C)	时间(min)	转化率(%)	ee值(%)
[0093] 25	40	100	98
45	10	100	98
60	5	100	98

[0094] 实施例8:在不同压力下(R)-异布洛芬的不对称合成

[0095]



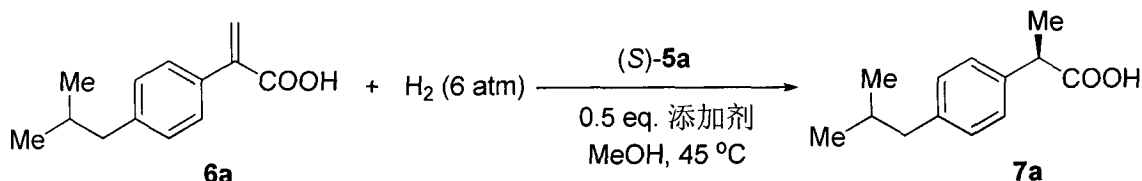
[0096] 在手套箱中称取催化剂 (S)-5a (0.9mg, 0.0005mmol) 和 2-(4-异丁基苯基) 丙烯酸 6a (102mg, 0.5mmol) 于装有搅拌子的反应内管中, 密封备用。取出后加入碳酸铯 (82mg, 0.25mmol) 和甲醇 (2mL), 将内管放置于氢化反应釜中, 通过加压-放气的操作 (3-5 次) 置换为氢气氛围, 最后设定相应氢气压力, 45°C 下搅拌反应至压力停止下降。而后停止搅拌, 放出氢气, 将反应体系旋蒸浓缩后, 以 3N 盐酸水溶液调节体系 pH < 3, 用乙醚 (10mL × 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。抽滤除去干燥剂, 旋蒸脱溶, 得到目标产物 (R)-7a。¹H NMR 分析其转化率, 将其转化为相应甲酯后手性 GC 分析其 ee 值。所得实验结果见表 3:

[0097] 表 3: 不同压力下 2-(4-异丁基苯基) 丙烯酸 6a 不对称催化氢化的实验结果

	氢气压力(MPa)	时间	转化率 (%)	ee 值 (%)
[0098]	常压	4 h	100	99
	0.6	10 min	100	98
	7	5 min	100	91

[0099] 实施例 9: 在不同添加剂时 (R)-异布洛芬的不对称合成

[0100]



[0101] 在手套箱中称取催化剂 (S)-5a (0.9mg, 0.0005mmol) 和 2-(4-异丁基苯基) 丙烯酸 6a (102mg, 0.5mmol) 于装有搅拌子的反应内管中, 密封备用。取出后加入不同添加剂 (0.25mmol) 和甲醇 (2mL), 将内管放置于氢化反应釜中, 通过加压-放气的操作 (3-5 次) 置换为氢气氛围, 最后设定氢气压力为 0.6MPa, 45°C 下搅拌反应至压力停止下降。而后停止搅拌, 放出氢气, 将反应体系旋蒸浓缩后, 以 3N 盐酸水溶液调节体系 pH < 3, 用乙醚 (10mL × 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。抽滤除去干燥剂, 旋蒸脱溶, 得到目标产物 (R)-7a。¹H NMR 分析其转化率, 将其转化为相应甲酯后手性 GC 分析其 ee 值。所得实验结果见表 4:

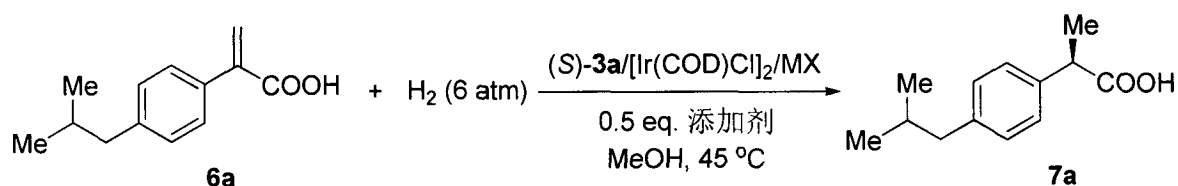
[0102] 表 4: 不同添加剂时 2-(4-异丁基苯基) 丙烯酸 6a 不对称催化氢化的实验结果

	添加剂	时间	转化率 (%)	ee 值 (%)
[0103]	Cs ₂ CO ₃	10 min	100	98

	Na ₂ CO ₃	30 min	100	98
	K ₂ CO ₃	30 min	100	98
	^t BuOK	30 min	100	98
[0104]	MeONa	20 min	100	98
	Et ₃ N	15 min	100	98
	^t BuNH ₂	15 min	100	98
	无	21 h	25	91

[0105] 实施例 10 :使用含不同阴离子的催化剂合成 (R)-异布洛芬

[0106]



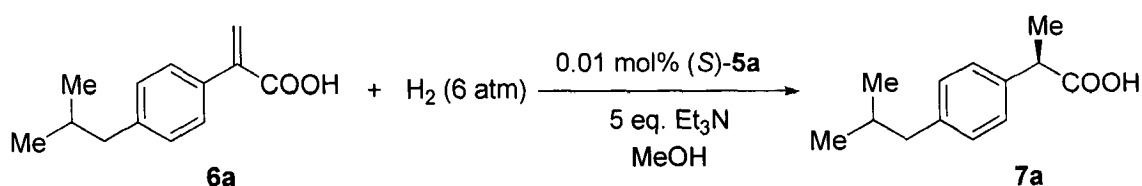
[0107] 在手套箱中称取螺环苄胺-膦 (S)-3a (0.001mmol)、[Ir(COD)Cl]₂ (0.00055mmol)、MX (0.0012mmol) 于装有搅拌子的反应内管中,加入 1mL 无水二氯甲烷搅拌络合 2 小时。将 2-(4-异丁基苯基)丙烯酸 6a (204mg, 1mmol)、碳酸铯 (164mg, 0.5mmol) 和甲醇 (4mL) 依次加入内管中,将内管放置于氢化反应釜中,通过加压-放气的操作 (3-5 次) 置换为氢气氛围,最后设定氢气压力为 0.6MPa, 45°C 下搅拌反应至压力停止下降。而后停止搅拌,放出氢气,将反应体系旋蒸浓缩后,以 3N 盐酸水溶液调节体系 pH < 3,用乙醚 (10mL×3) 萃取,合并有机相,用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥。抽滤除去干燥剂,旋蒸脱溶,得到目标产物 (R)-7a。¹H NMR 分析其转化率,将其转化为相应甲酯后手性 GC 分析其 ee 值。所得实验结果见表 5 :

[0108] 表 5 :不同阴离子时 2-(4-异丁基苯基)丙烯酸 6a 不对称催化氢化的实验结果

	MX	时间	转化率(%)	ee 值(%)
	无	40 min	100	98
	NaBAR _F	10 min	100	98
[0109]	NaClO ₄ ·H ₂ O	30 min	100	98
	AgOTf	20 min	100	98
	AgPF ₆	15 min	100	98
	AgBF ₄	20 min	100	98

[0110] 实施例 11 :低催化剂用量下合成 (R)-异布洛芬

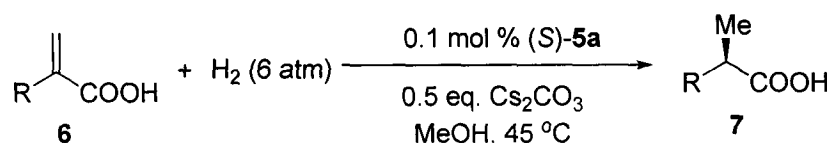
[0111]



[0112] 在手套箱中称取催化剂 (S)-5a (1.1mg, 0.0006mmol) 于装有搅拌子的反应内管中, 加入 12mL 甲醇, 搅拌使其充分溶解。从该催化剂溶液中抽取出 10mL 弃去, 然后向剩余的 2mL 溶液中加入三乙胺 (700 μ L)、甲醇 (2mL)、2-(4-异丁基苯基) 丙烯酸 6a (204mg, 1mmol)。将内管放置于氢化反应釜中, 通过加压-放气的操作 (3-5 次) 置换为氢气氛围, 最后设定氢气压力为 0.6MPa, 60°C 搅拌至压力停止下降。而后停止搅拌, 放出氢气, 将反应体系旋蒸浓缩后, 以 3N 盐酸水溶液调节体系 pH < 3, 用乙醚 (10mL \times 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。抽滤除去干燥剂, 旋蒸脱溶, 得到目标产物 (R)-7a, 为白色固体, ^1H NMR 分析其转化率为 100%, 收率 98%。将其转化为相应甲酯后手性 GC 分析其 ee 值为 97%。

[0113] 实施例 12 : 在 0.6MPa 的氢气压力下氢化 α -取代丙烯酸

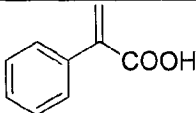
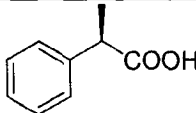
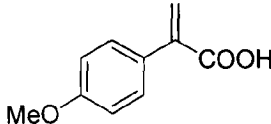
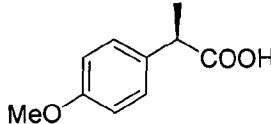
[0114]



[0115] 在手套箱中称取催化剂 (S)-5a (0.9mg, 0.0005mmol)、 α -取代丙烯酸 6 (0.5mmol)、碳酸铯 (82mg, 0.25mmol) 于装有搅拌子的反应内管中, 密封备用。取出后用注射器加入甲醇 (2mL), 将内管放置于氢化反应釜中, 通过加压-放气的操作 (3-5 次) 置换为氢气氛围, 最后设定氢气压力为 0.6MPa, 45°C 搅拌至压力停止下降。而后停止搅拌, 放出氢气, 将反应体系旋蒸浓缩后, 以 3N 盐酸水溶液调节体系 pH < 3, 用乙醚 (10mL \times 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。抽滤除去干燥剂, 旋蒸脱溶, 得到目标产物 7, ^1H NMR 分析其转化率, 所有反应均完全转化。将产物转化为相应甲酯或酰胺后手性 GC、手性 HPLC 或手性 SFC 分析其 ee 值。所得实验结果见表 6。

[0116] 表 6 : 0.6MPa 下 α -取代丙烯酸的不对称催化氢化结果

[0117]

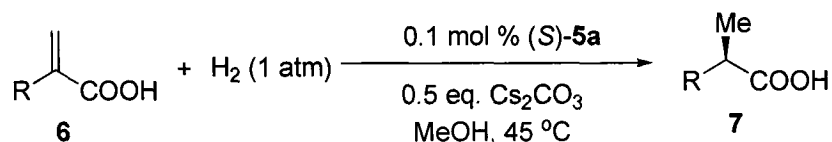
底物 6	产物 7	时间	收率 (%)	ee 值 (%)
		15 min	97	98 (R)
		15 min	98	98 (R)

[0118]

		30 min	98	97 (R)
		15 min	99	96 (R)
		15 min	99	97 (R)
		15 min	99	98 (R)
		1 h	99	92 (R)
		25 min	97	96 (R)
		30 min	97	94 (R)
		15 min	99	95 (R)
		15 min	94	96 (R)
		15 min	98	95 (R)

[0119] 实施例 13 : 在常压下氢化 α -取代丙烯酸

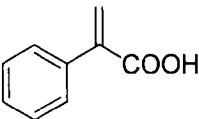
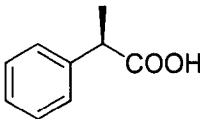
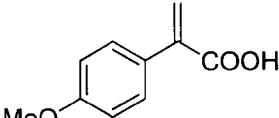
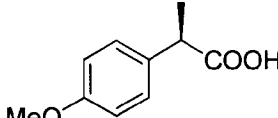
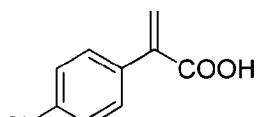
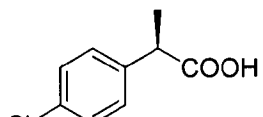
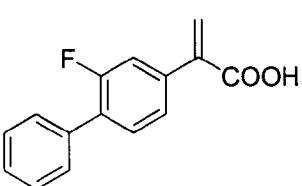
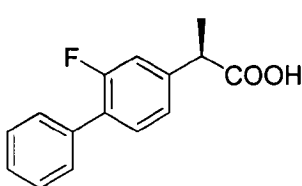
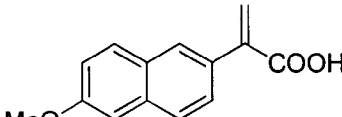
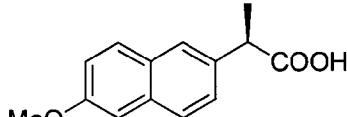
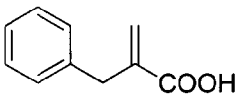
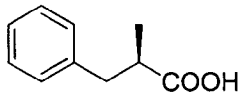
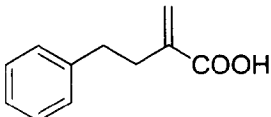
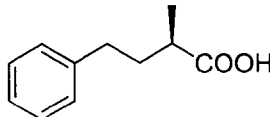
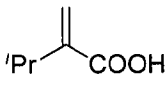
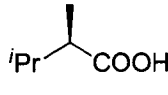
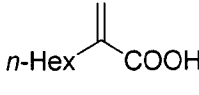
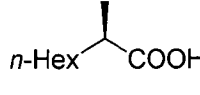
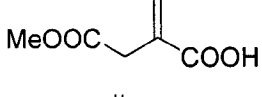
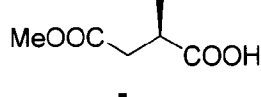
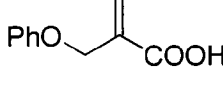
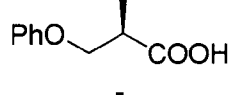
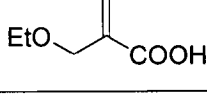
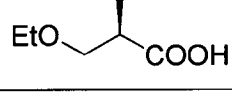
[0120]



[0121] 在手套箱中称取催化剂 (S)-5a (0.9mg, 0.0005mmol)、 α -取代丙烯酸 6 (0.5mmol)、碳酸铯 (82mg, 0.25mmol) 于装有搅拌子的 Schlenk 反应管中, 密封备用。取出后用注射器加入甲醇 (2mL), 在真空线上置换成氢气氛围, 常压氢化, TLC 检测反应至完全转化。而后停止搅拌, 将反应体系旋蒸浓缩后, 以 3N 盐酸水溶液调节体系 pH < 3, 用乙醚 (10mL \times 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。抽滤除去干燥剂, 旋蒸脱溶, 得到目标产物 7, ^1H NMR 分析其转化率, 所有反应均完全转化。将产物转化为相应甲酯或酰胺后手性 GC、手性 HPLC 或手性 SFC 分析其 ee 值。所得实验结果见表 7。

[0122] 表 7 :常压下 α -取代丙烯酸的不对称催化氢化结果

[0123]

底物 6	产物 7	时间	收率 (%)	ee 值(%)
		4 h	95	98 (R)
		4 h	96	99 (R)
		8 h	96	98 (R)
		4 h	98	97 (R)
		4 h	98	98 (R)
		4 h	98	98 (R)
		4 h	98	97 (R)
		4 h	95	96 (R) ^a
		4 h	96	98 (R) ^a
		4 h	96	97 (R)
		4 h	98	96 (R)
		4 h	97	98 (R)

[0124] ^aS/C = 500