

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2014年1月23日 (23.01.2014)



(10) 国际公布号
WO 2014/012371 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 493/10 (2006.01) C07B 53/00 (2006.01)
C07D 493/20 (2006.01) C07C 229/34 (2006.01)
C07F 9/6561 (2006.01) C07C 227/32 (2006.01)
B01J 31/22 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2013/071091
- (22) 国际申请日: 2013年1月29日 (29.01.2013)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201210253476.7 2012年7月20日 (20.07.2012) CN
201210253896.5 2012年7月20日 (20.07.2012) CN
- (71) 申请人: 中国科学院上海有机化学研究所
(SHANGHAI INSTITUTE OF ORGANIC CHEMISTRY, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES)
[CN/CN]; 中国上海市徐汇区零陵路 345 号, Shanghai 200032 (CN)。
- (72) 发明人: 丁奎岭 (DING, Kuiling); 中国上海市徐汇区零陵路 345 号, Shanghai 200032 (CN)。 王晓明 (WANG, Xiaoming); 中国上海市徐汇区零陵路 345 号, Shanghai 200032 (CN)。 韩召斌 (HAN, Zhaobin); 中国上海市徐汇区零陵路 345 号, Shanghai 200032 (CN)。 王旭斌 (WANG, Xubin); 中国上海市徐汇区零陵路 345 号, Shanghai 200032 (CN)。 王正

(WANG, Zheng); 中国上海市徐汇区零陵路 345 号, Shanghai 200032 (CN)。

(74) 代理人: 上海一平知识产权代理有限公司 (XU & PARTNERS, LLC.); 中国上海市普陀区真北路 958 号天地科技广场 1 号楼 106 室, Shanghai 200333 (CN)。

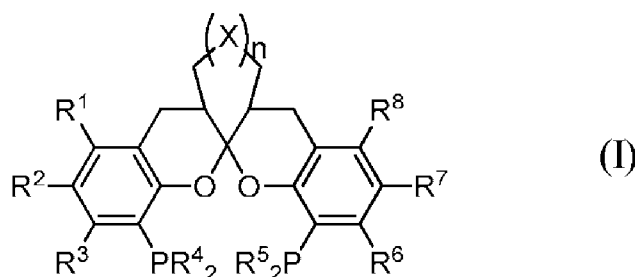
(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

[见续页]

(54) Title: COMPOUNDS OF CHIRAL AROMATIC SPIROKETAL DIPHOSPHINE LIGANDS, PREPARATION METHODS AND USES THEREOF

(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) Abstract: Disclosed are aromatic spiroketal diphosphine ligands, preparation methods and uses thereof. The ligands have the structure of formula (I), in which R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, X and n are defined as such described in the specification. The aromatic spiroketal diphosphine ligands are prepared from aromatic spiroketal compounds. Also disclosed are the preparation methods of aromatic spiroketal compounds. The preparation methods are simple and can produce racemic or chiral aromatic spiroketal diphosphine ligands. The ligands can be used as catalysts of asymmetrical catalytic reactions having economical practicability and industry application prospect.

(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, R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、X 和 n 定义如说明书中所述。芳香螺缩酮骨架双膦配体由芳香螺缩酮骨架化合物制备获得, 本发明还公开了芳香螺缩酮骨架化合物的制备方法。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。



WO 2014/012371 A1

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

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

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

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(如手性芳香螺缩酮)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 β -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。

手性芳香螺缩酮是一些天然产物、生物活性化合物和手性配体的重要结构单元。目前报道的方法主要有酸催化下二酚羟基酮(或其类似物)的螺环缩酮化(*Tetrahedron Lett.* 1998, *39*, 5429; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 2000, 2681; *Org. Lett.* 2006, *8*, 4875; *Tetrahedron* 2006, *62*, 5883; *Synthesis* 2008, *22*, 3605.)、卤素作用下的苯并呋喃醚化反应(*Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, *40*, 4709)、过渡金属催化的羟基不饱和键的分子内加成反应(*Synlett* 2008, 940.)、Mitsunobu 反应(*Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, *40*, 4713.)、芳香 Pummerer 型反应(*Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, *46*, 7458)以及环加成类型反应(*J. Org. Chem.* 1997, *62*, 1058; *Org. Lett.* 2006, *8*, 2365; *Tetrahedron Lett.* 2006, *47*, 3349.)等,但这些方法均仅局限于合成外消旋的芳香螺缩酮产物。然而,欲获得光学纯的手性芳香螺缩酮化合物,通常需要经过外消旋体的拆分,过程繁琐且不经济环保。

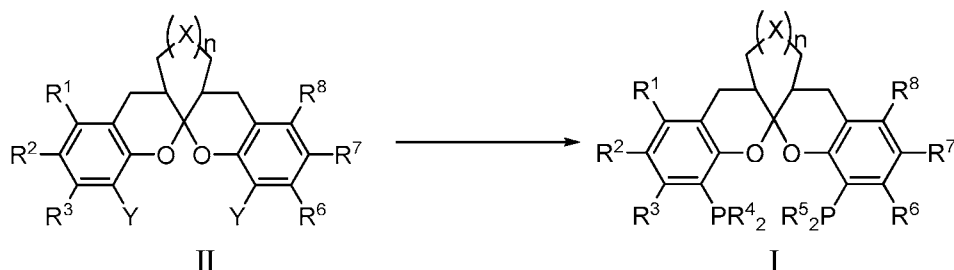
本领域尚需一种新型的芳香螺缩酮化合物及手性配体的制备方法,经过简单的反应即可得到消旋体或具有光学活性(光学纯)的化合物,避免拆分。

发明内容

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及其合成方法及用途。

本发明的另一目的在于提供手性芳香螺缩酮化合物的制备方法。

本发明的第一方面,提供式 I 化合物的制备方法,所述方法包括由式 II 化合物合成式 I 化合物的步骤,



各式中, 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;

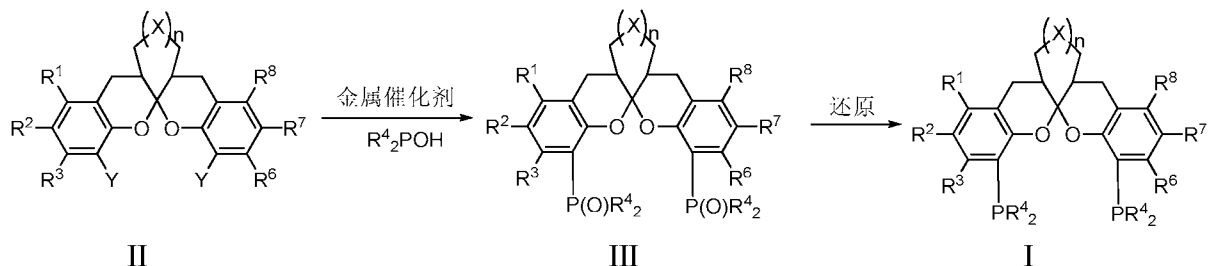
X 选自 CH_2 , NH, NCH_3 , O 或 S; $n=0 \sim 4$;

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;

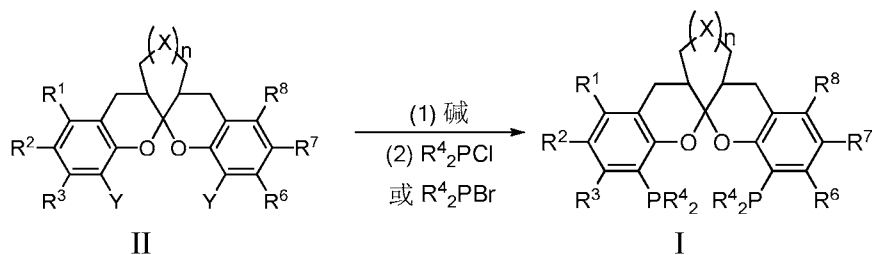
Y 为 F、Cl、Br、或 I。

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:

(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;

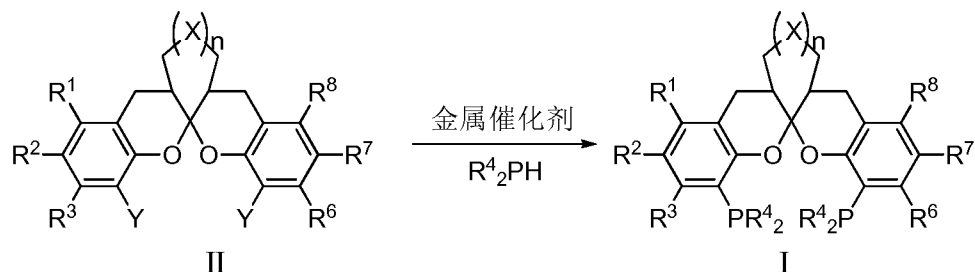


或者包括步骤: (a2) 在有机溶剂中, 在碱的作用下, 将式 II 化合物的 Y 基团脱除后, 再与 R^4_2PCl 或 R^4_2PBr 反应, 得到所述配体;



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 的定义如前所述。

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。

在另一优选例中, 所述金属催化剂选自: $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 PdCl_2 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ 、 $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})\text{Cl}_2$ 、 dpppNiCl_2 、 $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 、 CuI 中的至少一种或其组合。

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。

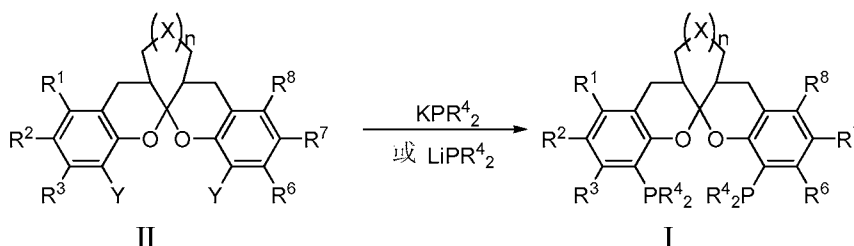
在另一优选例中, 所述步骤(a1)中, 所述金属催化剂与式 II 化合物的摩尔比例为 0.001~0.5: 1, $R^4_2\text{POH}$ 与式 II 化合物的摩尔比例为 2~10: 1。

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 、 $(\text{Me}_2\text{SiH})_2\text{O}$ 、 LiAlH_4 、 $(\text{EtO})_3\text{SiH}$ 的一种或其组合。

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。

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。

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:

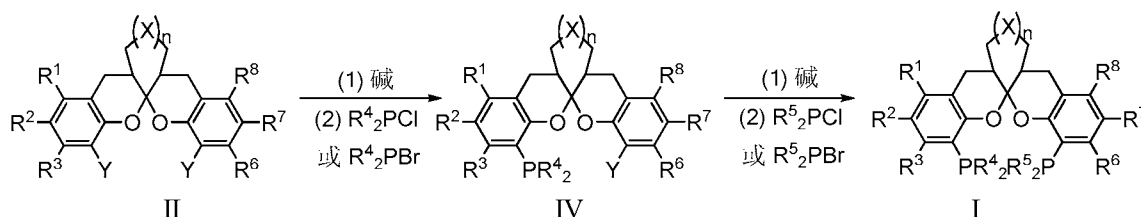


在有机溶剂中, 式 II 化合物与 KPR^4_2 或 LiPR^4_2 反应, 生成所述配体, 其中, Y 为 F; R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、X、n 的定义如前所述。

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。

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。

在另一优选例中, 所述方法包括步骤:

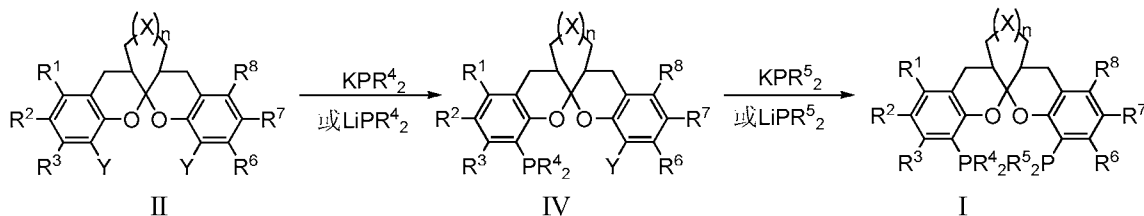


(i1) 在有机溶剂中, 式 II 化合物与碱作用, 再与 $R^4_2\text{PCl}$ 或 $R^4_2\text{PBr}$ 反应, 生成式 IV 化合物;

(ii1) 式 IV 化合物与碱作用, 再与 $R^5_2\text{PCl}$ 或 $R^5_2\text{PBr}$ 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 的定义如前所述,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 的定义如前所述,且 $R^4 \neq R^5$ 。

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

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。

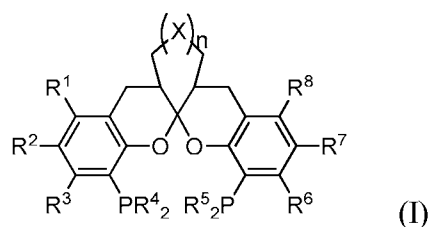
在另一优选例中,所述步骤(i2)中, KPR^4_2 或 $LiPR^4_2$ 与式II化合物的摩尔比例为1:1~1.2:1;和/或

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。

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。

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。

本发明的第二方面,提供一种配体,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; 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,

“芳基”包括但不限于苯基、亚苯基、萘基、亚萘基、茚基、蒽基、菲基。

在另一优选例中,所述配体由第一方面所述的方法制备而成。

在另一优选例中,当 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 R^8 均为氢, X 为 CH_2 , $n=1$ 时, R^4 、 R^5 不同时为苯基。

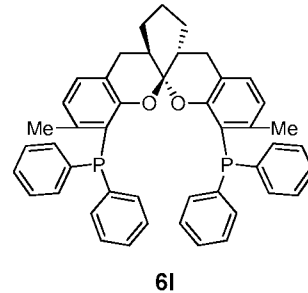
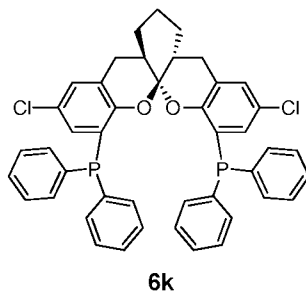
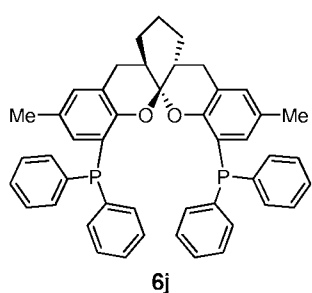
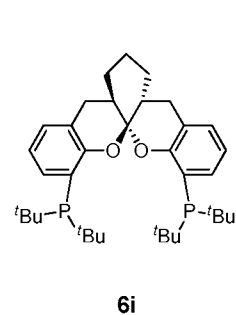
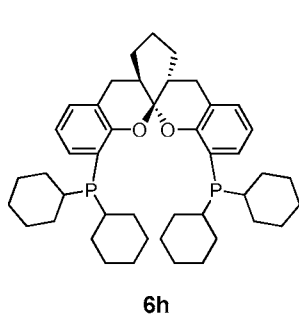
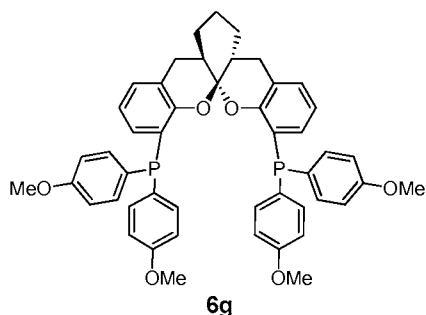
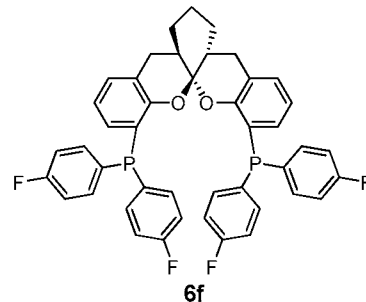
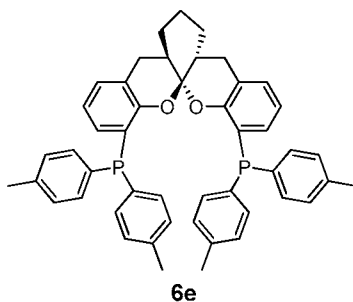
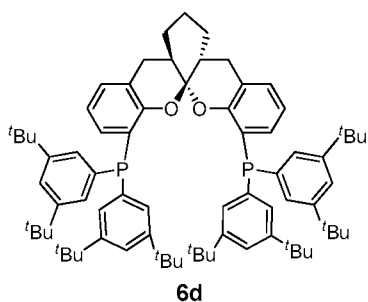
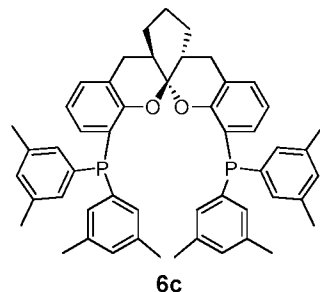
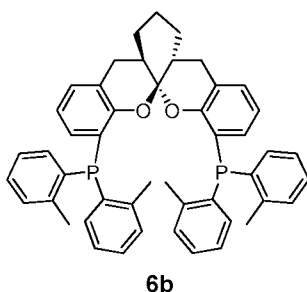
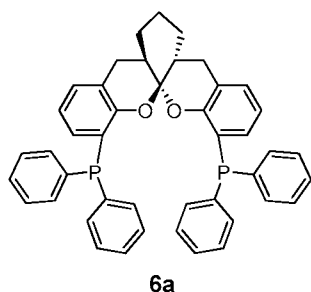
在另一优选例中， R^4 、 R^5 不同时为苯基。

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；

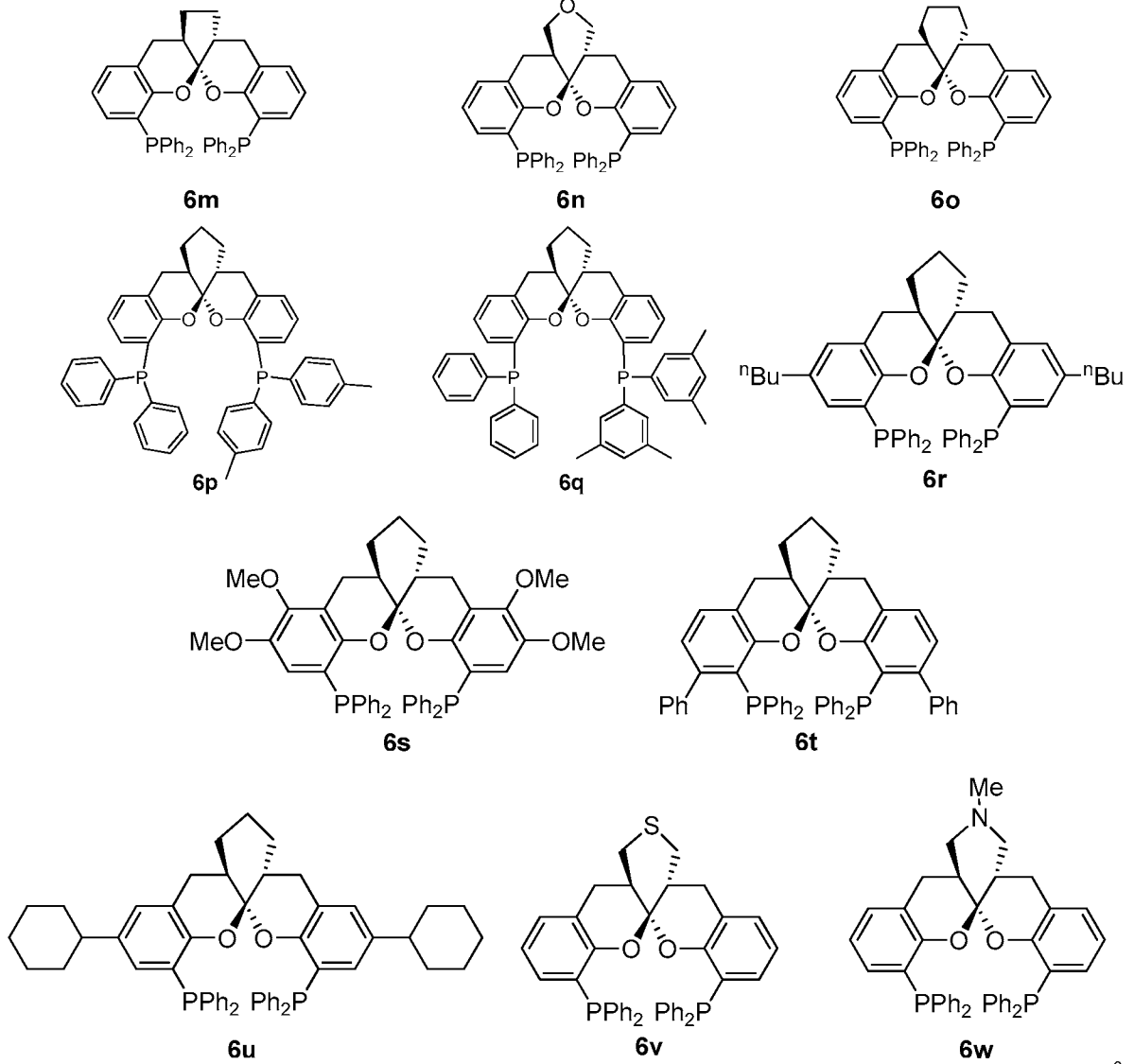
R^4 、 R^5 分别独立选自苯基、取代的苯基、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基或 $C_2\sim C_6$ 的烷基，所述取代为被以下取代基单取代、二取代或三取代：卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、或 C_{1-6} 烷氧基；

X选自 CH_2 、O、 NCH_3 ，或S。较佳地，当 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 R^8 均为氢，X为 CH_2 ， $n=1$ 时， R^4 、 R^5 不同时为苯基；更佳地 R^4 、 R^5 不同时为苯基。

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：

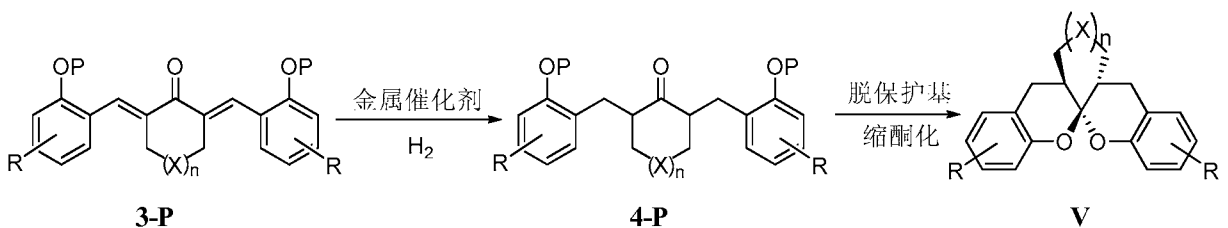


6



本发明的第三方面，提供第二方面所述的配体的应用，用作催化剂或用于合成催化剂。
 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。
 在另一优选例中，所述催化剂为不对称催化反应的催化剂。

本发明的第四方面，一种手性芳香螺缩酮类化合物的制备方法，所述方法包括步骤：



(a) 在有机溶剂中，以金属络合物为催化剂，以式 **3-P** 化合物为底物，在氢气氛围下进行催化氢化反应，得到氢化产物式 **4-P** 化合物；

(b) 式 **4-P** 化合物脱除保护基后再发生缩酮化，获得所述手性芳香螺缩酮类化合物，所述手性芳香螺缩酮类化合物为具有通式 **V** 的化合物，或其对映体、消旋体或非对映异构体，

各式中, X 选自 CH₂, NH, NCH₃, O 或 S; n=0~4; 左侧的 R 为 R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴ 中的一个或多个, 右侧的 R 为 R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸ 中的一个或多个, R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸ 分别独立选自氢、C₁~C₁₀ 的烷基、C₁~C₄ 的烷氧基、C₃~C₃₀ 的环烷基、卤素或芳基;

P 为甲基、苄基、对-甲氧基苄基、叔丁基、叔丁基二甲基硅基、叔丁基二苯基硅基、烯丙基、甲氧基甲基、甲硫基甲基、甲氧基乙氧基甲基、苄氧基甲基、2-四氢吡喃基或酯基。

在另一优选例中, 所述的式 3-P 化合物与金属络合物催化剂的摩尔比为 10000: 1~10: 1。

在另一优选例中, 所述的金属络合物为金属铑、钌、钯或铱络合物。

在另一优选例中, 所述的金属络合物为膦-氮配体与铱的络合物。

在另一优选例中, 进行催化氢化反应的条件为: 在 1~100 标准大气压的氢气压力下, 于 -78~80°C 反应 1~48 小时。

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至少一种。

在另一优选例中, 从 4-P 到 V、或 3-P 经 4-P 到 V, 中间可以分离纯化, 也可不分离, 一锅反应完成。

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。

具体实施方式

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。

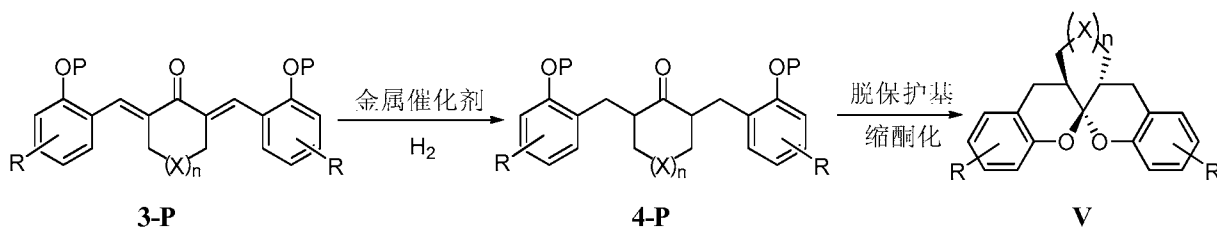
术语

术语“烷基”表示饱和的线性或支链烃部分, 如-CH₃ 或-CH(CH₃)₂。术语“烷氧基”表示指烷基与氧原子连结后的生成基团, 如-OCH₃, -OCH₂CH₃。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。

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: C₁-C₆ 烷基, C₁-C₆ 卤代烷基, C₂-C₆ 烯基, C₂-C₆ 炔基, C₃-C₁₀ 环烷基, C₃-C₁₀ 环烯基, C₁-C₆ 烷氧基, 芳基, 羟基, 卤素, 氨基。

芳香螺缩酮类化合物制备方法

本发明的芳香螺缩酮类化合物的制备方法, 包括步骤:



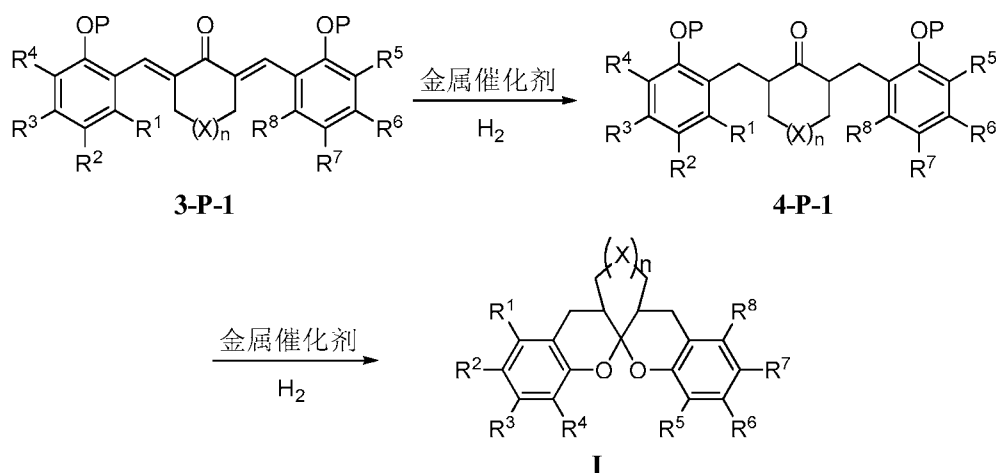
(a) 在有机溶剂中，以金属络合物为催化剂，以式 **3-P** 化合物为底物，在氢气氛围下进行催化氢化反应，得到氢化产物式 **4-P** 化合物；

(b) 式 **4-P** 化合物脱除保护基后再发生缩酮化，获得所述手性芳香螺缩酮类化合物，所述手性芳香螺缩酮类化合物为具有通式 **V** 的化合物，或其对映体、消旋体或非对映异构体，

各式中，X 选自 CH_2 ，NH， NCH_3 ，O 或 S； $n=0\sim 4$ ；左侧的 R 为 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 中的一个或多个，右侧的 R 为 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 中的一个或多个， R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 分别独立选自氢、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ 的烷基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ 的烷氧基、 $\text{C}_3\sim\text{C}_{30}$ 的环烷基、卤素或芳基；

P 为甲基、苄基、对-甲氧基苄基、叔丁基、叔丁基二甲基硅基、叔丁基二苯基硅基、烯丙基、甲氧基甲基、甲硫基甲基、甲氧基乙氧基甲基、苄氧基甲基、2-四氢吡喃基或酯基。

在另一优选例中，本发明的芳香螺缩酮类化合物的制备方法，包括步骤：



(a') 在有机溶剂中，以金属络合物为催化剂，以式 **3-P-1** 化合物为底物，在氢气氛围下进行催化氢化反应，得到氢化产物式 **4-P-1** 化合物；

(b') 式 **4-P-1** 化合物脱除保护基后再发生缩酮化，获得所述手性芳香螺缩酮类化合物，

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。

在另一优选例中，所述金属络合物为手性或非手性的。

在另一优选例中，所述的金属络合物为金属铈、钪、钪或铈络合物。

在另一优选例中，所述的金属络合物为膦-氮配体与铈的络合物。

在另一优选例中，所述步骤(b)或步骤(b')中，当 P 为苄基或对甲氧基苄基时，在有机溶剂中，在氢气氛围下，采用金属催化剂催化氢解脱除苄基或对甲氧基苄基。

在另一优选例中，所述步骤(b)或步骤(b')中，当 P 为硅基保护基(如叔丁基二甲基硅基(TBDMS)、叔丁基二苯基硅基(TBDPS))时，在有机溶剂中，使用四丁基氟化铵、氟化铈、氟化

钾、氢氟酸吡啶的络合物为试剂脱除 P。

在另一优选例中,所述步骤(b)或步骤(b')中,当 P 为烷基保护基时,在有机溶剂中,使用三溴化硼、三氟化硼乙醚溶液脱除 P。

所述的式 3-P 化合物(或式 3-P-1 化合物)与金属络合物催化剂的摩尔比推荐为 10000: 1~10: 1, 优选为 50: 1~100: 1。

进行催化氢化反应的条件推荐为:在 1~100 标准大气压的氢气压力下,于-78~80℃反应 1~48 小时。

进行催化氢化反应的条件优选为:在 20~60 标准大气压的氢气压力下,于 20~60℃反应 10~24 小时。

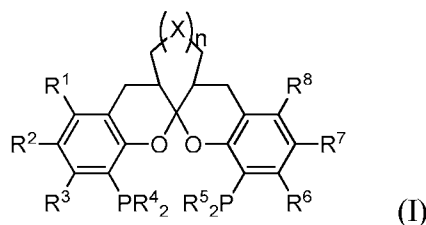
化合物 4-P (或式 4-P-1 化合物)脱除保护基后自动缩酮化或者在加酸酸化后发生缩酮化,生成手性芳香螺缩酮类化合物。酸推荐为盐酸、硫酸、对甲苯磺酸、磷酸、醋酸、三氟乙酸、三氯化铝、三氟化硼、三氯化铋、三氟甲磺酸铜、三氟甲磺酸锌、四氯化锡。

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至少一种。

上述方法制备的芳香螺缩酮类化合物,可通过进一步衍生制备成消旋或手性的芳香螺缩酮骨架双膦配体,用作不对称催化反应的催化剂。

配体

本发明的配体,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、或苯基; 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。

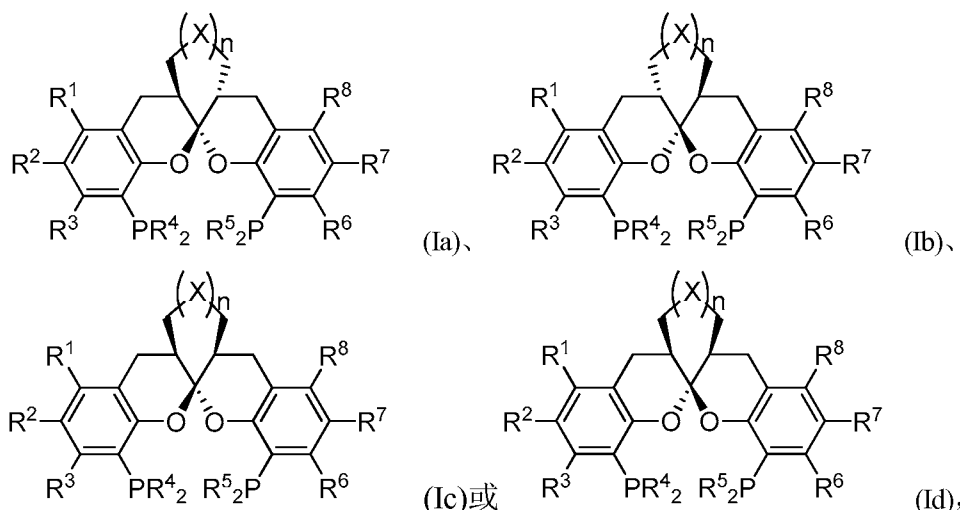
附加条件是 R^4 、 R^5 不同时为苯基。

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

在另一优选例中, R^4 与 R^5 为相同的基团。

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_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、或 C_{1-6} 烷氧基。

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:



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。

在另一优选例中, 所述配体包含式 Ia 化合物和式 Ib 化合物。

在另一优选例中, 所述配体包含式 Ic 化合物和式 Id 化合物。

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;

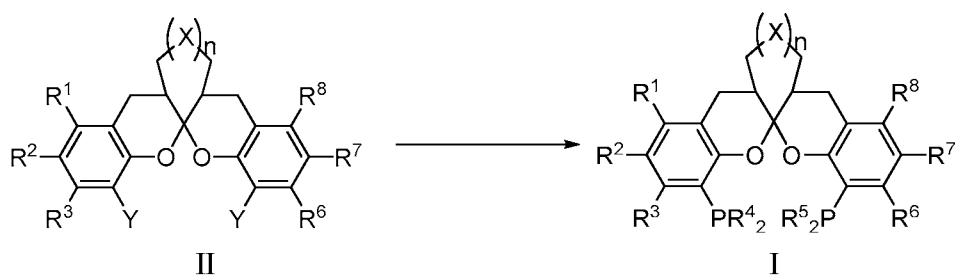
R^4 、 R^5 分别独立选自苯基、取代的苯基、 $C_3\sim C_6$ 的环烷基或 $C_2\sim C_6$ 的烷基, 所述取代为被以下取代基单取代、二取代或三取代: 卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、或 C_{1-6} 烷氧基;

X 选自 CH_2 、 O 、 NCH_3 , 或 S 。

在另一优选例中, 所述配体选自: 式 6b~6w 化合物、或式 6b~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 6b~6w 化合物中的任一个化合物与其对映体组成的消旋体。

制法

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,

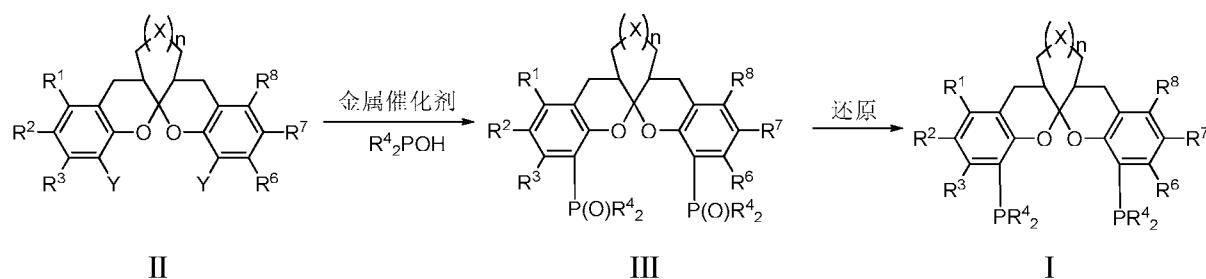


各式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 X 、 n 的定义如前所述, Y 为 F 、 Cl 、 Br 、或 I 。

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:

(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;



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。

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。

在另一优选例中,所述金属催化剂选自: $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 PdCl_2 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ 、 $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})\text{Cl}_2$ 、 dpppNiCl_2 、 $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 、 CuI 中的至少一种或其组合。

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

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。

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。

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。

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

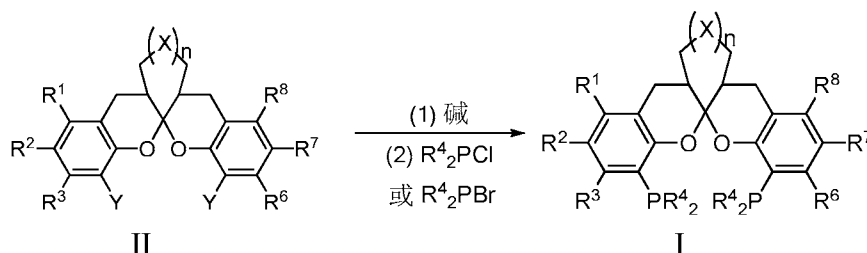
在另一优选例中,所述步骤(b1)中,所述还原采用的还原剂选自: HSiCl_3 、 $(\text{Me}_2\text{SiH})_2\text{O}$ 、 LiAlH_4 、 $(\text{EtO})_3\text{SiH}$ 的一种或其组合。

在另一优选例中,所述还原剂为 HSiCl_3 。

在另一优选例中,所述步骤(b1)中,反应温度为 0°C ~ 150°C 。反应时间为 1 小时~48 小时。

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:

(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;



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。

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。

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。

在另一优选例中,所述碱为正丁基锂或叔丁基锂。

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。

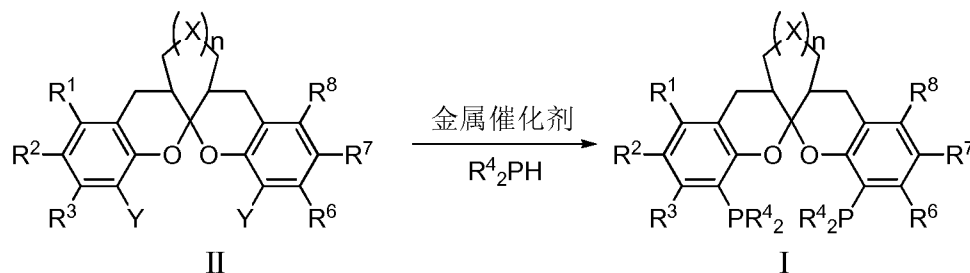
在另一优选例中,所述步骤(a2)中,所述碱与式 II 化合物的摩尔比例为 2: 1~6: 1; 较佳地为 2: 1~3: 1。

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

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。

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:

(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;



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。

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。

在另一优选例中,所述金属催化剂选自: $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 PdCl_2 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ 、 $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})\text{Cl}_2$ 、 dpppNiCl_2 、 $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 、 CuI 中的至少一种或其组合。

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

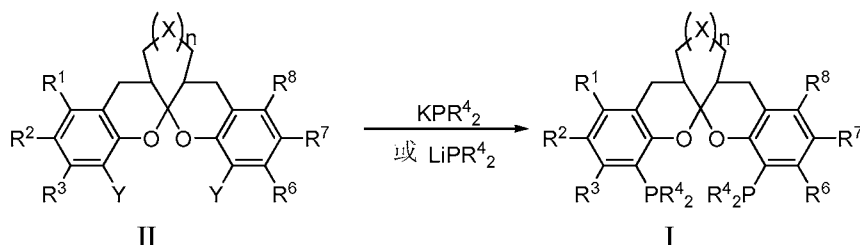
在另一优选例中,所述步骤(a3)中金属催化剂与式 II 化合物的摩尔比例为 0.001~0.5: 1; $R^4_2\text{PH}$ 与式 II 化合物的摩尔比例为 2~10: 1。

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。

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

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

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:



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。

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。

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: 1~6: 1，较佳为 2: 1~3: 1。

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

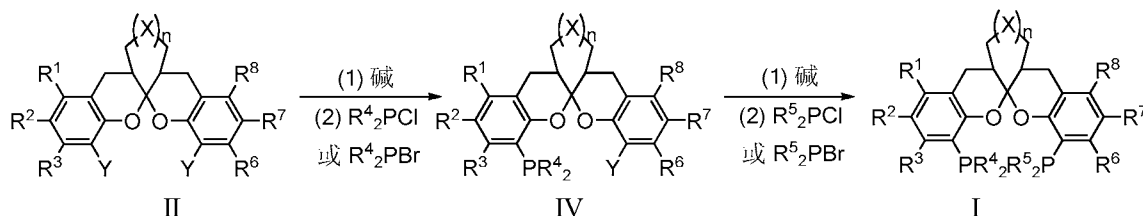
在另一优选例中，反应温度为 -78°C ~ 150°C ，较佳为 20°C ~ 80°C ，反应时间为 0.5 小时~48 小时，优选为 6~10 小时。

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。

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。

在另一优选例中，所述碱为正丁基锂或叔丁基锂。

在另一优选例中，所述方法包括步骤：

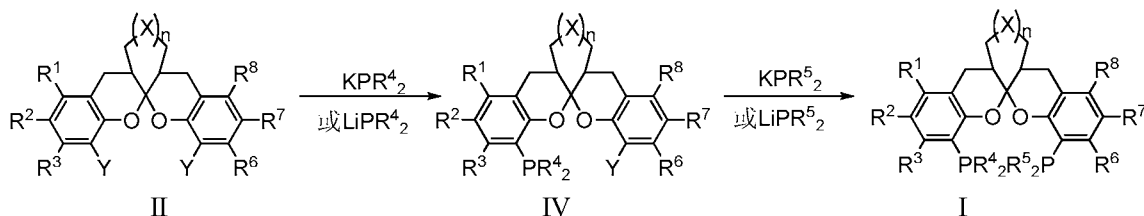


(i) 在有机溶剂中，式 II 化合物与碱作用，再与 $R^4_2\text{PCl}$ 或 $R^4_2\text{PBr}$ 反应，生成式 IV 化合物；

(ii) 式 IV 化合物与碱作用，再与 $R^5_2\text{PCl}$ 或 $R^5_2\text{PBr}$ 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 的定义如前所述，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 、 R^9 、 R^{10} 、X、n 的定义如前所述, 且 $R^4 \neq R^5$ 。

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; $R^4_2\text{PCl}$ 或 $R^4_2\text{PBr}$ 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; $R^5_2\text{PCl}$ 或 $R^5_2\text{PBr}$ 与式 IV 化合物的摩尔比例为 1: 1~1.2: 1。

在另一优选例中, 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。

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。

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。

在另一优选例中, 步骤(i2)和(ii2)的反应温度为 $-78^\circ\text{C} \sim 150^\circ\text{C}$, 较佳为 $20^\circ\text{C} \sim 80^\circ\text{C}$, 反应时间为 0.5 小时~48 小时, 优选为 6~10 小时。

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。

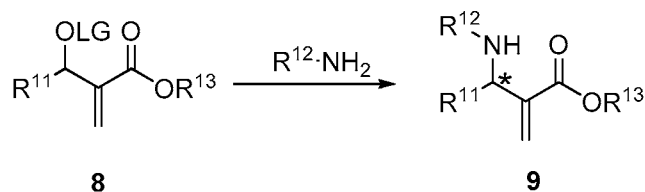
在另一优选例中, 所述的碱为: 正丁基锂、叔丁基锂、环己基锂、甲基锂、异丙基锂、双(三甲基硅基)氨基锂、双(三甲基硅基)氨基钠、双(三甲基硅基)氨基钾、乙基氯化镁、乙基溴化镁、苯基氯化镁、苯基溴化镁。

在另一优选例中, 所述碱为正丁基锂或叔丁基锂。

用法

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。

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 α 亚甲基 β 氨基的羧酸衍生物式 9 化合物。反应式如下:



通式中, R^{11} 、 R^{12} 分别独立选自苯基、取代的苯基 (如被卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、或 C_{1-6} 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; 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 (POEt_2)。

本发明的有益之处

(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

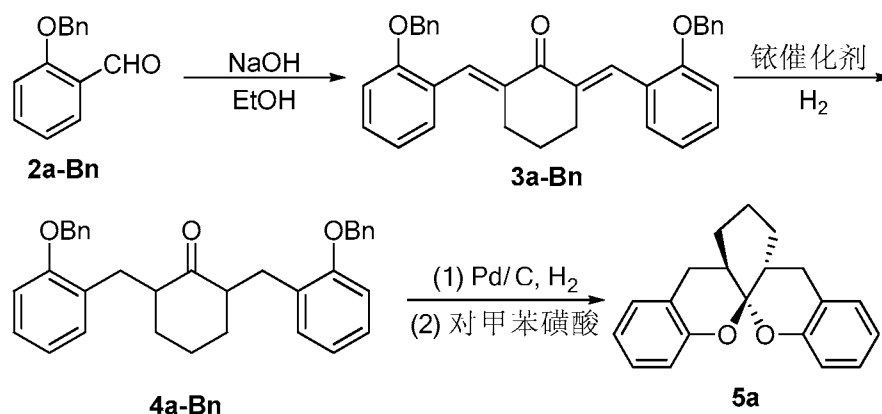
化反应的催化剂。

(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。

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。

实施例 1

本实施例以 **3a-Bn** 出发制备手性芳香螺缩酮化合物 **5a**(其反应路线如下所示)为例说明本发明所述的手性芳香螺缩酮化合物的制备方法:



第一步: 从化合物 **2a-Bn** 制备化合物 **3a-Bn**

250mL 单口瓶中加入 **2a-Bn**(4.0g, 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 3.5g, 产率 80%。

3a-Bn, 黄色固体, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (s, 2H), 7.46-7.25 (s, 14H), 7.00-6.94 (m, 4H), 7.06-7.01 (m, 2H), 5.16 (s, 4H), 2.84 (t, $J = 4.5$ Hz, 4H), 1.76-1.74 (m, 4H) ppm.

第二步: 从化合物 **3a-Bn** 制备化合物 **4a-Bn**

以化合物 **3a-Bn** 为氢化底物, 以不同的膦-噁唑啉配体的铱络合物为催化剂, 制备氢化产物 **4a-Bn**。反应如下: **3a-Bn**(48 mg, 0.1mmol), 铱络合物(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 **4a-Bn** 的产率, 由手性高压液相色谱法测定对映选择性。

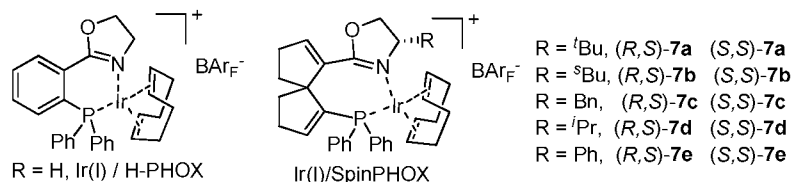


表1: 以不同的膦-噁唑啉配体的铱络合物为催化剂对底物**3a-Bn**的不对称氢化结果

催化剂	反式- 4a-Bn 化合物的产率(%)	反式/顺式	ee%(反式 4a-Bn 化合物)
-----	----------------------------	-------	--------------------------

Ir(I)/(R,S)-7a	83	91/9	> 99 (-)
Ir(I)/(S,S)-7a	77	83/17	> 99 (+)
Ir(I)/(R,S)-7b	45	56/44	98 (-)
Ir(I)/(S,S)-7b	81	84/16	> 99 (+)
Ir(I)/(R,S)-7c	80	82/18	> 99 (-)
Ir(I)/(S,S)-7c	89	93/7	> 99 (+)
Ir(I)/(R,S)-7d	65	68/31	> 99 (-)
Ir(I)/(S,S)-7d	87	ND	ND (+)
Ir(I)/(R,S)-7e	89	91/9	> 99 (-)
Ir(I)/(S,S)-7e	88	90/10	> 99 (+)

注：所使用的铱络合物参照文献 *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, 48, 5345 的方法制备。

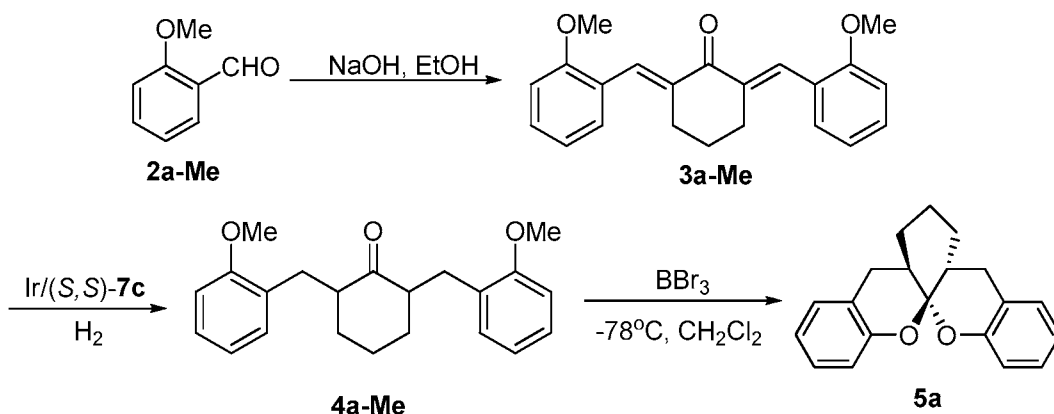
使用 Ir(I)/(S,S)-7c 为催化剂的结果：**4a-Bn**，粘稠液体， $[\alpha]_D^{20} = +28.6$ (c 1.00, CHCl_3), >99% ee [由高效液相色谱测定，手性 AD-H 柱；正己烷/异丙醇 = 99 : 1, 1.0 mL/min, 230 nm; t_R (major) = 5.69 min; t_R (minor) = 6.82 min]. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.22 (m, 10H), 7.17-7.12 (m, 2H), 7.02 (d, J = Hz, 2H), 6.89-6.79 (m, 4H), 5.05 (s, 4H), 3.07 (dd, J = 13.5, 5.7 Hz, 2H), 2.94-2.90 (m, 2H), 2.68 (dd, J = 13.2, 9.0 Hz, 2H), 1.84-1.52 (m, 6H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 215.2, 156.4, 137.1, 130.8, 128.9, 128.3, 127.6, 127.2, 126.8, 120.4, 111.4, 69.5, 48.8, 32.1, 30.8, 20.4 ppm.

第三步：从化合物 **4a-Bn** 制备化合物 **5a**

以化合物 **4a-Bn** 为底物，Pd/C 催化剂，氢气氛围下脱除苄基，制备化合物 **5a**。反应如下：**4a-Bn**(80 mg, 0.16mmol), Pd/C(10 mg), 2mL 甲醇加入到氢化瓶中，空气中转移到高压反应釜。置换氢气三次后，充入氢气至 5 个大气压，室温反应 24 小时。放空氢气后，打开反应釜，加入对甲苯磺酸(10 mg)，室温搅拌 2 小时，减压除去溶剂，残余物经柱层析分离。得到反式 **5a** 的产率为 90%，反式 **5a** 的 ee 值>99%，绝对构型为 (R,R,R)。

实施例 2

本实施例以 **3a-Me** 出发制备手性芳香螺缩酮化合物 **5a**(其反应路线如下所示)为例说明本发明所述的手性芳香螺缩酮化合物的制备方法：



第一步：从化合物 **2a-Me** 制备化合物 **3a-Me**

250mL 单口瓶中加入 **2a-Me**(2.44g, 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 2.5g，产率 83%。

3a-Me, 黄色固体, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (s, 2H), 7.32-7.28 (m, 4H), 6.97-6.89 (m, 4H), 3.84 (s, 6H), 2.84-2.80 (m, 4H), 1.76-1.70 (m, 2H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 190.4, 158.2, 136.4, 132.3, 130.2, 129.9, 125.0, 119.8, 110.5, 55.3, 28.6, 23.4 ppm.

第三步: 从化合物 **3a-Me** 制备化合物 **4a-Me**

以化合物 **3a-Me** 为氢化底物, 以 Ir(I)/(S,S)-7c 为催化剂, 制备氢化产物 **4a-Me**。反应如下:
3a-Me(33.4 mg, 0.1mmol), Ir(I)/(S,S)-7c (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 **4a-Me** 的产率为 90%, 反式和顺式的摩尔比为 94/6; 反式 **4a-Me** 的 ee 值 >99%。

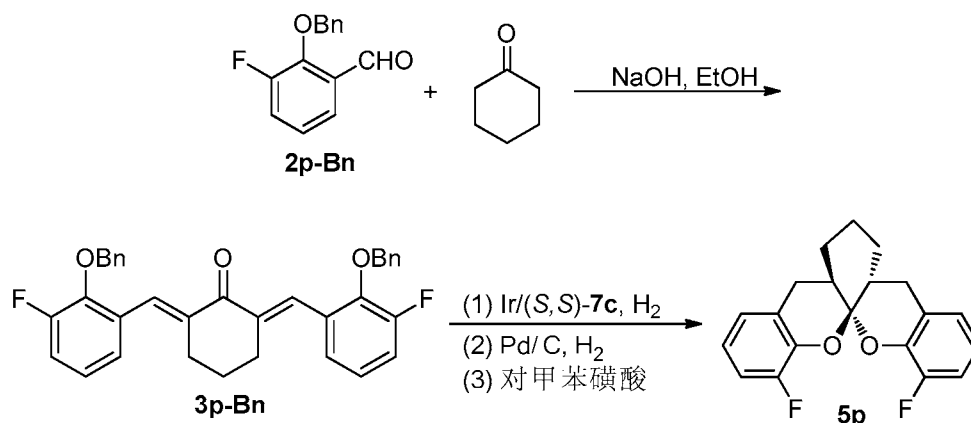
4a-Me, 粘稠液体, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +14.1$ (c 1.00, CHCl_3), >99% ee [由高效液相色谱测定, 手性 OD-H 柱; 正己烷/异丙醇 = 90 : 10, 1.0 mL/min, 220 nm; t_{R} (major) = 7.97 min; t_{R} (minor) = 9.45 min]. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.16 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.86-6.80 (m, 4H), 3.77 (s, 6H), 3.11 (dd, $J = 13.5, 6.3$ Hz, 2H), 2.90-2.85 (m, 2H), 2.62 (dd, $J = 13.5, 8.4$ Hz, 2H), 1.86-1.69 (m, 4H), 1.59-1.53 (m, 2H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 215.3, 157.3, 130.6, 128.0, 127.2, 120.1, 110.1, 54.9, 48.9, 32.5, 30.9, 20.4 ppm.

第三步: 从化合物 **4a-Me** 制备化合物 **5a**

10 mL Schlenk 管无水无氧处理后, 加入底物 **4a-Me**(110 mg, 0.32 mmol), 无水 N,N -二甲基甲酰胺(2 mL), 乙硫醇钠 (60 mg, 0.704 mmol), 加热回流 5 小时, 冷至室温后, 加入对甲苯磺酸 (20 mg), 在室温下搅拌 1.5 小时。加入饱和碳酸氢钠 5 mL 淬灭反应, 二氯甲烷萃取三次, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后, 残余物柱层析得 **5a**, 78% 产率, >99% ee。

实施例 3

本实施例以 **3p-Bn** 出发制备手性芳香螺缩酮化合物 **5p**(其反应路线如下所示)为例说明本发明所述的手性芳香螺缩酮化合物的制备方法:



第一步: 从化合物 **2p-Bn** 制备化合物 **3p-Bn**

250mL 单口瓶中加入 **2p-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%。

3p-Bn, 黄色固体, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 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; $^{19}\text{F NMR}$ (368 MHz, CDCl_3) δ -129.1 ppm.

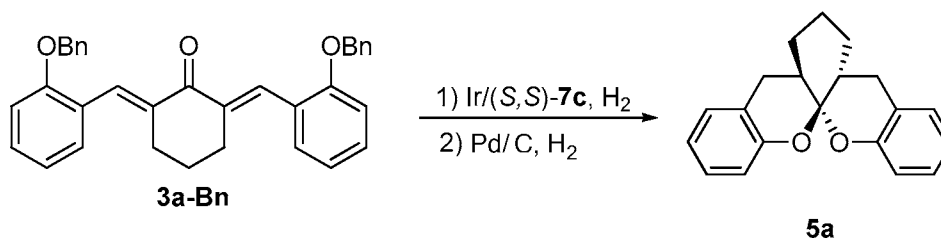
第二步：从化合物 **3p-Bn** 制备化合物 **5p**

以化合物 **3p-Bn** 为氢化底物，以 Ir(I)/(S,S)-**7c** 为催化剂，制备化合物 **4p**。反应如下：**3p-Bn**(52 mg, 0.1mmol), Ir(I)/(S,S)-**7c**(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 6 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 10 mg 钯碳，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对甲苯磺酸 (10 mg)，室温搅拌 2 小时后，过滤浓缩，残余物经柱层析分离。得到反式 **5p** 的产率为 90%，反式和顺式的摩尔比为 93/7；反式 **5p** 的 ee 值 >99%，绝对构型为 (R,R,R)。

5p, 白色固体, mp 160-161 °C, $[\alpha]_D^{20} = -33.1$ (c 1.00, CHCl₃), >99% ee [由高效液相色谱测定, 手性 AD-H 柱; 正己烷/异丙醇 = 90 : 10, 1.0 mL/min, 230 nm; t_R (minor) = 4.99 min; t_R (major) = 7.57 min]. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.21-7.19 (m, 4H), 6.71 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 2.90 (dd, J = 16.5, 6.0 Hz, 2H), 2.65 (dd, J = 17.1, 7.5 Hz, 2H), 2.29-2.26 (m, 2H), 1.83-1.77 (m, 2H), 1.61-1.47 (m, 4H) ppm; ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ 121.8 ppm.

实施例 4

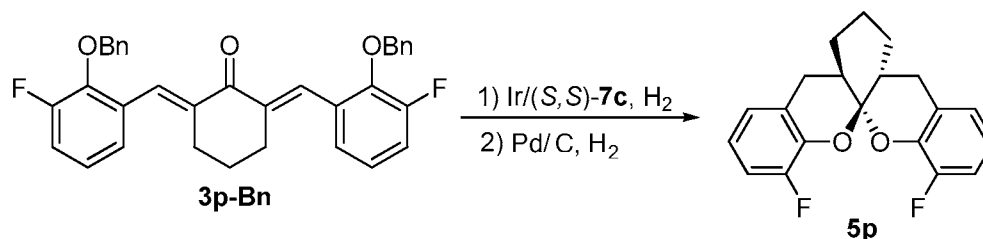
本实施例以 **3a-Bn** 出发制备手性芳香螺缩酮化合物 **5a**(其反应路线如下所示)为例说明本发明所述的一锅法制备手性芳香螺缩酮化合物的方法:



以化合物 **3a-Bn** 为氢化底物，以 Ir(I)/(S,S)-**7c** 为催化剂，反应如下：**3a-Bn**(48 mg, 0.1mmol), Ir(I)/(S,S)-**7c**(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 6 小时。放空氢气后，打开反应釜，直接往氢化瓶中加入 Pd/C(10 mg)，在空气中转移到高压反应釜。置换氢气三次后，充入氢气至 5 个大气压，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** 的产率为 88%，反式和顺式的摩尔比为 92/8；反式 **5a** 的 ee 值 >99%，绝对构型为 (R,R,R)。

实施例 5

本实施例以 **3p-Bn** 出发制备手性芳香螺缩酮化合物 **5p**(其反应路线如下所示)为例说明本发明所述的一锅法制备手性芳香螺缩酮化合物的方法:

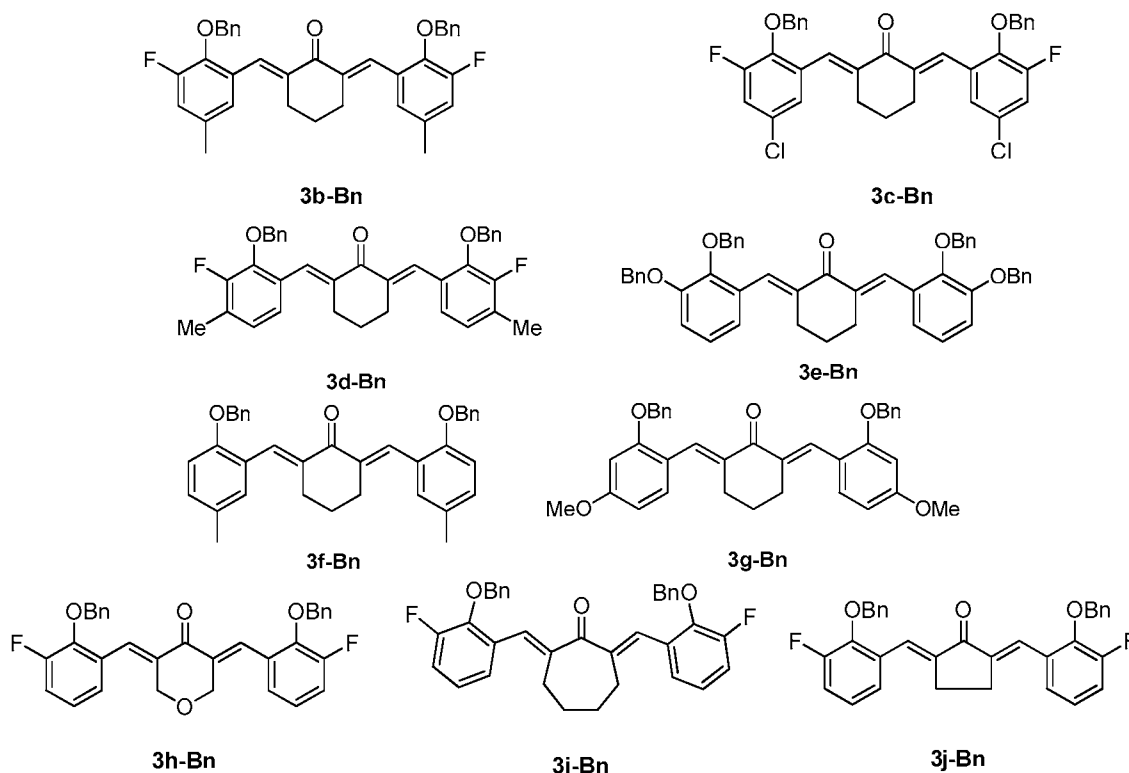


以化合物 **3p-Bn** 为氢化底物，以 Ir(I)/(S,S)-**7c** 为催化剂，反应如下：**3p-Bn**(52 mg, 0.1mmol),

Ir(I)/(*S,S*)-**7c**(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 6 小时。放空氢气后, 打开反应釜, 直接向氢化瓶中加入 10 mg 钨碳, 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, 过滤浓缩, 残余物经柱层析分离。得到反式 **5p** 的产率为 91%, 反式和顺式的摩尔比为 92/8; 反式 **5p** 的 ee 值 >99%, 绝对构型为 (*R,R,R*)。

实施例 6

参照实施例 1 的方法, 分别采用苄基保护的 3-氟-5-甲基水杨醛、3-氟-5-氯水杨醛、3-氟-4-甲基水杨醛、3-苄氧基水杨醛、5-甲基水杨醛、4-甲氧基水杨醛代替苄基保护的水杨醛, 制备了式 **3b-Bn** 到 **3i-Bn** 的化合物:



3b-Bn, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (s, 2H), 7.31-7.26 (m, 8H), 7.11-7.09 (m, 2H), 7.05-6.81 (m, 4H), 5.15 (s, 4H), 2.82 (t, $J = 4.8\text{Hz}$, 4H), 2.32 (s, 6H), 1.75-1.71 (m, 2H) ppm. $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ 123.6 ppm.

3c-Bn, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (s, 2H), 7.38-7.21 (m, 10H), 7.07-6.92 (m, 4H), 5.19 (s, 4H), 2.88-2.69 (m, 4H), 1.69-1.58 (m, 2H) ppm. $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ 125.6 ppm.

3d-Bn, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (s, 2H), 7.38-7.27 (m, 8H), 7.09-7.06 (m, 2H), 7.01-6.71 (m, 4H), 5.04 (s, 4H), 2.81-2.78 (m, 4H), 2.33 (s, 6H), 1.77-1.72 (m, 2H) ppm. $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ 127.9 ppm.

3e-Bn, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (s, 2H), 7.48-7.21 (m, 20H), 7.05-6.90 (m, 6H), 5.14 (s, 4H), 5.01 (s, 4H), 2.71-2.64 (m, 4H), 1.63-1.57 (m, 2H) ppm.

3f-Bn, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (s, 2H), 7.42-7.28 (m, 10H), 7.13 (s, 2H), 7.06-7.04 (m, 2H), 6.83 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 5.11 (s, 4H), 2.83 (t, $J = 5.2\text{Hz}$, 4H), 2.29 (s, 6H), 1.76-1.70 (m, 2H) ppm.

3g-Bn, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (s, 2H), 7.47-7.27 (m, 12H), 6.53-6.49 (m, 4H), 5.13 (s, 4H), 3.79 (s, 6H), 2.87-2.81 (m, 4H), 1.80-1.71 (m, 2H) ppm.

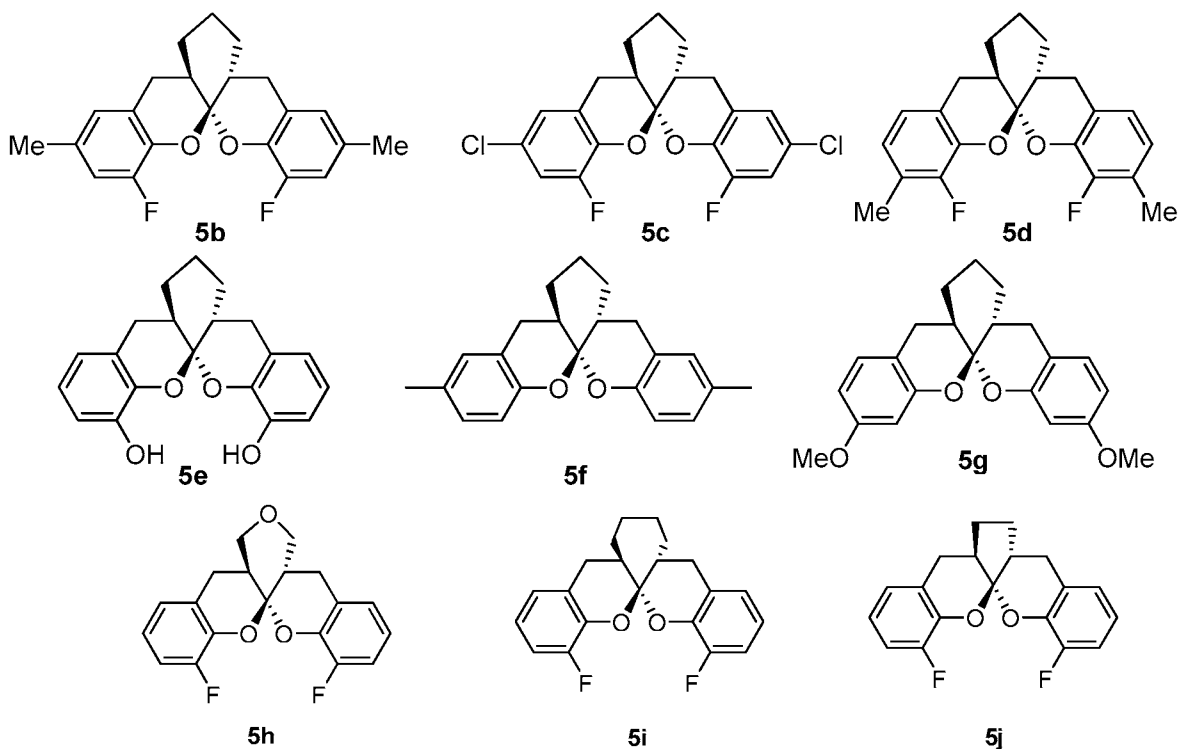
3h-Bn, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (s, 2H), 7.63-7.52 (m, 10H), 7.45-7.31 (m, 2H), 6.90-6.82

(m, 4H), 5.15 (s, 4H), 4.81 (s, 4H) ppm; ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ 126.2 ppm.

3i-Bn, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (s, 2H), 7.45-7.32 (m, 8H), 7.24-7.17 (m, 4H), 6.90-6.83 (m, 4H), 5.19 (s, 4H), 2.78-2.68 (m, 4H), 1.97-1.82 (m, 4H) ppm; ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ 125.3 ppm.

3j-Bn, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (s, 2H), 7.54-7.38 (m, 10H), 6.89-6.78 (m, 2H), 6.65-6.60 (m, 4H), 5.20 (s, 4H), 2.69-2.78 (m, 4H) ppm; ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ 124.2 ppm.

通过下面实施例具体描述以下化合物的制备方法:



实施例 7

以实施例 6 制备的化合物 **3b-Bn** 为氢化底物, 以化合物 Ir(I)/(*S,S*)-**7c** 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-Bn** (275mg, 0.5mmol), 催化剂 Ir(I)/(*S,S*)-**7c** (4.8mg, 0.003mmol), 10mL 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 6 小时。放空氢气后, 打开反应釜, 直接向氢化瓶中加入 20 mg 钯碳, 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, 过滤浓缩, 残余物经柱层析分离。得到(*R,R,R*)-**5b** 的产率为 87%, ee 值>99%。

(*R,R,R*)-**5b**, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -97.8$ (c 1.0, CHCl_3), >99% ee [由高效液相色谱测定手性 AD-H 柱; 正己烷/异丁醇 = 99 : 1, 1.0 mL/min, 230 nm; t_{R} (major) = 4.87 min; t_{R} (minor) = 6.52 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.15 (s, 2H), 6.81 (s, 2H), 2.95 (dd, $J = 16.2, 6.0$ Hz, 2H), 2.68 (dd, $J = 16.6, 7.2$ Hz, 2H), 2.38-2.32 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 1.85-1.78 (m, 2H), 1.58-1.47 (m, 4H) ppm; ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ 123.5 ppm.

实施例 8

以实施例 6 制备的化合物 **3c-Bn** 为氢化底物, 以化合物 Ir(I)/(*S,S*)-**7e** 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-Bn** (295 mg, 0.5mmol), 催化剂 Ir(I)/(*S,S*)-**7e** (4.8mg,

0.003mmol), 10mL 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 6 小时。放空氢气后, 打开反应釜, 直接向氢化瓶中加入 20 mg 钨碳, 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, 过滤浓缩, 残余物经柱层析分离。得到(*R,R,R*)-**5c** 的产率为 89%, ee 值>99%。

(*R,R,R*)-**5c**, $[\alpha]_D^{20} = -77.2$ (*c* 1.20, CHCl₃), >99% ee [由高效液相色谱测定手性 AD-H 柱; 正己烷/异丁醇 = 99 : 1, 1.0 mL/min, 230 nm; t_R (major) = 6.68 min; t_R (minor) = 6.98 min]. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 3.03 (dd, *J* = 16.4 Hz, 6.2 Hz, 2H), 2.68 (dd, *J* = 16.6 Hz, 7.8 Hz, 2H), 2.35-2.33 (m, 2H), 1.86-1.81 (m, 2H), 1.64-1.48 (m, 4H) ppm; ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ 125.7 ppm.

实施例 9

以实施例 6 制备的化合物 **3d-Bn** 为氢化底物, 以化合物 Ir(I)/(*S,S*)-**7e** 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-Bn** (275 mg, 0.5mmol), 催化剂 Ir(I)/(*S,S*)-**7e** (4.8mg, 0.003mmol), 10mL 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 6 小时。放空氢气后, 打开反应釜, 直接向氢化瓶中加入 20 mg 钨碳, 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, 过滤浓缩, 残余物经柱层析分离。得到(*R,R,R*)-**5d** 的产率为 92%, ee 值>99%。

(*R,R,R*)-**5d**, $[\alpha]_D^{20} = -81.2$ (*c* 1.10, CHCl₃), >99% ee [由高效液相色谱测定手性 AD-H 柱; 正己烷/异丁醇 = 99 : 1, 1.0 mL/min, 230 nm; t_R (major) = 5.65 min; t_R (minor) = 6.25 min]. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.12 (dd, *J* = 16.8 Hz, 6.6 Hz, 2H), 2.62 (dd, *J* = 16.8 Hz, 7.9 Hz, 2H), 2.38-2.31 (m, 2H), 1.89-1.81 (m, 2H), 1.68-1.49 (m, 4H) ppm; ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ 129.1 ppm.

实施例 10

以实施例 6 制备的化合物 **3e-Bn** 为氢化底物, 以化合物 Ir(I)/(*S,S*)-**7e** 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-Bn** (349.4 mg, 0.5mmol), 催化剂 Ir(I)/(*S,S*)-**7e** (4.8mg, 0.003mmol), 10mL 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 6 小时。放空氢气后, 打开反应釜, 直接向氢化瓶中加入 20 mg 钨碳, 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, 过滤浓缩, 残余物经柱层析分离。得到(*R,R,R*)-**5e** 的产率为 86%, ee 值>99%。

(*R,R,R*)-**5e**, $[\alpha]_D^{20} = -99.2$ (*c* 1.00, CHCl₃), >99% ee [由高效液相色谱测定手性 AD-H 柱; 正己烷/异丁醇 = 90 : 10, 1.0 mL/min, 230 nm; t_R (major) = 6.46 min; t_R (minor) = 6.98 min]. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.86-6.75 (m, 4H), 6.67-6.63 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 2.99-2.89 (m, 2H), 2.79-2.68 (m, 2H), 2.44-2.34 (m, 2H), 1.90-1.78 (m, 2H), 1.68-1.52 (m, 4H) ppm.

实施例 11

以实施例 6 制备的化合物 **3f-Bn** 为氢化底物, 以化合物 Ir(I)/(*S,S*)-**7b** 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-Bn** (257 mg, 0.5mmol), 催化剂 Ir(I)/(*S,S*)-**7b** (4.8mg, 0.003mmol), 10mL 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 6 小时。放空氢气后, 打开反应釜, 直接向氢化瓶中加入 20 mg 钨碳, 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, 过滤浓缩, 残余物经柱层析分离。得到(*R,R,R*)-**5f** 的产率为 77%, ee 值>99%。

(*R,R,R*)-**5f**, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -37.9$ (c 1.00, CHCl_3), >99% ee [由高效液相色谱测定, 手性AD-H柱; n-Hex/*i*-PrOH = 90 : 10, 1.0 mL/min, 230 nm; t_{R} (minor) = 4.43 min; t_{R} (major) = 10.20 min]. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.91-6.88 (m, 4H), 6.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.90 (dd, $J = 16.4$ Hz, 6.4 Hz, 2H), 2.63 (dd, $J = 16.8$ Hz, 7.2 Hz, 2H), 2.31-2.26 (m, 8H), 1.82-1.77 (m, 2H), 1.60-1.49 (m, 4H) ppm.

实施例 12

以实施例 6 制备的化合物 **3g-Bn** 为氢化底物, 以化合物 Ir(I)/(*S,S*)-**7c** 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-Bn** (273 mg, 0.5mmol), 催化剂 Ir(I)/(*S,S*)-**7c** (4.8mg, 0.003mmol), 10mL 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 6 小时。放空氢气后, 打开反应釜, 直接向氢化瓶中加入 20 mg 钯碳, 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, 过滤浓缩, 残余物经柱层析分离。得到(*R,R,R*)-**5g** 的产率为 79%, ee 值>99%。

(*R,R,R*)-**5g**, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -71.3$ (c 1.05, 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, 1.0 mL/min, 230 nm; t_{R} (major) = 5.78 min; t_{R} (minor) = 6.26 min]. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.20 (m, 2H), 7.05-6.99 (m, 2H), 6.58-6.46 (m, 2H), 3.78 (s, 6H), 2.99-2.87 (m, 2H), 2.73-2.60 (m, 2H), 2.38-2.30 (m, 2H), 1.91-1.78 (m, 2H), 1.70-1.51 (m, 4H) ppm.

实施例 13

以实施例 6 制备的化合物 **3h-Bn** 为氢化底物, 以化合物 Ir(I)/(*S,S*)-**7b** 为催化剂, 制备手性芳香螺缩酮化合物(*R,R,R*)-**5h**。反应如下: **3h-Bn** (262 mg, 0.5mmol), 催化剂 Ir(I)/(*S,S*)-**7b** (4.8mg, 0.003mmol), 10mL 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 6 小时。放空氢气后, 打开反应釜, 直接向氢化瓶中加入 20 mg 钯碳, 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, 过滤浓缩, 残余物经柱层析分离。得到(*R,R,R*)-**5h** 的产率为 70%, ee 值 96%。

(*S,S,R*)-**5h**, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -29.1$ (c 0.95, CHCl_3), 96% 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) = 15.32 min; t_{R} (minor) = 18.07 min]. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25-7.12 (m, 2H), 6.96-6.89 (m, 4H), 3.95 (dd, $J = 16.6, 4.2$ Hz, 2H), 3.65 (dd, $J = 15.2, 5.8$ Hz, 2H), 3.04 (dd, $J = 16.9, 6.4$ Hz, 2H), 2.81-2.75 (m, 2H), 2.42-2.32 (m, 2H) ppm; $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ 111.5 ppm.

实施例 14

以实施例 6 制备的化合物 **3i-Bn** 为氢化底物, 以化合物 Ir(I)/(*S,S*)-**7c** 为催化剂, 制备手性芳香螺缩酮化合物(*R,R,R*)-**5i**。反应如下: **3i-Bn** (268 mg, 0.5mmol), 催化剂 Ir(I)/(*S,S*)-**7c** (4.8mg, 0.003mmol), 10mL 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 6 小时。放空氢气后, 打开反应釜, 直接向氢化瓶中加入 20 mg 钯碳, 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, 过滤浓缩, 残余物经柱层析分离。得到(*R,R,R*)-**5i** 的产率为 75%, ee 值>99%。

(*R,R,R*)-**5i**, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -55.1$ (c 1.00, 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, 1.0 mL/min, 230 nm; t_{R} (minor) = 5.82 min; t_{R} (major) = 7.23 min]. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.08 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 6.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 6.88-6.82 (m, 2H), 2.64 (dd, $J = 16.2, 4.2$ Hz, 2H), 2.34-2.25 (m, 2H), 1.98-1.97 (m, 2H), 1.75-1.72 (m, 4H), 1.63-1.45 (m, 4H) ppm; $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ 115.8 ppm.

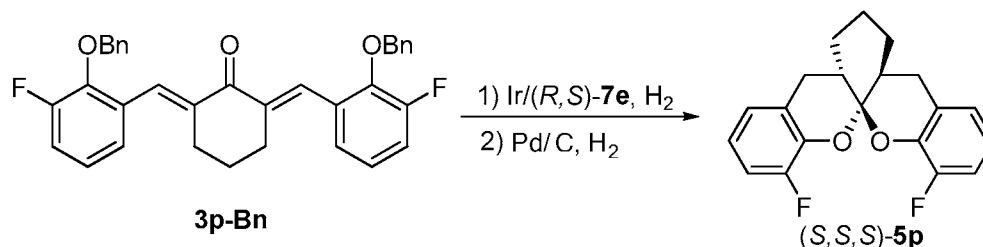
实施例 15

以实施例 6 制备的化合物 **3j-Bn** 为氢化底物，以化合物 Ir(I)/(S,S)-**7c** 为催化剂，制备手性芳香螺缩酮化合物(R,R,R)-**5j**。反应如下：**3j-Bn** (268 mg, 0.5mmol)，催化剂 Ir(I)/(S,S)-**7c** (4.8mg, 0.003mmol)，10mL 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 6 小时。放空氢气后，打开反应釜，直接向氢化瓶中加入 20 mg 钯碳，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，过滤浓缩，残余物经柱层析分离。得到(R,R,R)-**5j** 的产率为 60%，ee 值>99%。

(R,R,R)-**5j**, $[\alpha]_D^{20} = +99.2$ (c 1.00, 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, 1.0 mL/min, 230 nm; t_R (major) = 11.13 min; t_R (minor) = 12.90 min].. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.14-7.09 (m, 4H), 6.98-6.83 (m, 2H), 2.76 (dd, $J = 14.8, 4.2$ Hz, 2H), 2.34-2.28 (m, 2H), 1.26-1.93 (m, 2H), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.58-1.48 (m, 2H) ppm; $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ 127.9 ppm.

实施例 16

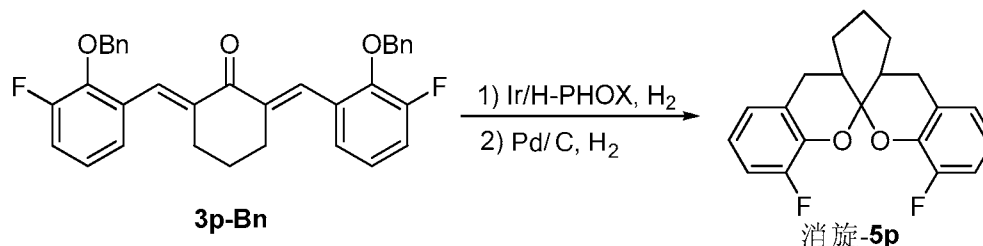
参照实施例 5 的制备方法，制备化合物(S,S,S)-**5p**



以化合物 **3p-Bn** 为氢化底物，以 Ir(I)/(R,S)-**7e** 为催化剂，反应如下：**3p-Bn**(52 mg, 0.1mmol)，Ir(I)/(S,S)-**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 6 小时。放空氢气后，打开反应釜，直接向氢化瓶中加入 10 mg 钯碳，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，过滤浓缩，残余物经柱层析分离。得到反式 **5p** 的产率为 91%，反式和顺式的摩尔比为 92/8；反式 **5p** 的 ee 值>99%，核磁数据同实施例 3 制备的化合物 5P，绝对构型为 (S,S,S)。

实施例 17

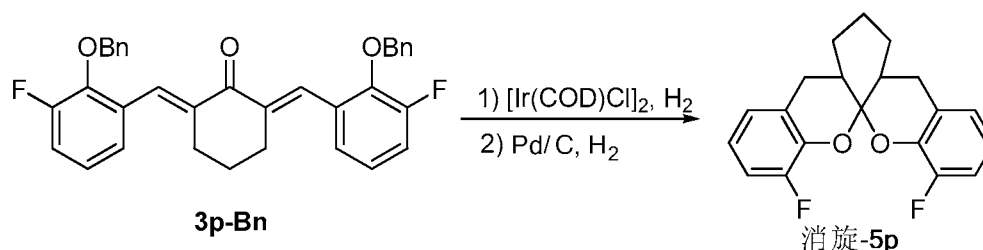
参照实施例 5 的制备方法，制备消旋的化合物 **5p**



以化合物 **3p-Bn** 为氢化底物，以 Ir(I)/H-PHOX 为催化剂，反应如下：**3p-Bn**(52 mg, 0.1mmol)，Ir(I)/H-PHOX (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 6 小时。放空氢气后，打开反应釜，直接向氢化瓶中加入 10 mg 钯碳，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，过滤浓缩，残余物经柱层析分离。得到反式 **5p** 的产率为 45%，产物消旋。

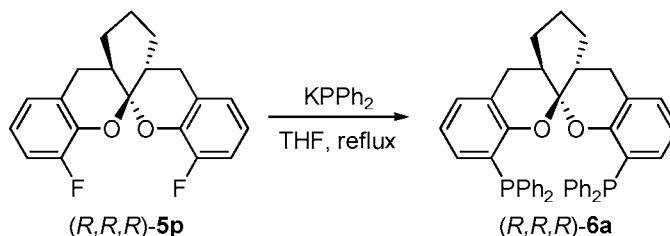
实施例 18

参照实施例 5 的制备方法，制备消旋的化合物 **5p**



以化合物 **3p-Bn** 为氢化底物，以 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 为催化剂，反应如下：**3p-Bn**(52 mg, 0.1mmol), $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (3.3mg, 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 6 小时。放空氢气后，打开反应釜，直接向氢化瓶中加入 10 mg 钯碳，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，过滤浓缩，残余物经柱层析分离。得到反式 **5p** 的产率为 40%，产物消旋。

实施例 19



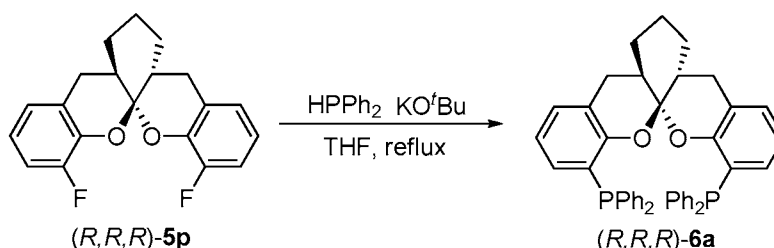
50 mL Schlenk 管无水无氧处理后，加入 **(R,R,R)-5p** (500 mg, 1.52 mmol)，无水四氢呋喃(4 mL)，二苯基膦钾(KPPH_2 , 9.12 mL, 0.5 mol/L in THF, 4.56 mmol)，加热回流 5 小时。冷却后，加入 10mL 蒸馏水淬灭反应后，用二氯甲烷萃取 (3×10 mL)，有机相用无水硫酸钠干燥后，过滤浓缩，残余物柱层析纯化，得目标产物 **(R,R,R)-6a**，80% 产率。

(R,R,R)-6a，白色固体。Mp 101-103 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +113.4$ (c 1.00, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.26 (m, 20H), 6.89 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.74 (t, $J = 7.2$ 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; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 153.1 (d, $J_{\text{P,C}} = 14.2$ Hz), 137.1 (d, $J_{\text{P,C}} = 11.8$ Hz), 136.7 (d, $J_{\text{P,C}} = 10.9$ Hz), 134.2 (d, $J_{\text{P,C}} = 21.9$ Hz), 133.9 (d, $J_{\text{P,C}} = 20.2$ Hz), 130.9 (d, $J_{\text{P,C}} = 3.2$ Hz), 129.9 (s), 128.5 (s), 128.2-128.1 (m), 124.9 (d, $J_{\text{P,C}} = 14.1$ Hz), 120.4-120.3 (m), 101.3, 33.5, 27.6, 26.7, 19.4 ppm; ^{31}P (162 MHz, CDCl_3) δ -15.8 (s) ppm.

实施例 20

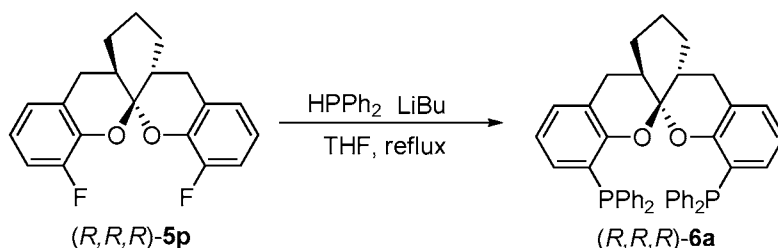
50 mL Schlenk 管无水无氧处理后，加入 **(R,R,R)-5p** (500 mg, 1.52 mmol)，无水四氢呋喃(4 mL)，二苯基膦锂(LiPPh_2 , 9.12 mL, 0.5 mol/L in THF, 4.56 mmol)，加热回流 6 小时。冷却后，加入 10mL 蒸馏水淬灭反应后，用二氯甲烷萃取 (3×10 mL)，有机相用无水硫酸钠干燥后，过滤浓缩，残余物柱层析纯化即得纯的双膦配体 **(R,R,R)-6a**，75% 产率。

实施例 21



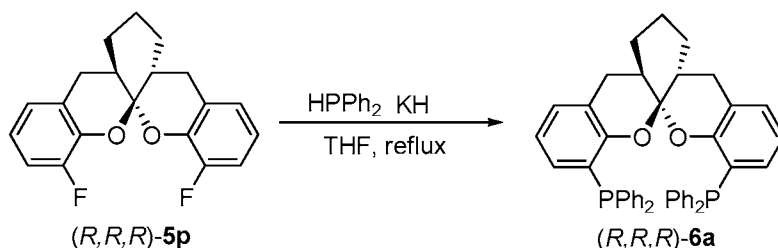
50 mL Schlenk 管无水无氧处理后, 加入 (R,R,R) -**5p** (500 mg, 1.52 mmol), 无水四氢呋喃 (10 mL), 二苯基膦氢 (849 mg, 4.56 mmol), 叔丁醇钾 (511.6 mg, 4.56 mmol), 加热回流 10 小时。冷却后, 加入 10 mL 蒸馏水淬灭反应后, 用二氯甲烷萃取 (3×10 mL), 有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤浓缩, 残余物柱层析纯化, 即得纯的双膦配体 (R,R,R) -**6a**, 77% 产率。

实施例 22



50 mL Schlenk 管无水无氧处理后, 加入二苯基膦氢 (849 mg, 4.56 mmol), 无水四氢呋喃 (10 mL), 冷却至 -78°C 下, 慢慢滴加正丁基锂 (2.85 mL, 1.6 mol/L, 4.56 mmol), 在该温度下搅拌半小时后, 恢复至室温, 加入 (R,R,R) -**5p** (500 mg, 1.52 mmol), 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) -**6a**, 76% 产率。

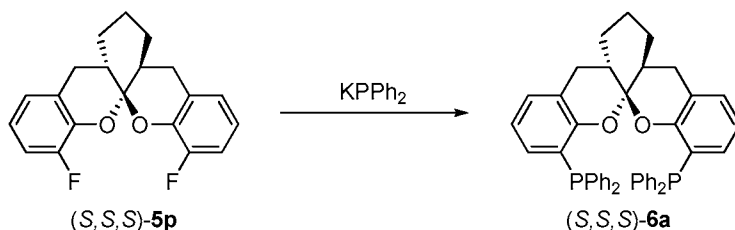
实施例 23



50 mL Schlenk 管无水无氧处理后, 室温下, 加入二苯基膦氢 (849 mg, 4.56 mmol), 氢化钾 (182.4 mg, 4.56 mmol), 无水四氢呋喃 (10 mL), 在室温下搅拌半小时, 加入 (R,R,R) -**5p** (500 mg, 1.52 mmol), 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) -**6a**, 89% 产率。

实施例 24

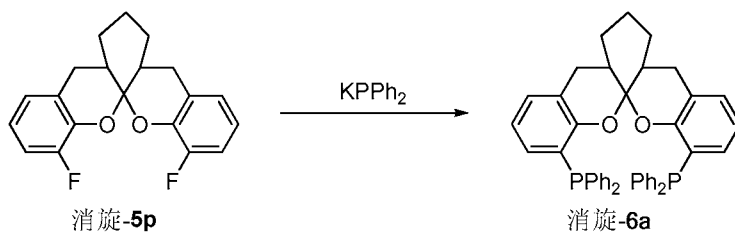
(S,S,S) -**6a** 的制备, 反应路线如下所示:



50 mL Schlenk 管无水无氧处理后, 加入 (S,S,S) -**5g** (328 mg, 1.0 mmol), 无水四氢呋喃 (4 mL), 二苯基膦钾 (KPPH_2 , 6.0 mL, 0.5 mol/L in THF, 3.0 mmol), 加热回流 10 小时。冷却后, 加入 10 mL 蒸馏水淬灭反应后, 用二氯甲烷萃取 (3×10 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。

实施例 25

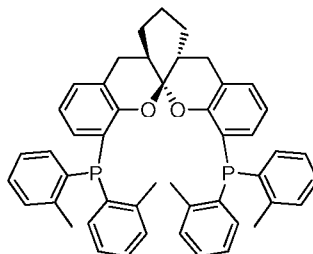
消旋的 **6a** 的制备, 反应路线如下所示:



50 mL Schlenk 管无水无氧处理后, 加入消旋的化合物 **5p** (500 mg, 1.52 mmol), 无水四氢呋喃 (4 mL), 二苯基膦钾(KPPh₂, 9.12 mL, 0.5 mol/L in THF, 4.56 mmol), 加热回流 5 小时。冷却后, 加入 10 mL 蒸馏水淬灭反应后, 用二氯甲烷萃取 (3 × 10 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 **6a**, 为消旋, 80% 产率。

实施例 26

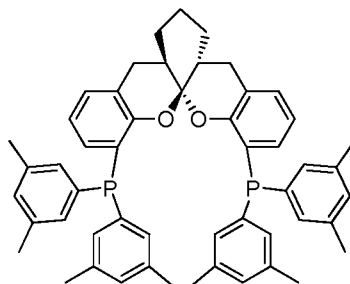
本实施例的制备方法与实施例 23 基本相同, 不同之处在于由二(邻甲基苯基)膦氢代替二苯基膦氢, 制备得到手性芳香螺缩酮骨架双膦配体(*R,R,R*)-**6b**。



(*R,R,R*)-**6b**, 白色固体, 40% 产率. Mp 125-127 °C, $[\alpha]_D^{20} = +143.5$ (*c* 1.00, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.24-7.12 (m, 8H), 7.05 (t, *J* = 7.2 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; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 153.5 (d, *J*_(P,C) = 15.2 Hz), 143.2 (d, *J*_(P,C) = 28.3 Hz), 142.7 (d, *J*_(P,C) = 25.9 Hz), 135.3 (d, *J*_(P,C) = 11.4 Hz), 134.9 (d, *J*_(P,C) = 13.8 Hz), 133.5 (d, *J*_(P,C) = 40.1 Hz), 131.0 (d, *J*_(P,C) = 2.9 Hz), 130.0-129.6 (m), 128.3 (d, *J*_(P,C) = 15.8 Hz), 125.8 (d, *J*_(P,C) = 24.0 Hz), 123.3 (d, *J*_(P,C) = 12.7 Hz), 120.6-120.5 (m), 101.4, 33.3, 27.7, 26.6, 21.2 (d, *J*_(P,C) = 21.1 Hz), 21.0 (d, *J*_(P,C) = 23.7 Hz), 19.3 ppm; ³¹P (121 MHz, CDCl₃) δ -33.4 ppm.

实施例 27

本实施例的制备方法与实施例 23 基本相同, 不同之处在于由二(3,5-二甲基苯基)膦氢代替二苯基膦氢, 制备得到手性芳香螺缩酮骨架双膦配体(*R,R,R*)-**6c**

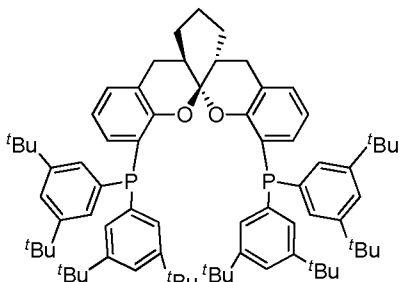


(*R,R,R*)-**6c**, 白色固体, 70% 产率. Mp 102-103 °C, $[\alpha]_D^{20} = +166.5$ (*c* 1.00, CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 6.93-6.84 (m, 14H), 6.73 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 6.47 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.45-2.38 (m, 4H), 2.24 (s, 12H), 2.21 (s, 12H), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.30-1.26 (m, 2H), 1.12-1.07 (m, 4H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 153.1 (d, *J*_(P,C) = 14.7 Hz), 137.3 (d, *J*_(P,C) = 7.4 Hz), 137.2 (d, *J*_(P,C) = 7.8 Hz), 136.9 (d, *J*_(P,C) = 10.2 Hz), 136.5 (d, *J*_(P,C) = 10.9 Hz), 132.1 (s), 131.8 (s), 131.5 (s), 130.8 (d, *J*_(P,C) = 1.5 Hz), 130.2 (s), 129.8 (d, *J*_(P,C) = 41.7 Hz), 125.5 (d, *J*_(P,C) = 14.2 Hz), 120.1 (s), 120.1 (d, *J*_(P,C) = 1.7

(Hz), 101.1, 33.4, 27.3, 26.7, 21.3, 21.2, 19.5 ppm; ^{31}P (121 MHz, CDCl_3) δ -15.2 ppm.

实施例 28

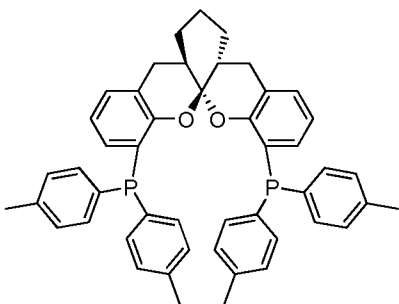
本实施例的制备方法与实施例 23 基本相同, 不同之处在于由二(3,5-二叔丁基苯基)膦氢代替二苯基膦氢, 制备得到手性芳香螺缩酮骨架双膦配体(R,R,R)-**6d**。



(R,R,R)-**6d**, 白色固体, 45% 产率. Mp 100-101 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +140.5$ (c 1.00, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 6.91-6.82 (m, 14H), 6.69 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 6.37 (t, J = 5.0 Hz, 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 (100 MHz, CDCl_3) δ = 155.1 (d, $J_{\text{P,C}}$ = 15.0 Hz), 139.5 (d, $J_{\text{P,C}}$ = 8.4 Hz), 137.7 (d, $J_{\text{P,C}}$ = 8.0 Hz), 136.1 (d, $J_{\text{P,C}}$ = 10.8 Hz), 135.4 (d, $J_{\text{P,C}}$ = 11.2 Hz), 133.4 (s), 131.8 (s), 130.9 (s), 130.8 (d, $J_{\text{P,C}}$ = 12.0 Hz), 130.4 (s), 129.6 (d, $J_{\text{P,C}}$ = 42.2 Hz), 126.5 (d, $J_{\text{P,C}}$ = 16.2 Hz), 120.9 (s), 120.4 (d, $J_{\text{P,C}}$ = 2.2 Hz), 99.1, 33.4, 29.8, 27.3, 26.7, 25.6, 21.3, 21.2, 19.5 ppm; ^{31}P (121 MHz, CDCl_3) δ -17.8 ppm.

实施例 29

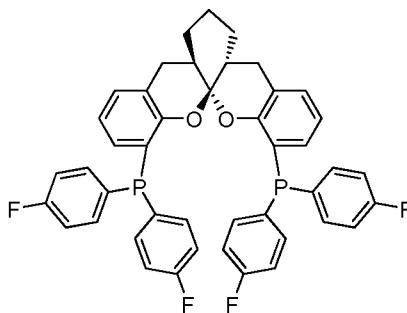
本实施例的制备方法与实施例 23 基本相同, 不同之处在于由二(对甲基苯基)膦氢代替二苯基膦氢, 制备得到手性芳香螺缩酮骨架双膦配体(R,R,R)-**6e**。



(R,R,R)-**6e**, 白色固体, 67% 产率. Mp 90-92 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +118.5$ (c 1.00, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.21-7.14 (m, 8H), 7.10-7.07 (m, 8H), 6.87 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.73 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.54 (t, J = 5.6 Hz, 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}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 153.1 (d, $J_{\text{P,C}}$ = 14.5 Hz), 138.2 (s), 137.8 (s), 134.3-133.8 (m), 133.4 (d, $J_{\text{P,C}}$ = 10.4 Hz), 130.8 (d, $J_{\text{P,C}}$ = 2.6 Hz), 129.7 (s), 129.0-128.9 (m), 125.5 (d, $J_{\text{P,C}}$ = 14.0 Hz), 120.3-120.2 (m), 101.2, 33.4, 27.6, 26.7, 21.3, 19.4 ppm; ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ -17.9 ppm.

实施例 30

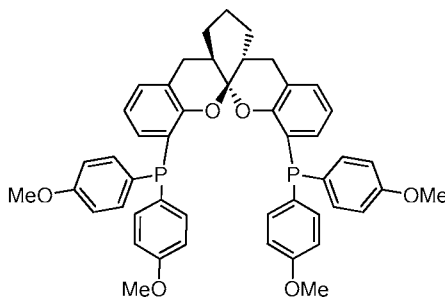
本实施例的制备方法与实施例 23 基本相同, 不同之处在于由二(对氟苯基)膦氢代替二苯基膦氢, 制备得到手性芳香螺缩酮骨架双膦配体(R,R,R)-**6f**。



(*R,R,R*)-**6f**, 白色固体, 80% 产率. Mp 76-77 °C, $[\alpha]_D^{20} = +88.0$ (*c* 1.00, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.27-7.20$ (m, 8H), 6.99-6.93 (m, 10H), 6.76 (t, *J* = 7.6 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; ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) $\delta -17.8$ ppm; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) $\delta -112.3, -112.5$ ppm.

实施例 31

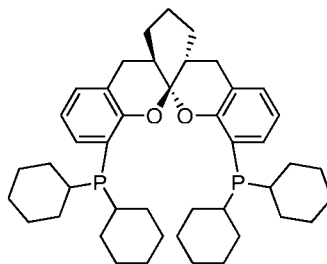
本实施例的制备方法与实施例 23 基本相同, 不同之处在于由二(对甲氧基苯基)膦氢代替二苯基膦氢, 制备得到手性芳香螺缩酮骨架双膦配体(*R,R,R*)-**6g**。



(*R,R,R*)-**6g**, 白色固体, 65% 产率. Mp 91-92 °C, $[\alpha]_D^{20} = +122.5$ (*c* 1.00, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.26-7.19$ (m, 8H), 6.88-6.87 (m, 2H), 6.84-6.81 (m, 8H), 6.73 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.51 (t, *J* = 5.2 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; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 159.8$ (d, *J*_(P,C) = 38.8 Hz), 152.8 (d, *J*_(P,C) = 13.9 Hz), 135.5-135.0 (m), 130.4 (s), 129.5 (s), 128.3 (d, *J*_(P,C) = 8.1 Hz), 127.6 (d, *J*_(P,C) = 9.0 Hz), 125.8 (d, *J*_(P,C) = 13.3 Hz), 120.1 (d, *J*_(P,C) = 1.6 Hz), 113.8-113.7 (m), 101.0, 55.0, 54.9, 33.4, 27.6, 26.6, 19.3 ppm; ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) $\delta -18.8$ ppm.

实施例 32

本实施例的制备方法与实施例 23 基本相同, 不同之处在于由二环己基膦氢代替二苯基膦氢, 制备得到手性芳香螺缩酮骨架双膦配体(*R,R,R*)-**6h**。

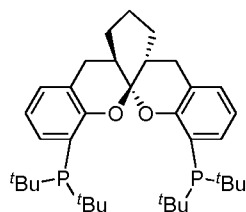


(*R,R,R*)-**6h**, 白色固体, 55% 产率. Mp 95-96 °C, $[\alpha]_D^{20} = +88.5$ (*c* 1.00, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.21-7.15$ (m, 4H), 6.89-6.85 (m, 2H), 2.39-2.30 (m, 8H), 1.98-1.87 (m, 6H), 1.30-1.25 (m, 18H), 1.23-1.14 (m, 20 H) ppm; ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) $\delta -21.6$ ppm.

实施例 33

本实施例的制备方法与实施例 23 基本相同, 不同之处在于由二叔丁基膦氢代替二苯基膦氢,

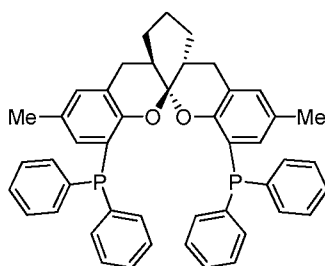
制备得到手性芳香螺缩酮骨架双膦配体(*R,R,R*)-**6i**。



(*R,R,R*)-**6i**, 白色固体, 81% 产率. $[\alpha]_D^{20} = +78.1$ (*c* 1.00, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.28-7.21$ (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; ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) $\delta -22.8$ ppm.

实施例 34

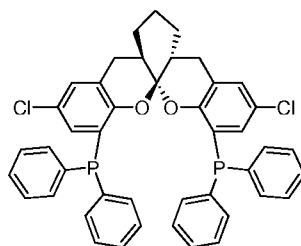
本实施例的制备方法与实施例 19 基本相同, 不同之处在于以(*R,R,R*)-**5b** 为原料, 制备手性芳香螺缩酮骨架双膦配体(*R,R,R*)-**6j**。



(*R,R,R*)-**6j**, 白色固体, 70% 产率. Mp 98-100 °C, $[\alpha]_D^{20} = +109.3$ (*c* 1.00, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta 7.31-7.24$ (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; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta 151.2, 151.1, 137.3, 137.2, 137.0, 136.9, 134.3, 134.1, 133.9, 133.7, 131.5, 131.4, 130.6, 129.2, 128.9, 128.4, 128.1, 128.0, 125.2, 124.4, 124.3, 120.1, 101.2, 33.4, 27.7, 26.7, 20.6, 19.4$ ppm; ³¹P(162 MHz, CDCl₃) $\delta -15.3$ ppm.

实施例 35

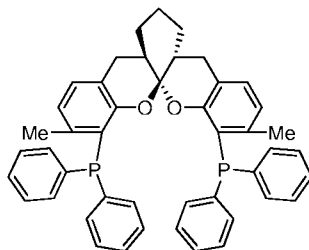
本实施例的制备方法与实施例 19 基本相同, 不同之处在于以(*R,R,R*)-**5c** 为原料, 制备手性芳香螺缩酮骨架双膦配体(*R,R,R*)-**6k**。



(*R,R,R*)-**6k**, 白色固体, 65% 产率. Mp 98-100 °C, $[\alpha]_D^{20} = +101.1$ (*c* 1.00, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta 7.33-7.24$ (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; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta 151.4, 151.3, 136.2, 136.1, 135.6, 135.5, 134.2, 134.05, 134.02, 133.8, 130.2, 130.1, 129.4, 128.9, 128.6, 128.46, 128.42, 128.38, 128.34, 127.7, 127.5, 125.5, 122.02, 122.01, 101.6, 33.2, 27.5, 26.6, 19.2$ ppm; ³¹P(162 MHz, CDCl₃) $\delta -15.5$ ppm.

实施例 36

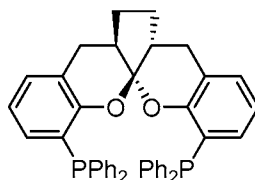
本实施例的制备方法与实施例 19 基本相同, 不同之处在于以(*R,R,R*)-**5d** 为原料, 制备手性芳香螺缩酮骨架双膦配体(*R,R,R*)-**6l**。



(*R,R,R*)-**6l**, 白色固体, 47% 产率. Mp 110-112 °C, $[\alpha]_D^{20} = +100.3$ (*c* 0.90, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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; ³¹P(162 MHz, CDCl₃) δ -14.6 ppm.

实施例 37

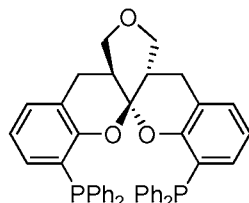
本实施例的制备方法与实施例 19 基本相同, 不同之处在于以(*R,R,R*)-**5h** 为原料, 制备手性芳香螺缩酮骨架双膦配体(*R,R,R*)-**6m**。



(*R,R,R*)-**6m**, 白色固体, 75% 产率. Mp 109-111 °C, $[\alpha]_D^{20} = +83.1$ (*c* 1.00, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.17 (m, 20H), 6.95 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.76 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.58 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.45 (dd, *J* = 16.0 Hz, 6.4 Hz, 2H), 2.28 (dd, *J* = 16.0 Hz, 6.8 Hz, 2H), 1.98-1.95 (m, 2H), 1.47-1.43 (m, 2H), 1.12-1.08 (m, 2H) ppm; ³¹P(162 MHz, CDCl₃) δ -15.5 ppm.

实施例 38

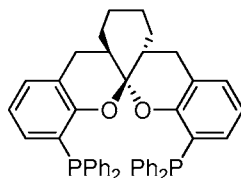
本实施例的制备方法与实施例 19 基本相同, 不同之处在于以(*S,S,R*)-**5i** 为原料, 制备手性芳香螺缩酮骨架双膦配体(*S,S,R*)-**6n**。



(*S,S,R*)-**6n**, 白色固体, 79% 产率. Mp 111-112 °C, $[\alpha]_D^{20} = +75.2$ (*c* 1.10, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 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; ³¹P(162 MHz, CDCl₃) δ -17.3 ppm.

实施例 39

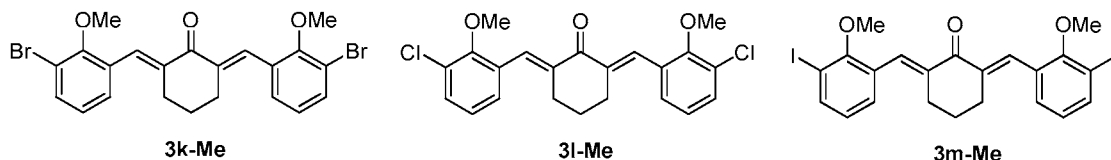
本实施例的制备方法与实施例 19 基本相同, 不同之处在于以(*R,R,R*)-**5j** 为原料, 制备手性芳香螺缩酮骨架双膦配体(*R,R,R*)-**6o**。



(*R,R,R*)-**6o**, 白色固体, 81% 产率. Mp 89-92 °C, $[\alpha]_D^{20} = +112.2$ (*c* 1.30, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 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; ³¹P(162 MHz, CDCl₃) δ -13.4 ppm.

实施例 40

参考实施例 2 的制备方法, 分别制备了式 **3k-Me** 到 **3m-Me** 的化合物:

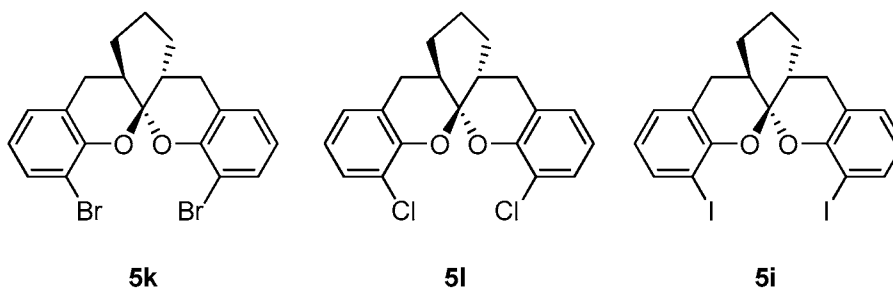


3k-Me, ESI-MS m/z : 490.9 $[M+H]^+$; **3l-Me**, ESI-MS m/z : 403.0 $[M+H]^+$;

3m-Me, ESI-MS m/z : 586.9 $[M+H]^+$ 。

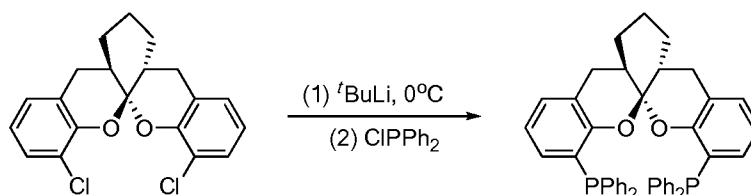
实施例 41

参考实施例 2 的制备方法, 分别制备了式 **5k-5i** 的化合物:

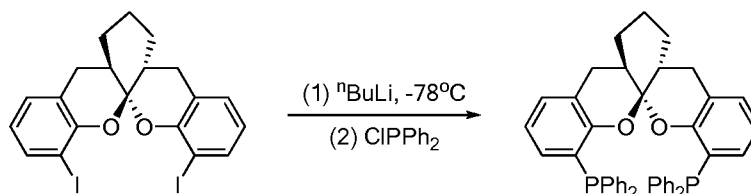


5k, EI-MS (70 eV) (m/z) 447 (M^+); **5l**, EI-MS (70 eV) (m/z) 360 (M^+);

5i, EI-MS (70 eV) (m/z) 544 (M^+)。

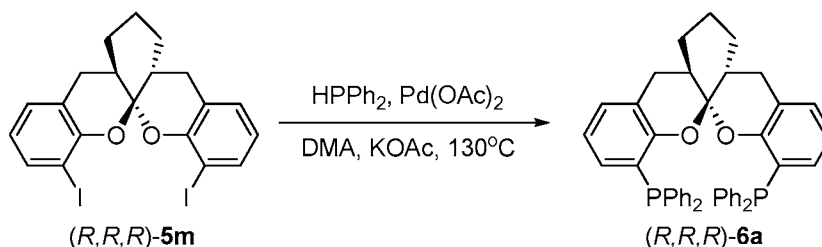
实施例 42

50mL schlenk 管无水无氧处理后, 加入底物(*R,R,R*)-**5l** (722 mg, 2.0 mmol), 无水四氢呋喃(10 mL), 冷却至 -78°C 下, 缓慢滴加叔丁基锂 (4 mL, 1.5 M in pentane, 6.0 mmol), 反应混合物在 -78°C 下搅拌半小时后, 缓慢滴加二苯基氯化磷(1.1 mL, 6.0 mmol), 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**, 65% 产率。

实施例 43

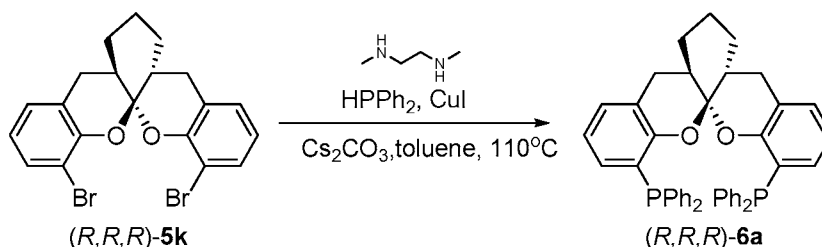
50mL schlenk 管无水无氧处理后, 加入底物(*R,R,R*)-**5m** (544 mg, 1.0 mmol), 无水四氢呋喃(10 mL), 冷却至 -78°C 下, 缓慢滴加正丁基锂 (1.8 mL, 1.6 M in hexane, 3.0 mmol), 反应混合物在 -78°C 下搅拌半小时后, 缓慢滴加二苯基氯化磷(0.51 mL, 3.0 mmol), 加完后自然升至室温, 在室温下搅拌 10 小时。加入 10mL 蒸馏水淬灭反应后, 用二氯甲烷萃取 ($3 \times 20 \text{ mL}$), 有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤浓缩, 残余物柱层析纯化, 得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

实施例 44



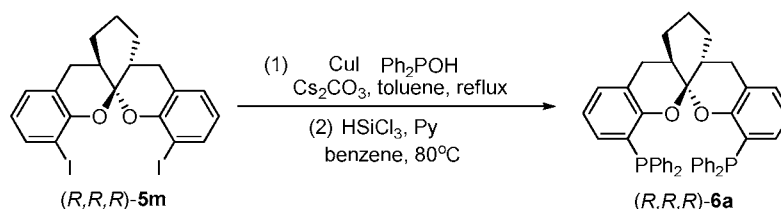
在氩气保护下，将醋酸钯 (11.2 mg, 0.05 mmol)，醋酸钾(215.8 mg, 2.2 mmol)， $(R,R,R)\text{-5m}$ (544 mg, 1.0 mmol)，二苯基膦氢(465 mg, 2.5 mmol) 加入一 Schelenk 管中，加入无水 N,N -二甲基乙酰胺(DMA, 10 mL)，加热至 130°C 。搅拌 6 小时后，停止加热，冷却至室温，加入 10mL 蒸馏水淬灭反应后，用二氯甲烷萃取 (3×20 mL)，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，残余物柱层析纯化，即得纯的双膦配体 $(R,R,R)\text{-6a}$ ，79% 产率。

实施例 45



在氩气保护下，将碘化亚铜 (47.6 mg, 0.25 mmol)，碳酸铯(2.44 g, 7.5 mmol)， $(R,R,R)\text{-5k}$ (900 mg, 2.0 mmol)， N,N -二甲基乙二胺(154.2 mg, 1.75 mmol)，二苯基膦氢(930 mg, 5 mmol) 加入一 Schelenk 管中，加入无水甲苯(20 mL)，加热至 110°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 (3×50 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 $(R,R,R)\text{-6a}$ ，82% 产率。

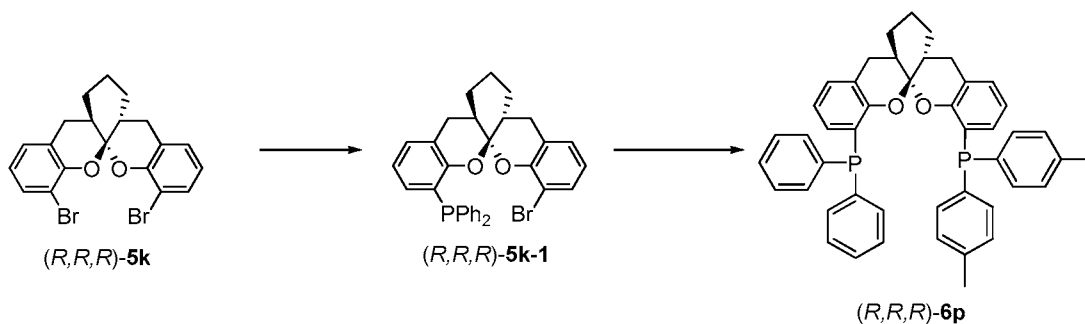
实施例 46



在氩气保护下，将碘化亚铜(19.4 mg, 0.1 mmol)，碳酸铯(390 mg, 1.2 mmol)， $(R,R,R)\text{-5m}$ (544 mg, 1.0 mmol)，二苯基膦氧氢(465 mg, 2.5 mmol) 加入一 50 mL Schelenk 管中，加入无水甲苯(10 mL)，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 (3×20 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 50 mL Schelenk 管中，加入无水苯 (10mL)，吡啶 (1.5 mL, 20mmol)，冷却到 0°C ，加入三氯硅氢 (1.0 mL, 10 mmol)。 80°C 下反应 48 小时后，冷却到室温，加入饱和碳酸氢钠水溶液 (10 mL) 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 $(R,R,R)\text{-6a}$ ，62% 产率。

实施例 47

$(R,R,R)\text{-6p}$ 的制备，反应路线如下所示：



50mL schlenk 管无水无氧处理后, 加入底物 (R,R,R) -5k (350 mg, 0.77 mmol), 无水四氢呋喃(6 mL), 冷却至 -78°C 下, 缓慢滴加正丁基锂(0.48 mL, 1.6 M in hexane, 0.77 mmol), 反应混合物在 -78°C 下搅拌半小时后, 缓慢滴加二苯基氯化磷(0.15 mL, 0.77 mmol), 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 (3×20 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) -5k-1, 产率 80%。

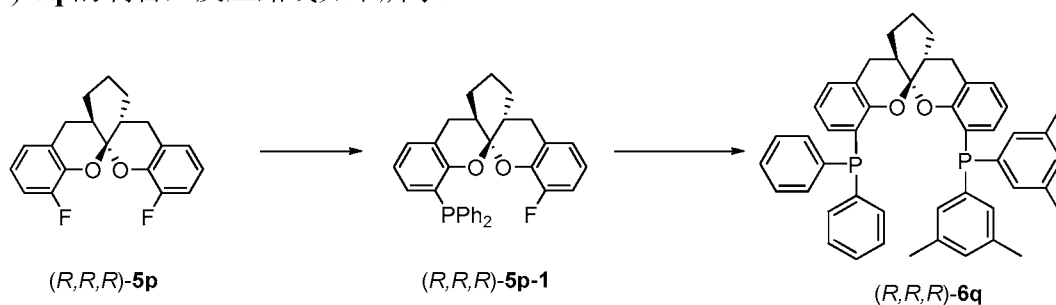
50mL schlenk 管无水无氧处理后, 加入 (R,R,R) -5k-1 (277.7 mg, 0.5 mmol), 无水四氢呋喃(6 mL), 冷却至 -78°C 下, 缓慢滴加正丁基锂(0.31 mL, 1.6 M in hexane, 0.5 mmol), 反应混合物在 -78°C 下搅拌半小时后, 缓慢滴加二(对甲苯基)氯化磷(0.10 mL, 0.5 mmol), 加完后自然升至室温, 在室温下搅拌 10 小时。加入 15mL 蒸馏水淬灭反应后, 用二氯甲烷萃取 (3×20 mL), 有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤浓缩, 残余物柱层析纯化, 得目标产物 (R,R,R) -6p,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

(R,R,R) -5k-1, 白色固体, Mp $109-110^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +89.1$ (c 1.00, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 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, $J = 16.8$ Hz, 5.6 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}P (162 MHz, CDCl_3) $\delta -15.1$ ppm.

(R,R,R) -6p, 白色固体, Mp $99-101^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +129.1$ (c 1.00, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 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}P (162 MHz, CDCl_3) $\delta -15.3, -19.6$ ppm.

实施例 48

(R,R,R) -6q 的制备, 反应路线如下所示:



50 mL Schlenk 管无水无氧处理后, 加入 (R,R,R) -5p (328 mg, 1.0 mmol), 无水四氢呋喃(4 mL), 二苯基磷钾(KPPH_2 , 2.0 mL, 0.5 mol/L in THF, 1.0 mmol), 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 (3×10 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) -5p-1, 74% 产率。

50 mL Schlenk 管无水无氧处理后, 加入 (R,R,R) -5p-1 (296.7 mg, 0.6 mmol), 无水四氢呋喃(4 mL), 二(3, 5-二甲基苯基)磷氢 (155 mg, 0.6 mmol), 叔丁醇钾 (67.3 mg, 0.6 mmol), 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 (3×10 mL), 有机相用

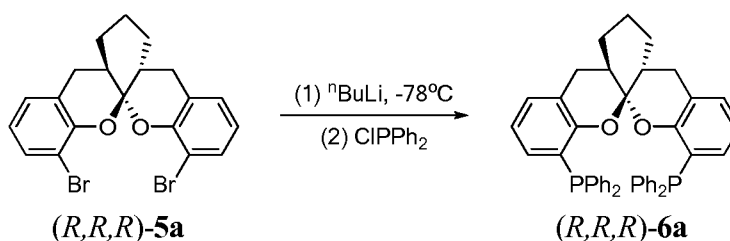
无水硫酸钠干燥后, 过滤浓缩, 残余物柱层析纯化, 得目标产物(*R,R,R*)-**6q**, 80% 产率。

(*R,R,R*)-**5p-1**, 白色固体, Mp 107-110 °C, $[\alpha]_D^{20} = +104.2$ (*c* 1.10, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.88-7.74$ (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 Hz, 5.2 Hz, 1H), 2.66 (dd, *J* = 16.4 Hz, 6.8 Hz, 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; ³¹P(162 MHz, CDCl₃) $\delta -17.1$ ppm; ¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃) $\delta -136.6$ ppm.

(*R,R,R*)-**6q**, Mp 105-107 °C, $[\alpha]_D^{20} = +136.6$ (*c* 1.40, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.49-7.24$ (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; ³¹P(162 MHz, CDCl₃) $\delta -14.5, -20.4$ ppm.

实施例 49

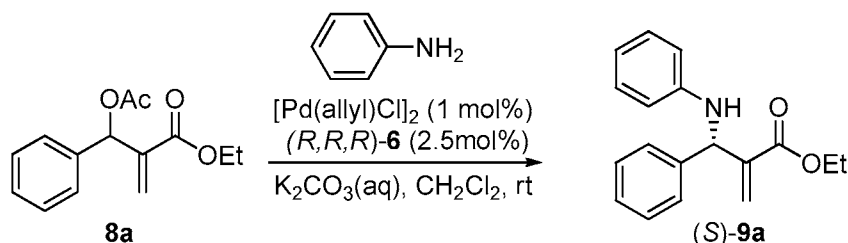
(*R,R,R*)-**6a** 的制备, 反应路线如下所示。



10mL schlenk 管无水无氧处理后, 加入底物(*R,R,R*)-**5a** (175 mg, 0.389 mmol), 无水四氢呋喃 (4 mL), 冷却至-78°C 下, 缓慢滴加正丁基锂(0.39 mL, 2.5 M in hexane, 0.972 mmol), 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(0.18 mL, 0.972 mmol), 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 × 10 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**(187 mg, 73% 产率)。

实施例 50

不同的双膦配体(*R,R,R*)-**6** 与金属盐[Pd(η -C₃H₅)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 β -氨基- α -亚甲基羧酸衍生物 **9a**。



反应如下: 氩气氛围下, [Pd(C₃H₅)Cl]₂ (1.8 mg, 0.005 mmol)和双膦配体(*R,R,R*)-**6** (0.0125 mmol) 分别加入一 schlenk 管中, 加入无水 CH₂Cl₂ (5 mL), 室温下搅拌 10 分钟, 催化剂即制备好, 再先后加入底物 **8a** (124.1 mg, 0.5 mmol), K₂CO₃ (1.0 M 水溶液, 1.5 mL, 1.5 mmol) 和苯胺(140 mg, 1.5 mmol)。室温下搅拌三小时后, 用二氯甲烷萃取(3 × 10 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 2 所示。

表 2 不对称胺化结果

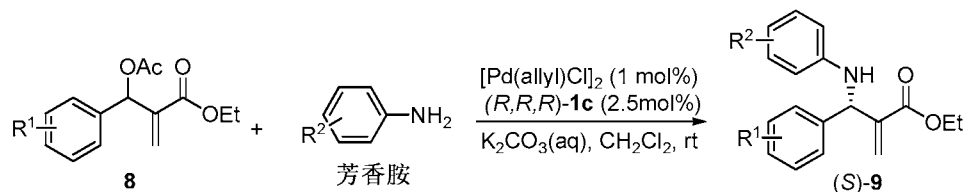
配体	(<i>S</i>)- 9a 的产率 (%)	ee (%)
----	---------------------------------	--------

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

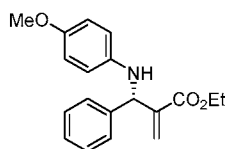
(*S*)-**9a**, $[\alpha]_D^{20} = +120.0$ (*c* 1.00, CHCl₃), 96% *ee* [由高效液相色谱测定, 手性AD-H柱; 正己烷/异丁醇 = 95:5, 1.0 mL/min, 254 nm; t_R (major) = 7.07 min; t_R (minor) = 7.81 min]. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.38-7.27 (m, 5H), 7.16 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.72 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.38 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.40 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.19-4.09 (m, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 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.

实施例 51

双膦配体(*R,R,R*)-**6c** 与金属[Pd(C₃H₅)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):

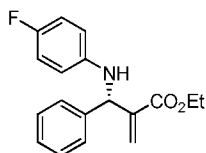


反应如下: 氩气氛下, [Pd(C₃H₅)Cl]₂ (1.8 mg, 0.005 mmol)和(*R,R,R*)-**6c** (9.6mg, 0.0125 mmol) 分别加入一 schlenk 管中, 加入无水 CH₂Cl₂ (5 mL), 室温下搅拌 10 分钟后, 先后加入底物 **8** (0.5 mmol), K₂CO₃ (1.0 M 水溶液, 1.5 mL, 1.5 mmol) 和芳香胺(1.5 mmol)。室温下搅拌三小时后, 用二氯甲烷萃取(3 × 10 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后, 柱层析纯化, 得手性的胺化产物(*S*)-**9**。实验结果如下所示:

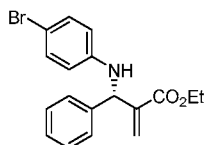


(*S*)-**9b**, 无色液体, 88% 产率, $[\alpha]_D^{20} = +98.4$ (*c* 1.00, CHCl₃), 95% *ee* [由高效液相色谱测定, 手性 AD-H柱; 正己烷/异丁醇 = 95:5, 1.0 mL/min, 254 nm; t_R (major) = 11.08 min; t_R (minor) = 12.12

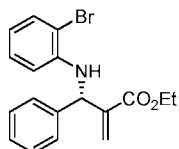
min]. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.38-7.25 (m, 5H), 6.75 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.54 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.37 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.18-4.09 (m, 2H), 3.94 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 166.2, 152.2, 141.0, 140.9, 140.5, 128.6, 127.6, 127.4, 125.8, 114.7, 114.6, 60.7, 59.7, 55.7, 14.0 ppm.



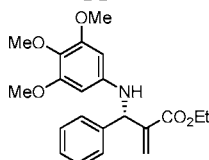
(S)-**9c**, 无色液体, 89% 产率, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +78.9 (c 1.00, CHCl_3), 95% ee [由高效液相色谱测定, 手性 AD-H柱; 正己烷/异丁醇 = 99:1, 1.0 mL/min, 254 nm; t_{R} (major) = 18.31 min; t_{R} (minor) = 22.32 min]. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.37-7.25 (m, 5H), 6.86 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.51-6.48 (m, 2H), 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 = 7.2 Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 166.1, 155.9 (d, $J_{\text{(F,C)}}$ = 234.0 Hz), 143.0 (d, $J_{\text{(F,C)}}$ = 1.8 Hz), 140.4 (d, $J_{\text{(F,C)}}$ = 23.4 Hz), 128.7 (s), 127.7 (s), 127.4 (s), 125.9 (s), 115.6 (s), 115.4 (s), 114.2 (d, $J_{\text{(F,C)}}$ = 7.4 Hz), 60.8, 59.5, 14.0 ppm; $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -127.4 ppm.



(S)-**9d**, 白色固体, 83% 产率. Mp 78-80 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +115.0 (c 1.00, 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) = 16.31 min; t_{R} (minor) = 18.01 min]. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.33-7.19 (m, 7H), 6.42 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.36 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.16-4.05 (m, 3 H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 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. 通过X射线晶体衍射图可确认所得到的化合物**9d**的绝对构型为(S), 其他手性 β -氨基- α -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。

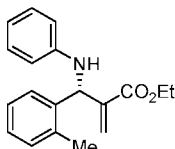


(S)-**9e**, 无色液体, 67% 产率, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +53.3 (c 1.00, CHCl_3), 96% ee [由高效液相色谱测定, 手性 AD-H柱; 正己烷/异丁醇 = 99:1, 1.0 mL/min, 254 nm; t_{R} (major) = 7.96 min; t_{R} (minor) = 8.76 min]. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.43-7.25 (m, 6H), 7.11 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 6.59-6.54 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.49 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.21-4.10 (m, 2H), 1.20 (t, J = 9.2 Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 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.

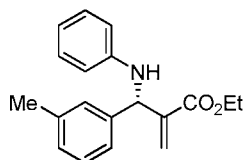


(S)-**9f**, 无色液体, 85% 产率, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +86.6 (c 1.00, CHCl_3), 96% ee [由高效液相色谱测定, 手性 AD-H柱; 正己烷/异丁醇 = 85:15, 1.0 mL/min, 254 nm; t_{R} (major) = 10.38 min; t_{R} (minor) = 12.36 min]. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.38-7.24 (m, 5H), 6.39 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.82 (s, 2H), 5.40

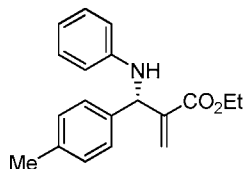
(s, 1H), 4.19-4.10 (m, 3H), 3.73 (s, 9H), 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 166.0, 153.5, 143.3, 140.4, 130.0, 128.5, 127.5, 127.2, 125.7, 90.8, 60.7, 60.6, 59.0, 55.6, 13.8$ ppm.



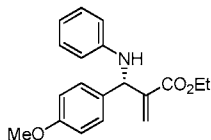
(*S*)-**9g**, 白色固体, 64% 产率. Mp 93-94 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +146.5$ (c 1.00, CHCl_3), 91% *ee* [由高效液相色谱测定, 手性AD-H柱; 正己烷/异丁醇 = 98:2, 1.0 mL/min, 254 nm; t_{R} (major) = 6.91 min; t_{R} (minor) = 8.44 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.24$ -7.13 (m, 6H), 6.71 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 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, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 166.4, 146.8, 140.0, 138.7, 136.7, 130.7, 129.1, 127.7, 126.3, 126.2, 126.0, 117.6, 112.8, 60.7, 54.7, 19.1, 14.0$ ppm.



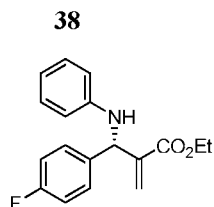
(*S*)-**9h**, 白色固体, 89% 产率. Mp 56-57 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +131.8$ (c 1.00, CHCl_3), 97% *ee* [由高效液相色谱测定, 手性AD-H柱; 正己烷/异丁醇 = 98:2, 1.0 mL/min, 254 nm; t_{R} (major) = 9.52 min; t_{R} (minor) = 11.05 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.21$ -7.07 (m, 6H), 6.70 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.56 (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.



(*S*)-**9i**, 无色液体, 90% 产率, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +129.6$ (c 1.00, 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.



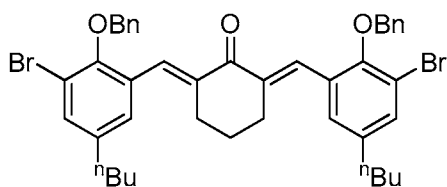
(*S*)-**9j**, 无色液体, 96% 产率, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +132.6$ (c 1.00, CHCl_3), 95% *ee* [由高效液相色谱测定, 手性AD-H柱; 正己烷/异丁醇 = 98:2, 1.0 mL/min, 254 nm; t_{R} (major) = 20.63 min; t_{R} (minor) = 23.04 min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.28$ (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.15 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.86 (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.



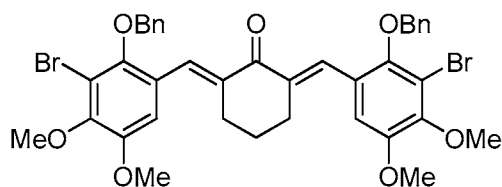
(*S*)-**9k**, 无色液体, 96% 产率, $[\alpha]_D^{20} = +89.9$ (c 1.00, CHCl_3), 97% *ee* [由高效液相色谱测定, 手性 AD-H柱; 正己烷/异丁醇 = 98:2, 1.0 mL/min, 254 nm; t_R (major) = 12.72 min; t_R (minor) = 13.89 min]. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.35-7.32 (m, 2H), 7.16 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.73 (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, CDCl_3) δ = 166.0, 162.2 (d, J_{FC} = 244.0 Hz), 146.5 (s), 140.1 (s), 136.4 (d, J_{FC} = 2.9 Hz), 129.1 (d, J_{FC} = 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, CDCl_3) δ -114.6 ppm.

实施例 52

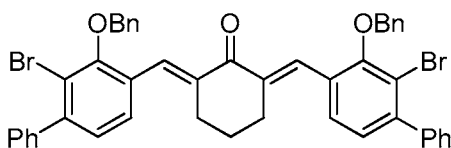
参考实施例 1 的制备方法, 分别制备了式 **3n-Bn** 到 **3p-Bn** 的化合物



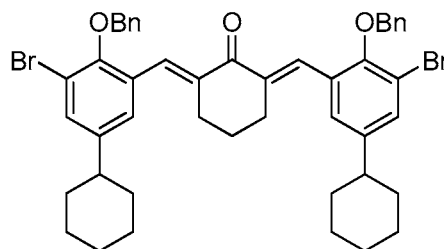
3n-Bn



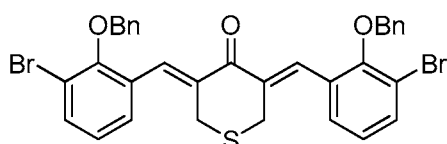
3o-Bn



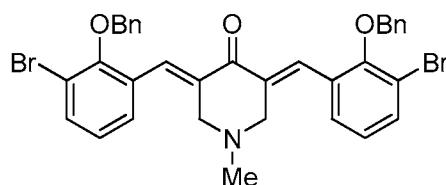
3p-Bn



3q-Bn



3r-Bn



3s-Bn

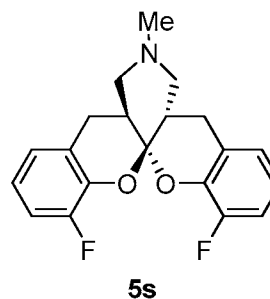
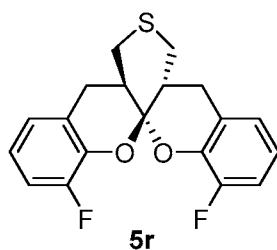
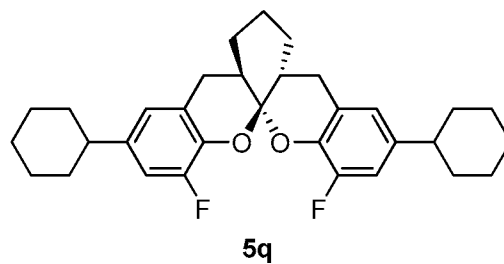
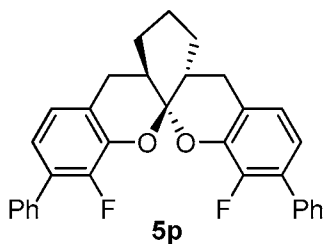
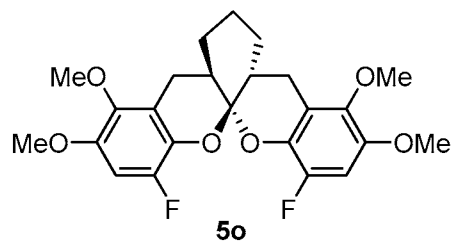
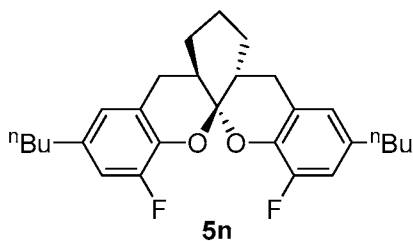
3n-Bn, ESI-MS m/z : 555.1 [$\text{M}+\text{H}^+$]; **3o-Bn**, ESI-MS m/z : 763.0 [$\text{M}+\text{H}^+$];

3p-Bn, ESI-MS m/z : 795.1 [$\text{M}+\text{H}^+$]; **3q-Bn**, ESI-MS m/z : 807.1 [$\text{M}+\text{H}^+$];

3r-Bn, ESI-MS m/z : 660.0 [$\text{M}+\text{H}^+$]; **3s-Bn**, ESI-MS m/z : 658.0 [$\text{M}+\text{H}^+$].

实施例 53

参考实施例 5 的制备方法, 以化合物 **3n-Bn** 到 **3s-Bn** 为原料, 分别制备了式(*R,R,R*)-**5n** ~ (*R,R,R*)-**5s** 化合物



5n, EI-MS (70 eV) (m/z) 440 (M^+); 5o, EI-MS (70 eV) (m/z) 448 (M^+);

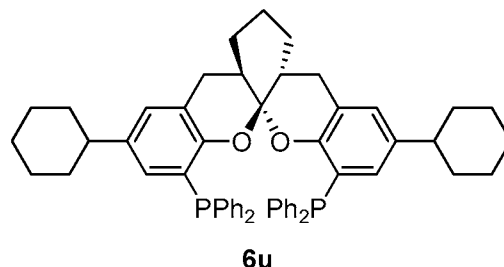
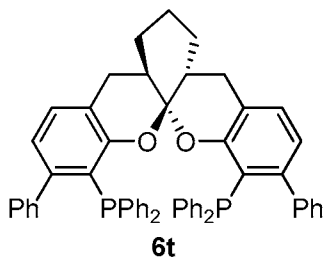
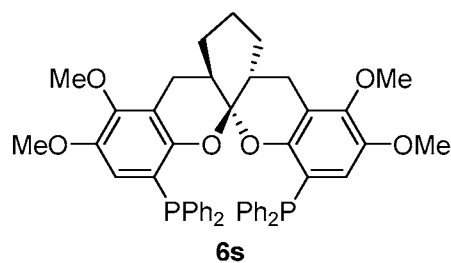
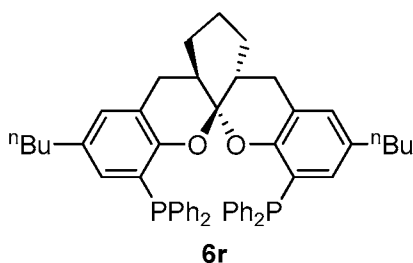
5p, EI-MS (70 eV) (m/z) 480 (M^+); 5q, EI-MS (70 eV) (m/z) 492 (M^+);

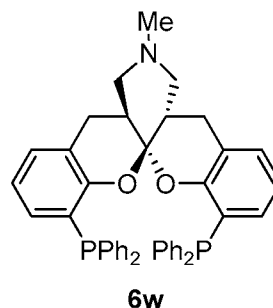
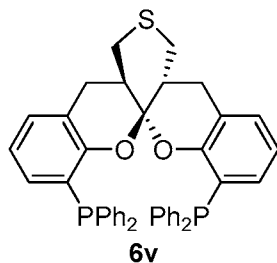
5r, EI-MS (70 eV) (m/z) 346 (M^+); 5s, EI-MS (70 eV) (m/z) 343 (M^+).

同理，参考实施例16的制备方法，以化合物3n-Bn到3s-Bn为原料，分别制备了(S,S,S)-5n~(S,S,S)-5s化合物。

实施例 54

参考实施例 19 的制备方法，以化合物(R,R,R)-5n ~ (R,R,R)-5s 为原料，分别制备了式(R,R,R)-6r ~ (R,R,R)-6w 化合物





6r, ESI-MS m/z : 773.8 $[M+H]^+$; 6s, ESI-MS m/z : 781.5 $[M+H]^+$;

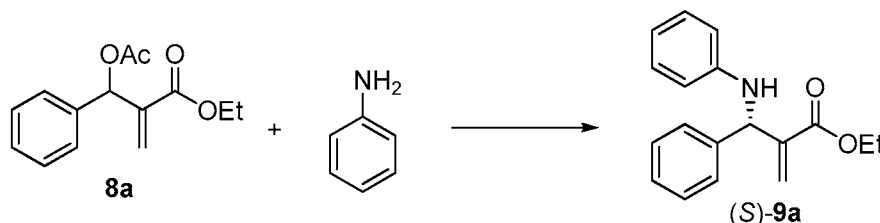
6t, ESI-MS m/z : 813.4 $[M+H]^+$, 835.2 $[M+Na]^+$; 6u, ESI-MS m/z : 826.2 $[M+H]^+$;

6v, ESI-MS m/z : 679.9 $[M+H]^+$; 6w, ESI-MS m/z : 676.8 $[M+H]^+$ 。

参考实施例 41 的方法, 分别以 (S,S,S) -5n ~ (S,S,S) -5s 化合物为原料, 制备 (S,S,S) -6r ~ (S,S,S) -6w 化合物。

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。

实施例 55 参照实施例 49 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 β -氨基- α -亚甲基羧酸衍生物 **9a**。



反应如下: 氩气氛围下, $[Pd(C_3H_5)Cl]_2$ (1.8 mg, 0.005 mmol) 分别与双膦配体 (R,R,R) -6k-6p (0.0125 mmol) 分别加入一 schlenk 管中, 加入无水 CH_2Cl_2 (5 mL), 室温下搅拌 10 分钟, 催化剂即制备好, 再先后加入底物 **8a** (124.1 mg, 0.5 mmol), K_2CO_3 (1.0 M 水溶液, 1.5 mL, 1.5 mmol) 和苯胺 (140 mg, 1.5 mmol)。室温下搅拌三小时后, 用二氯甲烷萃取 (3×10 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。

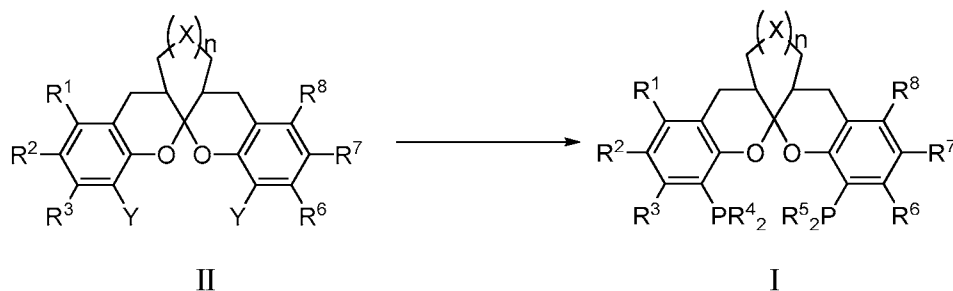
表 3 不对称胺化结果

	配体	(S) -9a 的产率 (%)	ee (%)
1	(R,R,R) -6r	89	(+)-91
2	(R,R,R) -6s	91	(+)-92
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

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。

权 利 要 求

1、一种式 I 化合物的制备方法，其特征在于：所述方法包括由式 II 化合物合成所述式 I 化合物的步骤，



各式中， 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；

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

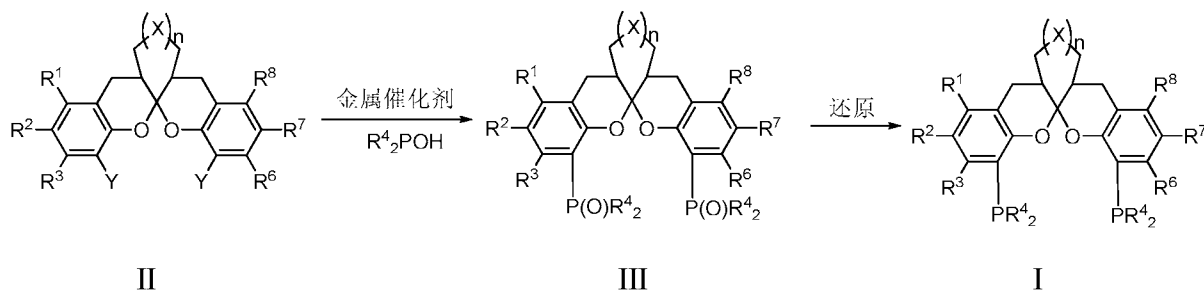
其中所述取代是被以下取代基取代：卤素、 $C_1 \sim 6$ 烷基、 $C_1 \sim 6$ 卤代烷基、或 $C_1 \sim 6$ 烷氧基；

Y 为 F、Cl、Br、或 I。

2、如权利要求 1 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：

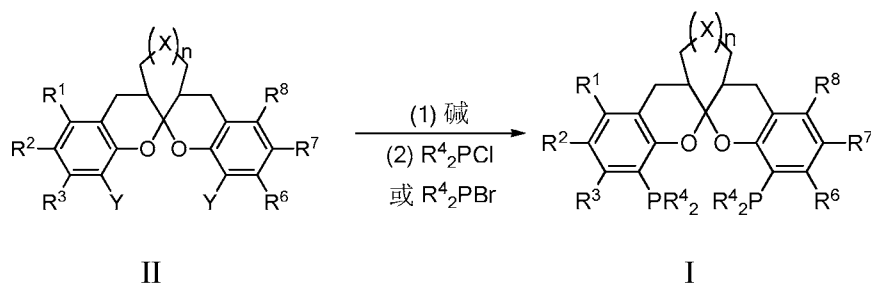
(a1) 在有机溶剂中，在金属催化剂的作用下，式 II 化合物与 R^4_2POH 反应，得到式 III 化合物；

(b1) 将式 III 化合物还原后得到所述配体；



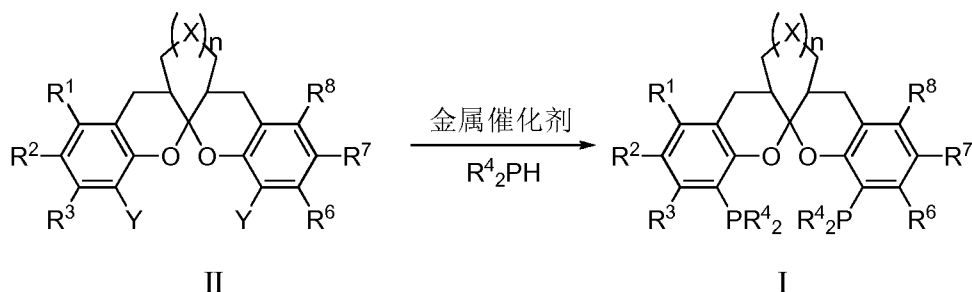
或者包括步骤：

(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。

3、如权利要求 2 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; 或

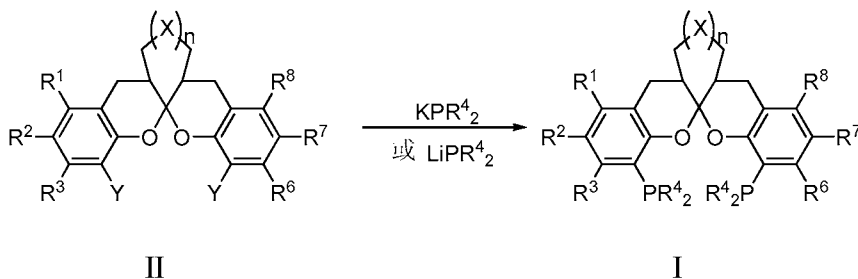
所述步骤(a3)中金属催化剂与式 II 化合物的摩尔比例为 0.001~0.5: 1; R^4_2PH 与式 II 化合物的摩尔比例为 2~10: 1。

4、如权利要求 2 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。

5、如权利要求 2 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; 和/或

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。

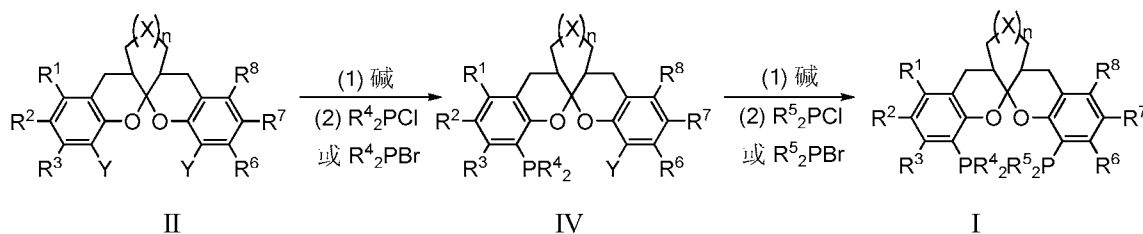
6、如权利要求 1 所述的制备方法, 其特征在于, 所述 R^5 与所述 R^4 相同, 所述方法包括步骤:



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。

7、如权利要求 6 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。

8、如权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于，所述方法包括步骤：



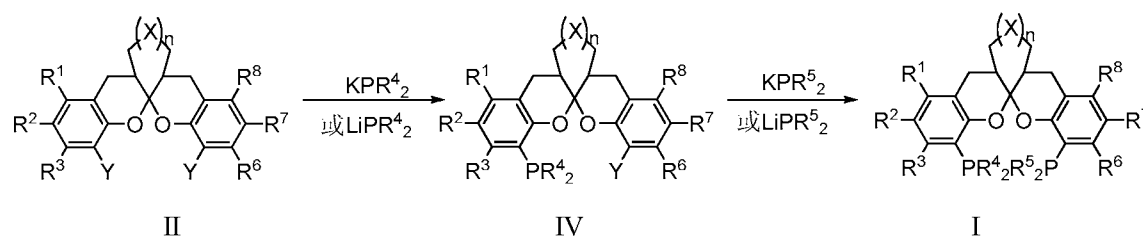
(i1) 在有机溶剂中，式 II 化合物与碱作用，再与 R^4_2PCl 或 R^4_2PBr 反应，生成式 IV 化合物；

(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 $R^4 \neq R^5$ 。

9、如权利要求 8 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。

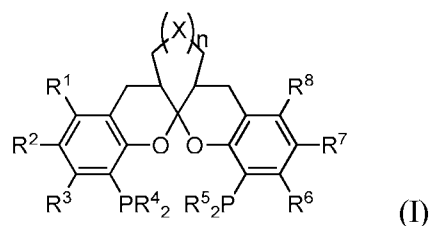
10、如权利要求 8 所述的制备方法, 其特征在于, 所述步骤(i2)中, KPR^4_2 或 $LiPR^4_2$ 与式 II 化合物的摩尔比例为 1: 1~1.2: 1; 和/或

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。

11、如权利要求 2、6、或 8 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。

12、如权利要求 2、6、或 8 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。

13、一种配体, 其特征在于, 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; $n=0\sim 4$;

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, 附加条件是当 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 R^8 均为氢, X 为 CH_2 , $n=1$ 时, R^4 、 R^5 不同时为苯基。

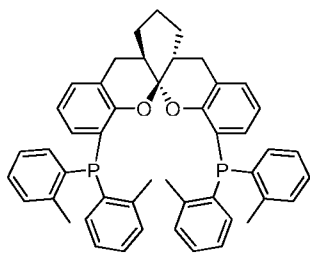
14、根据权利要求 13 所述的配体, 其特征在于, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 R^8 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 的烷基、 $C_1\sim C_4$ 的烷氧基、 $C_3\sim C_{10}$ 的环烷基、苯基或卤素;

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, 所述取代之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;

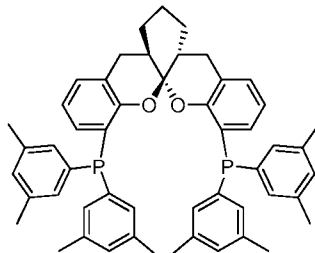
X 选自 CH_2 、O、 NCH_3 , 或 S;

附加条件是当 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 R^8 均为氢, X 为 CH_2 , $n=1$ 时, R^4 、 R^5 不同时为苯基。

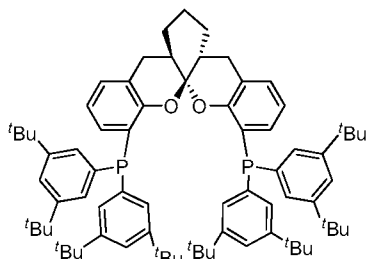
15、根据权利要求 13 所述的配体，其特征在于，所述配体选自：式 6b~6w 化合物、或式 6b~6w 化合物的对映体、消旋体或非对映异构体中的任一个：



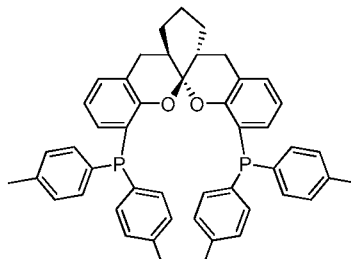
6b



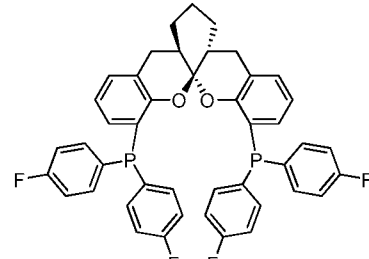
6c



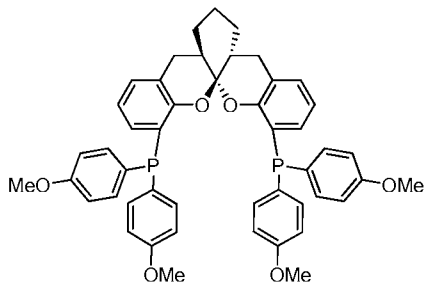
6d



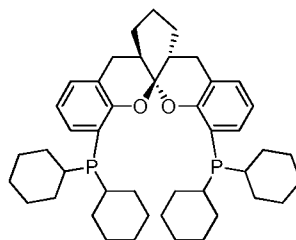
6e



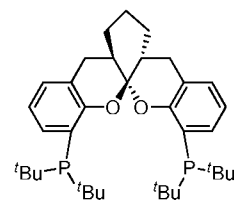
6f



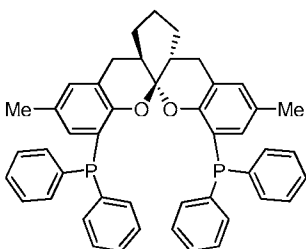
6g



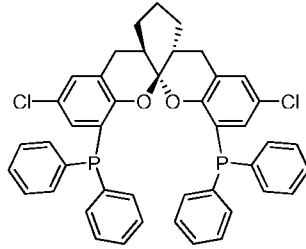
6h



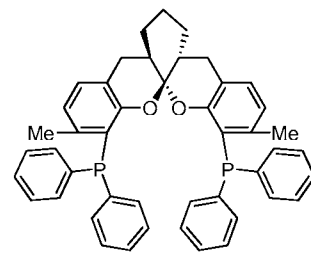
6i



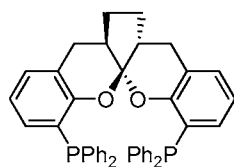
6j



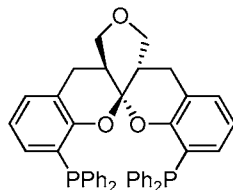
6k



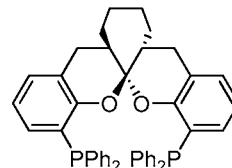
6l



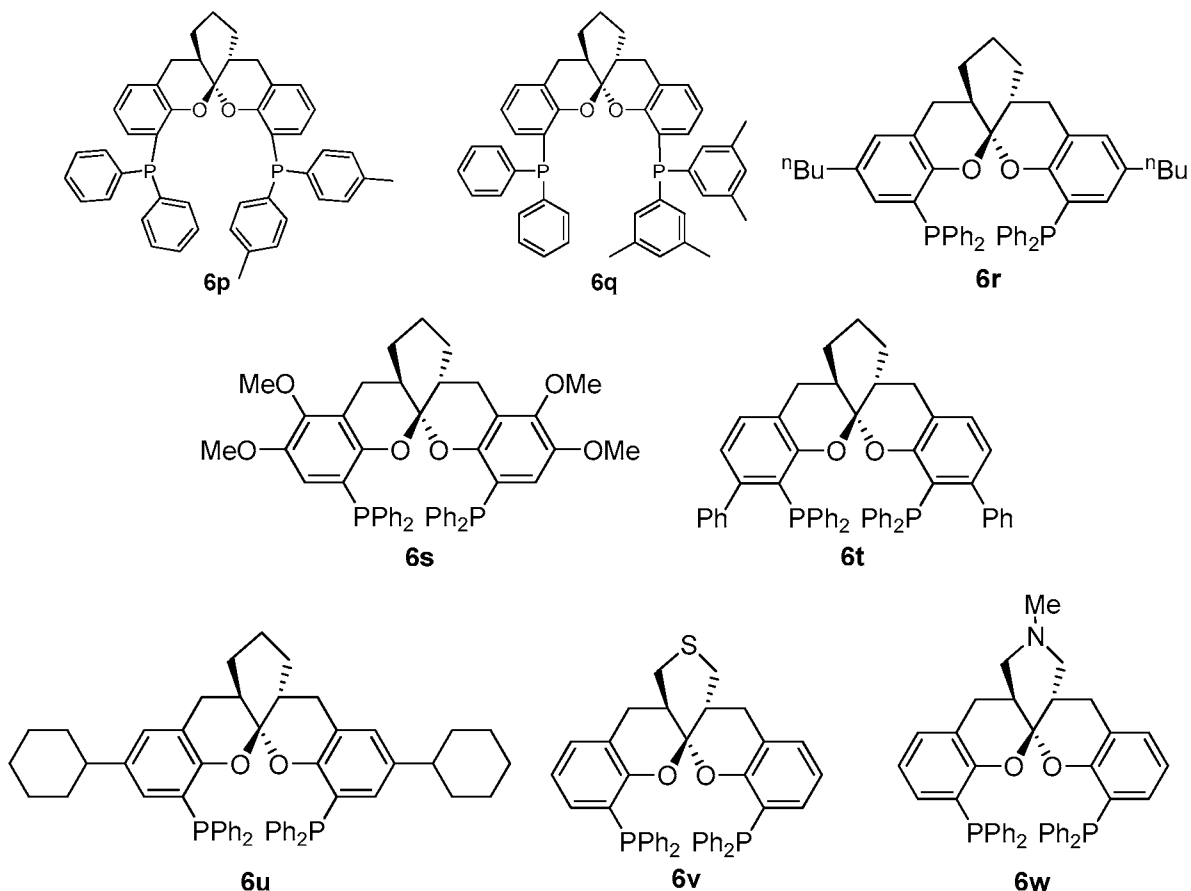
6m



6n

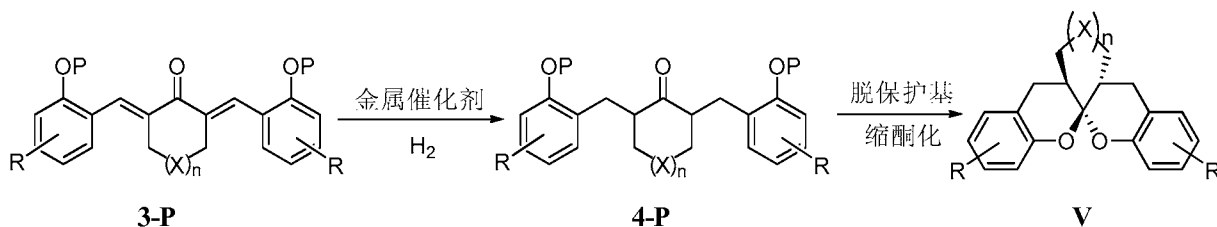


6o



16、一种权利要求 13 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。

17、一种手性芳香螺缩酮类化合物的制备方法，其特征在于，所述方法包括步骤：



(a) 在有机溶剂中，以金属络合物为催化剂，以式 **3-P** 化合物为底物，在氢气氛围下进行催化氢化反应，得到氢化产物式 **4-P** 化合物；

(b) 式 **4-P** 化合物脱除保护基后再发生缩酮化，获得所述手性芳香螺缩酮类化合物，所述手性芳香螺缩酮类化合物为具有通式 **V** 的化合物，或其对映体、消旋体或非对映异构体，

各式中，X 选自 CH_2 ，NH， NCH_3 ，O 或 S； $n=0\sim 4$ ；左侧的 R 为 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 中的一个或多个，右侧的 R 为 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 中的一个或多个， R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 分别独立选自氢、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ 的烷基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ 的烷氧基、 $\text{C}_3\sim\text{C}_{30}$ 的环烷基、卤素或芳基；

P 为甲基、苄基、对-甲氧基苄基、叔丁基、叔丁基二甲基硅基、叔丁基二苯基硅基、烯丙基、甲氧基甲基、甲硫基甲基、甲氧基乙氧基甲基、苄氧基甲基、2-四氢吡喃基或酯基。

18、根据权利要求 17 所述的制备方法，其特征在于，所述的式 **3-P** 化合物与金属络合物催化剂的摩尔比为 10000: 1~10: 1。

19、根据权利要求 17 所述的制备方法，其特征在于，所述的金属络合物为金属铈、钕、钐或铈络合物。

20、根据权利要求 17 所述的制备方法，其特征在于，所述的金属络合物为膦-氮配体与铈的络合物。

21、根据权利要求 17 所述的制备方法，其特征在于，进行催化氢化反应的条件为：在 1~100 标准大气压的氢气压力下，于-78~80℃反应 1~48 小时。

22、根据权利要求 17 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至少一种。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2013/071091

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Claims 1 to 16, which related to compounds of formula I as catalysts of asymmetrical reactions, preparation methods and uses thereof. Claims 17 to 22, which related to preparation methods of chiral aromatic spiroketal compounds formula V. The common technical feature of the two inventions is compounds with structure of dihydrobenzofuran spiroketal. However, compounds with structure of dihydrobenzofuran spiroketal are known in this art (see CN 102424682 A), thus this common feature cannot be considered as a special technical feature within the meaning of PCT Rule 13. 2. Therefore the two inventions are not so linked as to form a single general inventive concept, as required by PCT Rule 13. 1.

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on protest**
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2013/071091

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See the extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D 493/-; C07F 9/-; B01J 31/-; C07B 53/-; C07C 229/-; C07C 227/-

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

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

REGISTRY, CAPLUS, EPODOC, DWPI, VEN, CNABS, CNKI, CNTXT, EPTXT, USTXT, WOTXT, CATXT, JPTXT:

Substructure search according to formula I and II, bidentate, phosphor+, +spiro+, ketal, cataly+, asymmetric, benzopyrano, Ding Kuiling

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 102424682 A (SHANGHAI ORGANIC CHEM INST) 25 April 2012 (25.04.2012) see description, pages 3 and 4, examples 1 to 28 and claims 4 to 20	1-3, 11-22
Y		2-12
X	WANG, Xiaoming et al, Catalytic Asymmetric Synthesis of Aromatic Spiroketal by SpinPhox/Iridium(I)-Catalyzed Hydrogenation and Spiroketalization of α,α' -Bis(2-hydroxyarylidene) Ketones, Angewandte Chemie, International Edition, available on web: 14 December 2011, 2012, vol. 51, no. 4, pages 936 to 940, ISSN: 1433-7851, see tables 1 and 2, schemes 1 and 2	1-3, 11-22
Y		2-12

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&”document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
16 April 2013 (16.04.2013)

Date of mailing of the international search report
02 May 2013 (02.05.2013)

Name and mailing address of the ISA
State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao
Haidian District, Beijing 100088, China
Facsimile No. (86-10) 62019451

Authorized officer

ZHAO, Zhenzhen

Telephone No. (86-10) 62086358

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2013/071091

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	GIANCARLO, Francio et al, Highly efficient enantioselective catalysis in supercritical carbondioxide using the perfluoroalkyl-substituted ligand(R,S)-3-H2F6-BINAPHOS, Journal of Organometallic Chemistry, 2001, vol. 621, pages 130 to 142, see pages 132, scheme 2	2, 4-5, 11-12
Y	KATRITZKY, Alan R. et al, Comprehensive Organic Functional Group Transformations, no. 2, 2003, pages 826 to 827, see the whole document	6-12
Y	DMITRI, Gelman et al, Copper-Catalyzed C-P Bond Construction via Direct Coupling of Secondary Phosphines and Phosphites with Aryl and Vinyl Halides, Organic Letters, 2003, vol. 5, no. 13, pages 2315 to 2318, see pages 2315 to 2316, table 1	2, 11-12
A	XIN, Yong et al, BF3-promoted cyclization reaction of imines and salicylaldehyde with silyl enol ethers: unexpected formation of dioxaspiro compounds, Tetrahedron, 2008, vol. 64, no. 39, pages 9315 to 9319, ISSN: 0040-4020, see the whole document	1-22
P, A	CN 102746338 A (SHANGHAI ORGANIC CHEM INST), 24 October 2012 (24.10.2012), see the whole document	1-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2013/071091

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 102424682 A	25.04.2012	None	
CN 102746338 A	24.10.2012	None	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2013/071091

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER:

C07D 493/10 (2006.01) i

C07D 493/20 (2006.01) i

C07F 9/6561 (2006.01) i

B01J 31/22 (2006.01) i

C07B 53/00 (2006.01) i

C07C 229/34 (2006.01) i

C07C 227/32 (2006.01) i

A. 主题的分类		
参见附加页		
按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类		
B. 检索领域		
检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)		
IPC: C07D 493/-; C07F 9/-; B01J 31/-; C07B 53/-; C07C 229/-; C07C 227/-		
包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献		
在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))		
REGISTRY, CAPLUS, EPODOC, DWPI, VEN, CNABS, CNKI, CNTXT, EPTXT, USTXT, WOTXT, CATXT, JPTXT		
根据权利要求 1 中式 I、式 II 的结构进行了检索, 丁奎岭, 不对称催化, 催化, 催化剂, 苯并二氢呋喃, 芳香螺缩酮, 螺缩酮, 苯并二氢呋喃螺缩酮, 苯并呋喃螺缩酮, 二齿, 磷, 膦, bidentate, phosphor+, +spiro+, ketal, cataly+, asymmetric, benzopyrano, Ding Kuiling		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 102424682 A (中国科学院上海有机化学研究所), 25.4 月 2012(25.04.2012) 参见说明书第 3-4 页, 实施例 1-28, 权利要求 4-20	1-3,11-22
Y		2-12
<input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在 C 栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型:		
“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件		“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件
“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利		“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性
“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)		“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性
“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件		“&” 同族专利的文件
“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件		
国际检索实际完成的日期 16. 4 月 2013 (16. 04. 2013)	国际检索报告邮寄日期 02.5 月 2013 (02.05.2013)	
ISA/CN 的名称和邮寄地址: 中华人民共和国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088 传真号: (86-10)62019451	受权官员 赵贞贞 电话号码: (86-10) 62086358	

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. 权利要求：
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：

2. 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，
具体地说：

3. 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

第III栏 缺乏发明单一性的意见(续第1页第3项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明，即：

权利要求1-16涉及作为不对称反应催化剂的式I化合物、其制备方法及其应用；权利要求17-22涉及式V的手性芳香螺缩酮类化合物的制备方法，这两组发明共同的技术特征是涉及含有苯并二氢呋喃螺缩酮结构的化合物，但由于含有所述结构的化合物是已知的（参见CN102424682 A），因此这两项发明之间不具有PCT实施细则13.2意义上的相同或相应的特定技术特征，因此这两项发明不能相互关联，不能形成一个总的发明构思，从而不符合PCT实施细则13.1的规定。

1. 由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费，本国际检索报告涉及全部可作检索的权利要求。
2. 由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索，本单位未通知缴纳任何附加费。
3. 由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费，本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求。
具体地说，是权利要求：
4. 申请人未按时缴纳被要求缴纳的附加检索费。因此，本国际检索报告仅涉及权利要求书中首先提及的发明；包含该发明的权利要求是：

关于异议的说明： 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，适用时，缴纳了异议费。
 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，但未在通知书规定的时间期限内缴纳异议费。
 缴纳附加检索费时未提交异议书。

C(续). 相关文件		
类 型	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	WANG, Xiaoming 等, Catalytic Asymmetric Synthesis of Aromatic Spiroketal by SpinPhox/Iridium(I)-Catalyzed Hydrogenation and Spiroketalization of α,α' -Bis(2-hydroxyarylidene) Ketones, <i>Angewandte Chemie, International Edition</i> , 网络公开日 14.12 月 2011 年, 2012 年, 第 51 期, 第 4 卷, 第 936-940 页, ISSN: 1433-7851, 参见表 1-2, 流程 1-2	1-3,11-22
Y		2-12
Y	GIANCARLO, Francio 等, Highly efficient enantioselective catalysis in supercritical carbondioxide using the perfluoroalkyl-substituted ligand(R,S)-3-H2F6-BINAPHOS, <i>Journal of Organometallic Chemistry</i> , 2001 年, 第 621 期, 第 130-142 页, 参见第 132 页流程 2	2, 4-5, 11-12
Y	KATRITZKY, Alan R. 等, <i>Comprehensive Organic Functional Group Transformations</i> , 第 2 卷, 2003 年, 第 826-827 页	6-12
Y	DMITRI, Gelman 等, Copper-Catalyzed C-P Bond Construction via Direct Coupling of Secondary Phosphines and Phosphites with Aryl and Vinyl Halides, <i>Organic Letters</i> , 2003 年, 第 5 卷, 第 13 期, 第 2315-2318 页, 参见第 2315-2316 页, 表 1	2, 11-12
A	XIN, Yong 等, BF_3 -promoted cyclization reaction of imines and salicylaldehyde with silyl enol ethers: unexpected formation of dioxaspiro compounds, <i>Tetrahedron</i> , 2008 年, 第 64 期, 第 39 卷, 第 9315-9319 页, ISSN: 0040-4020, 参见全文	1-22
P, A	CN 102746338 A (中国科学院上海有机化学研究所), 24.10 月 2012(24.10.2012), 参见全文	1-22

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2013/071091

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN 102424682 A	25.04.2012	无	
CN 102746338 A	24.10.2012	无	

续：主题的分类 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

C07D 493/10(2006.01) i

C07D 493/20(2006.01) i

C07F 9/6561(2006.01) i

B01J 31/22(2006.01) i

C07B 53/00(2006.01) i

C07C 229/34(2006.01) i

C07C 227/32(2006.01) i