



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114308121 A

(43) 申请公布日 2022.04.12

(21) 申请号 202210004976.0 *C07C 315/04* (2006.01)

(22) 申请日 2022.01.04 *C07F 7/18* (2006.01)

(71) 申请人 浙江工业大学 *C07J 41/00* (2006.01)

地址 310006 浙江省杭州市拱墅区朝晖六区潮王路18号 *C07C 311/48* (2006.01)

C07C 303/40 (2006.01)

C07C 219/14 (2006.01)

(72) 发明人 钟为慧 陈琳琳 凌飞 宋定国 *C07C 213/06* (2006.01)

(74) 专利代理机构 杭州浙科专利事务所(普通合伙) 33213 *C07D 207/08* (2006.01)

C07D 209/48 (2006.01)

代理人 周红芳

(51) Int. Cl.

B01J 31/02 (2006.01)

C07F 9/53 (2006.01)

C07C 205/57 (2006.01)

C07C 201/12 (2006.01)

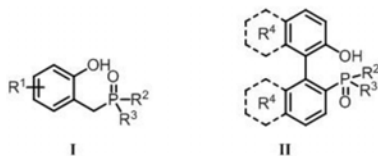
C07C 317/18 (2006.01)

权利要求书3页 说明书19页

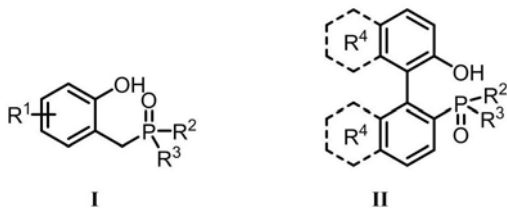
(54) 发明名称
 膦氧催化剂及其制备方法和应用

(57) 摘要

本发明中公开了一系列新型的膦氧催化剂及其制备方法和应用,具体为作为催化剂在 Mitsunobu 反应中的应用,所述膦氧催化剂的结构通式如式 (I) 或式 (II) 所示;本发明得到的新型膦氧催化剂活性高、立体选择性好、底物适用范围广,可实现结构复杂的手性仲醇类化合物的构型翻转反应。本发明方法具有原子经济性高、反应速率快、催化剂可回收套用、唯一副产物是水等特点,可从源头上克服传统 Mitsunobu 反应存在的三废量大、反应产物分离纯化困难等不足,从而实现 Mitsunobu 反应高效绿色催化,具有较大的实施价值和社会经济效益。



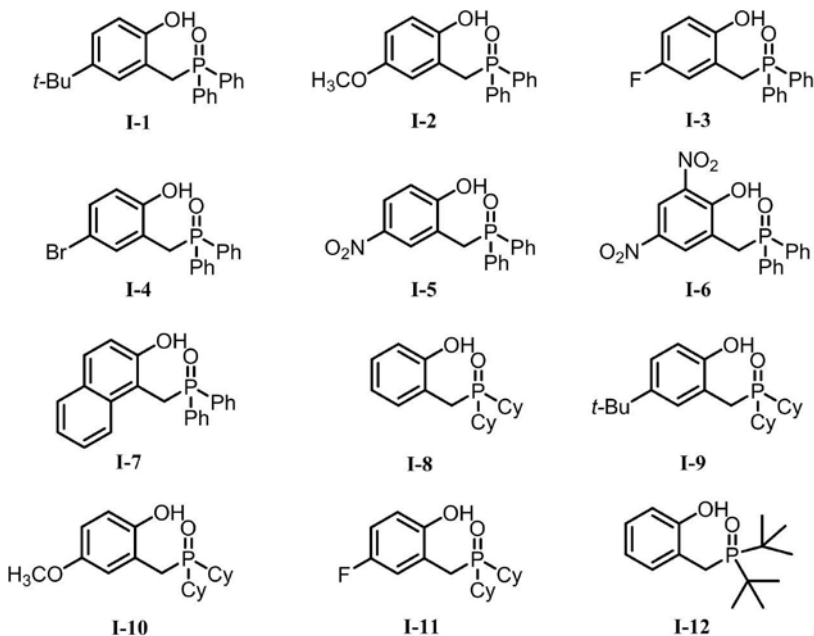
1. 一种膦氧催化剂,其特征在于其结构通式如式(I)或式(II)所示:



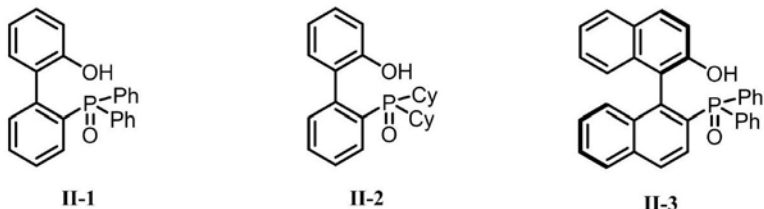
式(I)中: R^1 为C1~C6烷基、C3~C6环烷基、C1~C6烷氧基、卤素、芳基或杂环芳基; R^2 、 R^3 各自独立为C1~C6烷基、C3~C6环烷基、芳基、杂环芳基或芳氧基, R^2 、 R^3 相同或不相同;

式(II)中: R^4 为氢原子、C1~C6烷基、C3~C6环烷基、C1~C6烷氧基、卤素、芳基或杂环芳基; R^2 、 R^3 各自独立为C1~C6烷基、C3~C6环烷基、芳基、杂环芳基或芳氧基, R^2 、 R^3 相同或不相同。

2. 根据权利要求1所述的膦氧催化剂,其特征在于式(I)所示的化合物的具体分子结构式为式(I-1)~式(I-12)中的任意一种所示:



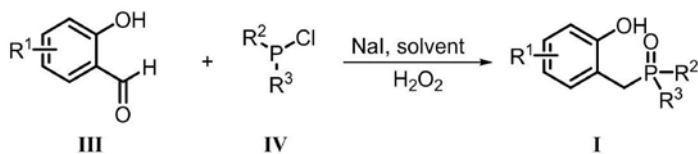
3. 根据权利要求1所述的膦氧催化剂,其特征在于式(II)所示的化合物的具体分子结构式为式(II-1)~式(II-3)中的任意一种所示:



4. 一种根据权利要求1或2中式(I)所示的膦氧催化剂的制备方法,其特征在于在氩气氛下,将如式(III)所示的邻羟基苯甲醛衍生物与如式(IV)所示的氯化膦衍生物、碘化物及乙腈混合,于80℃下反应20~40小时后冷却至室温,于0℃下加入30% H_2O_2 继续反应0.1~1.0小时,然后加入饱和 $Na_2S_2O_3$ 水溶液,用二氯甲烷萃取,收集有机层干燥并在减压下浓缩,得到的浓缩残留物经硅胶柱色谱纯化,流动相为正己烷/乙酸乙酯=1~5/1,v/v,得到如式

(I) 所示的膦氧催化剂；

其反应通式如下：

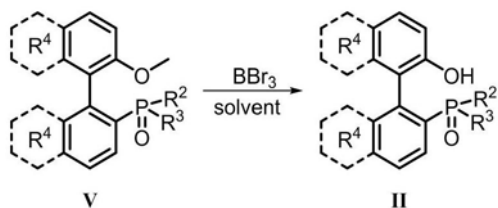


式中， R^1 为C1~C6烷基、C3~C6环烷基、C1~C6烷氧基、卤素原子、芳基或杂环芳基； R^2 、 R^3 各自独立为C1~C6烷基、C3~C6环烷基、芳基、杂环芳基或芳氧基， R^2 、 R^3 相同或不相同。

5. 根据权利要求4所述的膦氧催化剂的制备方法，其特征在于碘化物为碘化钾或碘化钠，式(III)所示的邻羟基苯甲醛衍生物、式(IV)所示的氯化膦衍生物、碘化物的物质的量之比为1:1.0~6.0:1.0~6.0。

6. 根据权利要求1或3中结构式为式(II-1)及式(II-2)催化剂的制备方法，其特征在于将如式(V)所示的联苯基氧化膦溶于二氯甲烷，在-20~0℃下滴加三溴化硼，滴完后保温反应0.1~1小时，然后在室温下搅拌反应10~24小时，加入饱和碳酸氢钠溶液调反应体系pH=8，分出的有机层经减压浓缩、硅胶柱色谱纯化，流动相为体积比为1~5:1的正己烷和乙酸乙酯混合液，得到如式(II-1)及式(II-2)所示的膦氧催化剂，

其反应通式如下：



式中： R^2 、 R^3 各自独立为C1~C6烷基、C3~C6环烷基、芳基、杂环芳基或芳氧基， R^2 、 R^3 相同或不相同； R^4 为氢原子、C1~C6烷基、C3~C6环烷基、C1~C6烷氧基、卤素、芳基或杂环芳基。

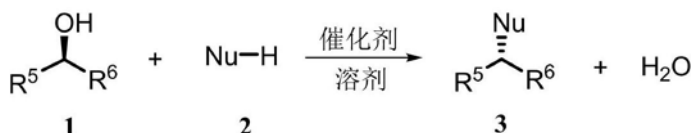
7. 根据权利要求6所述的膦氧催化剂的制备方法，其特征在于式(V)所示的联苯基氧化膦与三溴化硼的物质的量之比为1:1.0~5.0。

8. 一种根据权利要求1~3任一所述的膦氧催化剂在Mitsunobu反应中的应用。

9. 根据权利要求8所述的应用，其特征在于包括如下步骤：

在Dean-Stark装置中，加入如式(1)所示的醇类化合物、如式(2)所示的亲核试剂、膦氧催化剂和溶剂，搅拌回流分水反应16~48小时后冷却至室温，分出的有机层经减压浓缩、硅胶柱色谱纯化，流动相为体积比为1~20:1的正己烷和乙酸乙酯混合液，得到Mitsunobu反应产物；

其反应通式如下：



其中， R^5 、 R^6 独立为烷基、环烷基、芳基、杂环芳基或氢原子， R^5 、 R^6 相同或不相同；

所述的醇类化合物、亲核试剂、催化剂的投料物质的比为1:1~1.2:0.05~0.2。

10. 根据权利要求9所述的应用，其特征在于亲核试剂为芳基甲酸类、芳基磺酰胺类化合物，优选为邻硝基苯甲酸、4-硝基苯甲酸、3-硝基苯甲酸、2,4-二硝基苯甲酸、苯甲酸、4-

三氟甲基苯甲酸、五氟苯甲酸、4-溴苯甲酸、苯磺酰胺、3-硝基苯磺酰胺、五氟苯磺酰胺、二苯磺酰胺、2,4-二硝基苯磺酰胺的一种或多种；溶剂选自甲苯、二甲苯、氯苯、苯、环己烷、1,4-二氧六环、N,N-二甲基甲酰胺的一种或多种上述溶剂的任意比例的混合物。

磷氧催化剂及其制备方法和应用

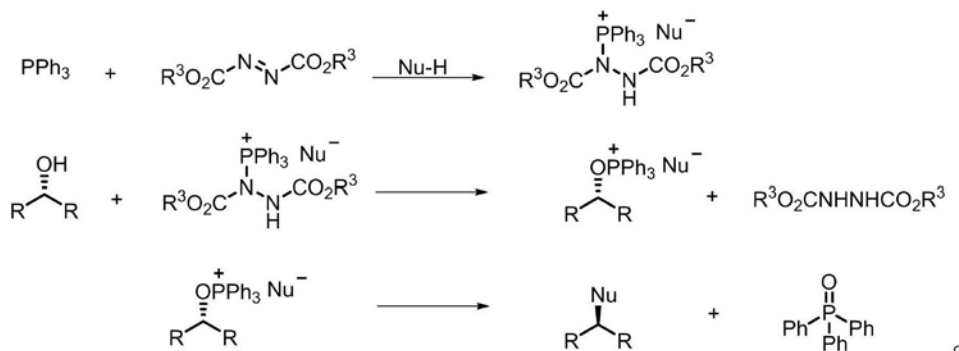
技术领域

[0001] 本发明属于不对称催化技术领域,具体涉及一系列新型磷氧催化剂、制备方法及其在Mitsunobu反应中的应用。

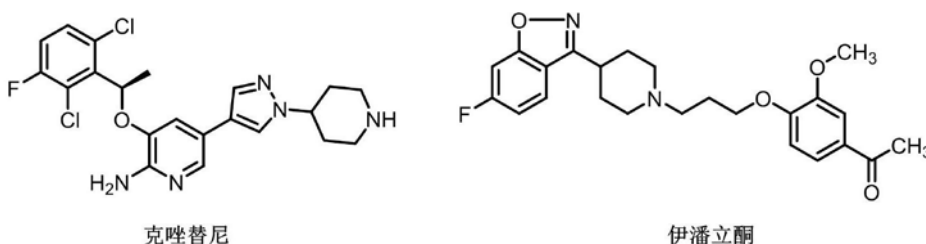
背景技术

[0002] 手性醇是化学合成的重要原料,它们来源丰富且价格低廉,并且可进一步转化为其它官能团取代的产物。 S_N2 亲核取代反应是一种亲核试剂从离去基团的背面进攻,得到构型翻转产物的反应,但由于醇羟基不是一个好的离去基团,动力学和热力学会阻碍直接亲核取代反应的发生,因此必须使用额外的化学活化剂。

[0003] 传统的Mitsunobu反应,需要使用化学计量的三苯基磷和偶氮二羧酸二乙酯(DEAD)或偶氮二羧酸二异丙酯(DEID)试剂,并产生大量的含氮含磷废渣,其反应机理如下所示:



[0004] 由于传统的Mitsunobu反应在立体选择性亲核取代方面仍然是最先进的方法,因此使用非常频繁,广泛应用于药物关键中间体的合成中。例如,肺癌靶向药克唑替尼(Crizotinib),被称之为“重磅炸弹”仅在2018年的全球销售额就达到了4.93亿美元。伊潘立酮(iloperidone, Fanapt)主要用于精神分裂症的治疗,是5-羟色胺、多巴胺D2受体的拮抗剂,



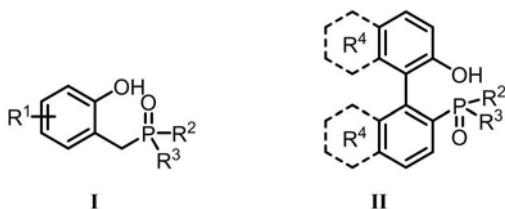
[0005] 目前,克唑替尼和伊潘立酮两者在实际生产过程中,会产生三苯基氧磷,难以分离,导致含磷三废难以处理。因此,催化Mitsunobu反应的发展将对化学合成产生重大影响,可以从根本上解决目前存在的三废多,原子经济性差等问题。

发明内容

[0006] 针对现有技术中存在的上述问题,本发明旨在提供一系列新型磷氧催化剂及其制

备方法,并将其成功应用于Mitsunobu反应。本发明通过设计合成的新型磷氧催化剂,其活性高,微量催化剂即可实现手性醇构型完全反转,底物适用性宽泛,可实现结构复杂的手性仲醇类化合物的构型翻转反应。

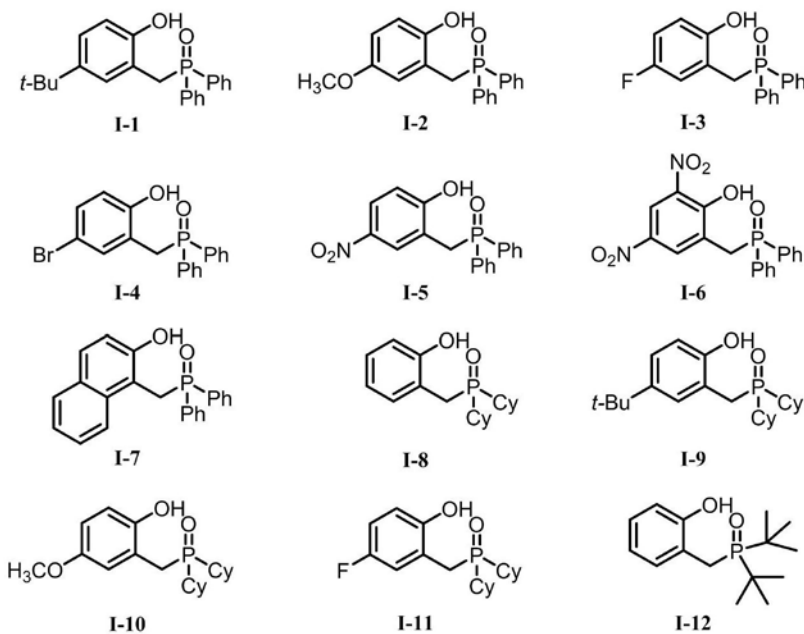
[0007] 本发明公开的磷氧催化剂,其特征在于其结构通式如式(I)或式(II)所示:



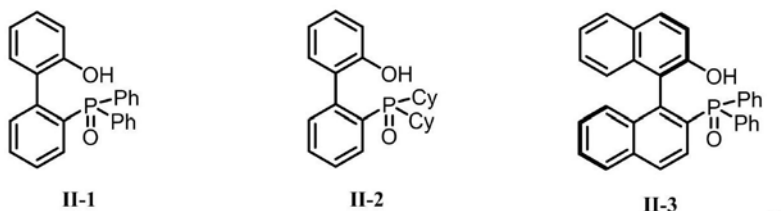
式(I)中: R^1 为C1~C6烷基、C3~C6环烷基、C1~C6烷氧基、卤素、芳基或杂环芳基; R^2 、 R^3 独立为C1~C6烷基、C3~C6环烷基、芳基、杂环芳基或芳氧基, R^2 、 R^3 相同或不相同;

式(II)中: R^4 为氢原子、C1~C6烷基、C3~C6环烷基、C1~C6烷氧基、卤素、芳基或杂环芳基; R^2 、 R^3 独立为C1~C6烷基、C3~C6环烷基、芳基、杂环芳基或芳氧基, R^2 、 R^3 相同或不相同。

[0008] 本发明对式(I)所示结构通式的化合物进一步限定,具体分子结构式为式(I-1)~式(I-12)中的任意一种所示:

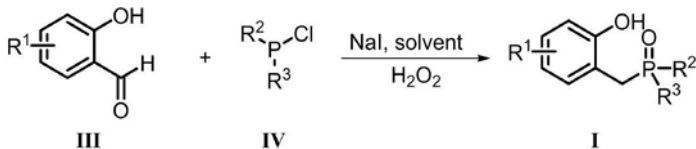


[0009] 本发明对式(II)所示的结构通式的化合物作进一步的限定,其具体分子结构式为式(II-1)~式(II-3)中的任意一种所示:



[0010] 进一步地,本发明还限定了两种结构通式所示的催化剂的制备方法,具体为:结构通式如式(I)所示的催化剂制备方法,包括如下步骤:在氩气气氛下,将如式

(III)所示的邻羟基苯甲醛衍生物与如式(IV)所示的氯化磷衍生物、碘化物及乙腈混合,于80°C下反应20~40小时后冷却至室温,于0°C下加入30% H_2O_2 保温反应0.1~1.0小时,然后加入饱和 $Na_2S_2O_3$ 水溶液,用二氯甲烷萃取,收集有机层干燥并在减压下浓缩,得到的浓缩残留物经硅胶柱色谱纯化(正己烷/乙酸乙酯=1~5/1, v/v)得到如式(I)所示的磷氧催化剂,其反应通式如下:

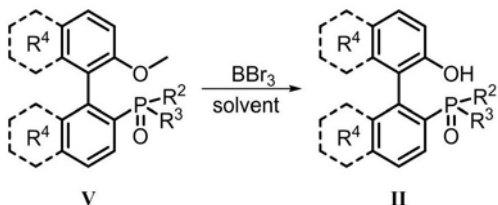


式中, R^1 为C1~C6烷基、C3~C6环烷基、C1~C6烷氧基、卤素原子、芳基或杂环芳基; R^2 、 R^3 各自独立为C1~C6烷基、C3~C6环烷基、芳基、杂环芳基或芳氧基, R^2 、 R^3 相同或不相同。

进一步,本发明还限定了如式(III)所示的邻羟基苯甲醛衍生物、式(IV)所示的氯化磷衍生物、碘化物的物质的量之比为1:1.0~6.0:1.0~6.0;所述的碘化物为碘化钾或碘化钠。

结构通式如式(II)所示催化剂中,结构式为式(II-1)及式(II-2)催化剂的制备方法包括如下步骤:将如式(V)所示的联苯基氧化磷溶解于二氯甲烷,在-20~0°C下滴加三溴化硼,滴加完后保温反应0.1~1小时,然后在室温下搅拌反应10~24小时,加入饱和碳酸氢钠溶液调反应体系pH=8,分出的有机层经减压浓缩、柱色谱纯化(正己烷/乙酸乙酯=1~5/1, v/v),得到如式(II-1)及式(II-2)所示的新型磷氧催化剂,

其反应通式如下:

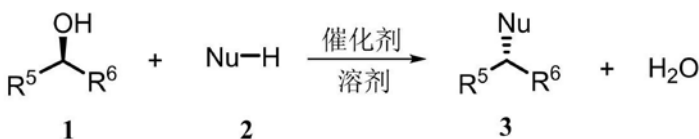


式中: R^2 、 R^3 各自独立为C1~C6烷基、C3~C6环烷基、芳基、杂环芳基或芳氧基, R^2 、 R^3 相同或不相同; R^4 为氢原子、C1~C6烷基、C3~C6环烷基、C1~C6烷氧基、卤素、芳基或杂环芳基。

进一步,本发明限定了式(V)所示的联苯基氧化磷、三溴化硼的物质的量之比为1:1.0~5.0。

更进一步地,本发明还限定了所述磷氧催化剂在Mitsunobu反应中的应用,应用过程包括如下步骤:在Dean-Stark装置中,加入醇类化合物、亲核试剂、磷氧催化剂和溶剂,搅拌回流分水反应16~48小时后冷却至室温,分出的有机层经减压浓缩、硅胶柱色谱纯化(正己烷/乙酸乙酯=1~20/1, v/v),得到Mitsunobu反应产物;

其反应通式如下:



式中, R^5 、 R^6 独立为烷基、环烷基、芳基、杂环芳基或氢原子, R^5 、 R^6 相同或不相同;

[0011] 所述的亲核试剂为芳基甲酸类、芳基磺酰胺类化合物,优选为邻硝基苯甲酸、4-硝基苯甲酸、3-硝基苯甲酸、2,4-二硝基苯甲酸、苯甲酸、4-三氟甲基苯甲酸、五氟苯甲酸、4-溴苯甲酸、苯磺酰胺、3-硝基苯磺酰胺、五氟苯磺酰胺、二苯磺酰胺、2,4-二硝基苯磺酰胺的一种或多种;

[0012] 所述的反应溶剂选自甲苯、二甲苯、氯苯、苯、环己烷、1,4-二氧六环、N,N-二甲基甲酰胺的一种或多种上述溶剂的任意比例的混合物。

[0013] 所述的醇类化合物、亲核试剂、催化剂的投料物质的比为1:1~1.2: 0.05~0.2。

[0014] 通过采用上述技术,与现有技术相比,本发明的有益效果主要体现在:

1) 本发明提供的一系列新型磷氧催化剂,其合成简便,非常适合大规模制备,具有较高的工业化应用价值;

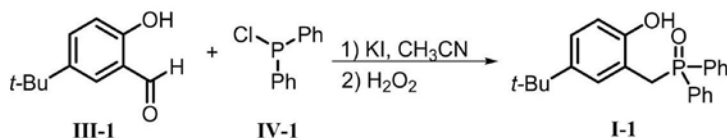
2) 本发明方法通过公开的改良催化剂合成方法,设计合成的新型磷氧催化剂活性高,微量催化剂即可实现手性醇构型完全反转,底物适用性宽泛,应用于复杂的多类型醇类底物的Mitsunobu反应;

3) 本发明方法具有原子经济性高、反应速率快、催化剂可回收套用、唯一副产物是水等特点,解决目前Mitsunobu反应存在的三废多、产生化学计量的副产物、跟踪监测反应和纯化分离操作困难等问题,实现Mitsunobu 反应高效绿色催化,具有较大的实施价值和社会经济效益。

具体实施方式

[0015] 下面通过实施例对本发明加以说明,但本发明不仅限于实施例。

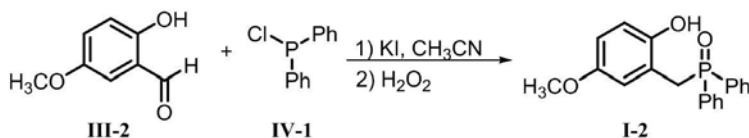
[0016] 实施例1:催化剂I-1的合成



在氩气氛下,加入5-(叔丁基)-2-羟基苯甲醛(3.564g, 20mmol)、氯代二苯基膦(19.85g, 90mmol)、碘化钾(14.9g, 90mmol)与乙腈(50 mL), 80°C下反应24小时后冷却至室温,于0°C加入30% H_2O_2 (10mL)继续反应20分钟,然后加入饱和 $Na_2S_2O_3$ 水溶液,用150mL二氯甲烷萃取,萃取3次。盐水洗涤收集有机层,干燥并在减压下浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱纯化(正己烷/乙酸乙酯=2/1, v/v),制得白色固体催化剂I-1(6.122 g, 84%);

催化剂I-1的表征数据:m.p. = 188-191°C; 1H NMR (600MHz, Chloroform-d) δ 7.73-7.69 (m, 4H), 7.53 (td, J=7.4, 1.4Hz, 2H), 7.46 (td, J= 7.5, 3.0Hz, 4H), 7.10 (dt, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.66 (t, J=2.3Hz, 1H), 3.68 (d, J=12.7Hz, 2H), 1.11 (s, 9H); ^{13}C NMR (150MHz, Chloroform-d) δ 154.1 (d, J=4.3Hz), 143.2, 132.3 (d, J=2.8Hz), 131.1 (d, J= 9.4Hz), 130.6 (d, J=99.5Hz), 128.7, 128.6, 125.5 (d, J=2.8Hz), 119.0 (d, J= 2.6Hz), 118.7 (d, J=8.5Hz), 35.6 (d, J=67.0Hz), 33.8, 31.3; HRMS-ESI (m/z): calcd for $C_{23}H_{25}O_2PNa [M+Na]^+$ 387.1485, found 387.1478.

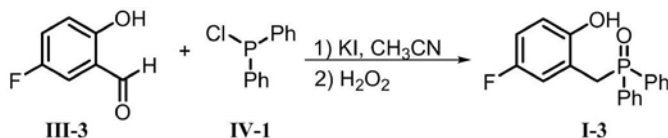
[0017] 实施例2:催化剂I-2的合成



在氩气气氛下,加入5-(甲氧基)-2-羟基苯甲醛(3.043g,20mmol)、氯代二苯基膦(11.03g,50mmol)、碘化钾(8.28g,50mmol)与乙腈(50 mL),80℃下反应28小时后冷却至室温,于0℃加入30% H_2O_2 (8mL)继续反应20分钟,然后加入饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液,用二氯甲烷(100mL x 3)萃取。盐水洗涤收集有机层,干燥并在减压下浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱纯化(正己烷/乙酸乙酯=3/1,v/v),制得白色固体催化剂I-2(4.940g,73%);

催化剂I-2的表征数据:m.p.=193-195℃; ^1H NMR(400MHz, Chloroform-d) δ 7.71(dd, $J=11.6, 7.6\text{Hz}$, 4H), 7.58-7.51(m, 2H), 7.50-7.37(m, 4H), 6.65(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.58(d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 6.27(dd, $J=8.4, 2.8\text{Hz}$, 1H), 3.72(s, 3H), 3.64(d, $J=12.4\text{Hz}$, 2H); ^{13}C NMR(100MHz, Chloroform-d) δ 160.4, 157.7, 132.4(d, $J=2.8\text{Hz}$), 132.1(d, $J=6.5\text{Hz}$), 131.0(d, $J=9.6\text{Hz}$), 130.1, 128.8(d, $J=12.0\text{Hz}$), 111.0(d, $J=8.4\text{Hz}$), 107.2, 104.5, 55.2, 34.7(d, $J=68.2\text{Hz}$). HRMS-ESI(m/z): calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{PNa}[\text{M}+\text{Na}]^+$ 361.0964, found 361.0960.

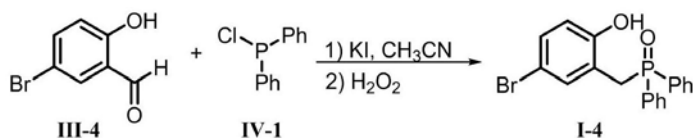
[0018] 实施例3:催化剂I-3的合成



在氩气气氛下,加入5-氟-2-羟基苯甲醛(2.802g,20mmol)、氯代二苯基膦(19.85g,90mmol)、碘化钾(14.9g,90mmol)与乙腈(50mL),80℃下反应24小时后冷却至室温,于0℃加入30% H_2O_2 (10mL)继续反应30分钟,然后加入饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液,用二氯甲烷(150mL x 3)萃取。盐水洗涤收集有机层,干燥并在减压下浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱纯化(正己烷/乙酸乙酯=3/1,v/v),制得白色固体催化剂I-3(5.220g,80%);

催化剂I-3的表征数据:m.p.=178-180℃; ^1H NMR(600MHz, Chloroform-d) δ 7.50(dd, $J=11.8, 7.6\text{Hz}$, 4H), 7.34(t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 7.29-7.23(m, 4H), 6.70(dd, $J=8.9, 5.0\text{Hz}$, 1H), 6.56(tt, $J=8.7, 2.2\text{Hz}$, 1H), 6.26(dt, $J=8.3, 2.3\text{Hz}$, 1H), 3.46(d, $J=12.9\text{Hz}$, 2H); ^{13}C NMR(150MHz, Chloroform-d) δ 152.7, 132.6(d, $J=2.1\text{Hz}$), 130.9(d, $J=9.6\text{Hz}$), 128.9(d, $J=12.0\text{Hz}$), 120.7(t, $J=8.1\text{Hz}$), 120.3(dd, $J=8.4, 2.4\text{Hz}$), 117.44(dd, $J=23.7, 6.0\text{Hz}$), 115.3(d, $J=2.4\text{Hz}$), 115.1(d, $J=2.7\text{Hz}$), 35.3, 34.8; HRMS-ESI(m/z): calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FO}_2\text{PNa}[\text{M}+\text{Na}]^+$ 349.1703, found 349.1700.

[0019] 实施例4:催化剂I-4的合成

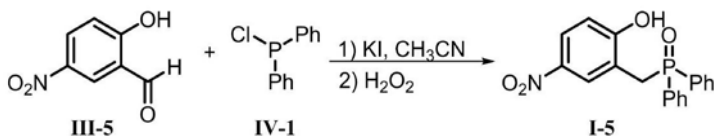


在氩气气氛下,加入5-溴-2-羟基苯甲醛(4.020g,20mmol)、氯代二苯基膦(11.03g,50mmol)、碘化钾(8.28g,50mmol)与乙腈(50mL),80℃下反应24小时后冷却至室温,于0℃加入30% H_2O_2 (8mL)继续反应30分钟,然后加入饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液,用二氯甲烷

(100mL x 3) 萃取。盐水洗涤收集有机层,干燥并在减压下浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱纯化 (正己烷/乙酸乙酯=1/1,v/v),制得白色固体催化剂I-4 (3.330g,43%);

催化剂I-4的表征数据:m.p.=176-178°C;¹H NMR (600MHz, Chloroform-d) δ 7.73-7.69 (m,4H), 7.58 (td,J=7.3,1.4Hz,2H), 7.50 (td,J=7.5,2.9Hz,4H), 7.18 (dt,J=8.6,2.1Hz,1H), 6.89-6.86 (m,2H), 3.65 (d,J=12.9Hz,2H);¹³C NMR (150MHz, Chloroform-d) δ156.0 (d,J=4.2Hz), 133.8 (d,J=6.6Hz), 132.7 (d,J=2.7Hz), 131.7 (d,J=2.7Hz), 130.9 (d,J=9.6Hz), 128.9 (d,J=12.0Hz), 121.7 (d,J=8.6Hz), 121.3 (d,J=2.4Hz), 112.1 (d,J=2.1Hz), 35.5,35.0;HRMS-ESI (m/z):calcd for C₁₉H₁₆BrO₂PNa [M+Na]⁺ 408.9963,found 408.9966.

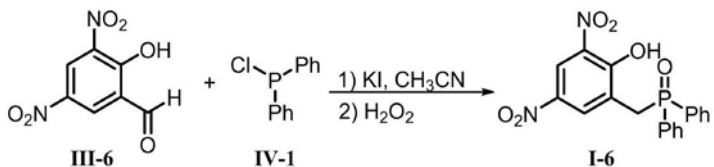
[0020] 实施例5:催化剂I-5的合成



在氩气气氛下,加入5-硝基-2-羟基苯甲醛 (3.342g,20mmol)、氯代二苯基膦 (19.85g,90mmol)、碘化钾 (14.9g,90mmol) 与乙腈 (50mL), 80°C 反应28小时后冷却至室温,于0°C加入30% H₂O₂ (10mL) 继续反应 40分钟,然后加入饱和Na₂S₂O₃水溶液,用二氯甲烷 (150mL x 3) 萃取。盐水洗涤收集有机层,干燥并在减压下浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱纯化 (正己烷/乙酸乙酯=2/1,v/v),制得黄色固体催化剂I-5 (3.603g,51%);

催化剂I-5的表征数据:m.p.=195-197°C;¹H NMR (600MHz, Chloroform-d) δ7.92 (d,J=9.0Hz,1H), 7.74 (dd,J=12.0,8.4Hz,4H), 7.66 (d,J=7.8Hz,1H), 7.62 (d,J=2.4Hz,1H), 7.59 (t,J=7.8Hz,2H), 7.50 (td,J=7.8,3.0Hz,4H), 3.78 (d,J=12.6Hz,2H).¹³C NMR (150MHz, Chloroform-d) δ163.2 (d,J=3.6Hz), 132.9 (d,J=2.7Hz), 131.3 (d,J=10.2 Hz), 130.9 (d,J=9.6Hz), 129.1 (d,J=12.3Hz), 128.0 (d,J=12.9Hz), 127.3 (d,J=6.0Hz), 125.1 (d,J=2.1Hz), 119.4 (d,J=8.1Hz), 34.7,34.3; HRMS-ESI (m/z):calcd for C₁₉H₁₆NO₄PNa [M+Na]⁺ 376.0709,found 376.0704.

[0021] 实施例6:催化剂I-6的合成

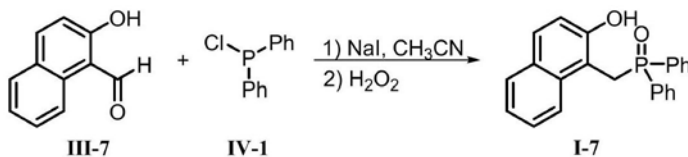


在氩气气氛下,加入5-硝基-2-羟基苯甲醛 (4.242g,20mmol)、氯代二苯基膦 (26.47g,120mmol)、碘化钾 (19.87g,120mmol) 与乙腈 (60mL) 溶剂,80°C 反应40小时后冷却至室温,于0°C加入30% H₂O₂ (10mL) 继续反应40分钟,然后加入饱和Na₂S₂O₃水溶液,用二氯甲烷 (150mL x 3) 萃取。盐水洗涤收集有机层,干燥并在减压下浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱纯化 (正己烷/乙酸乙酯=2/1,v/v),制得黄色固体催化剂I-6 (2.549g,32%);

催化剂I-6的表征数据:m.p.=235-237°C;¹H NMR (600MHz, Chloroform-d) δ 7.76-7.71 (m,4H), 7.60-7.55 (m,2H), 7.51 (dt,J=8.0,4.0 Hz,4H), 7.41 (s,1H), 7.21 (s,1H), 3.72 (d,J=12.9Hz,2H);¹³C NMR (150 MHz, Chloroform-d) δ149.9, 132.9 (d,J=2.7Hz), 130.9 (d,J=9.9Hz), 129.9, 129.2, 129.1 (d,J=12.0Hz), 118.7, 116.8 (d,J=

6.6Hz), 108.8, 35.8, 35.4; HRMS-ESI (m/z): calcd for $C_{19}H_{15}N_2O_6PNa[M+Na]^+$ 421.0560, found 421.0565.

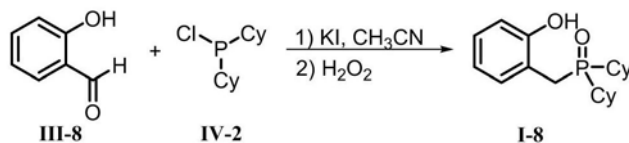
[0022] 实施例7: 催化剂I-7的合成



在氩气气氛下, 加入2-羟基-1-萘醛 (3.443g, 20mmol)、氯代二苯基磷 (19.85g, 90mmol)、碘化钠 (13.5g, 90mmol) 与乙腈 (50mL), 80°C 反应24小时后冷却至室温, 于0°C 加入30% H_2O_2 (10mL) 继续反应30 分钟, 然后加入饱和 $Na_2S_2O_3$ 水溶液, 用二氯甲烷 (150mL x 3) 萃取。盐水洗涤收集有机层, 干燥并在减压下浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱纯化 (正己烷/乙酸乙酯=3/1, v/v), 制得白色固体催化剂I-7 (5.017g, 70%);

催化剂I-7的表征数据: m. p. = 237-239°C; 1H NMR (400MHz, Chloroform-d) δ 7.78-7.66 (m, 6H), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.43-7.38 (m, 4H), 7.31 (td, J=9.6, 8.8, 2.8Hz, 2H), 7.19 (d, J=9.6Hz, 2H), 4.17-4.11 (m, 2H); ^{13}C NMR (101MHz, Chloroform-d) δ 156.6 (d, J=3.1Hz), 131.2 (d, J=6.0 Hz), 128.8 (d, J=2.0Hz), 120.5 (d, J=7.9Hz), 120.4, 119.5, 35.7 (d, J=62.5 Hz), 29.2 (d, J=56.9Hz), 26.5 (dd, J=12.2, 3.3Hz), 25.8 (d, J=1.4Hz), 25.7 (d, J=2.8Hz), 25.3 (d, J=3.3Hz); HRMS-ESI (m/z): calcd for $C_{23}H_{19}O_2PNa[M+Na]^+$ 381.1015, found 381.1010.

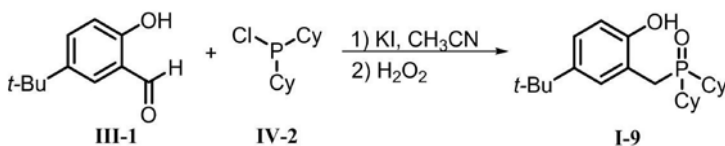
[0023] 实施例8: 催化剂I-8的合成



在氩气气氛下, 加入2-羟基苯甲醛 (2.442g, 20mmol)、二环己基氯化磷 (20.93g, 90mmol)、碘化钾 (14.9g, 90mmol) 及乙腈 (50mL), 80°C 反应28小时后冷却至室温, 于0°C 加入30% H_2O_2 (9mL) 继续反应 30分钟, 然后加入饱和 $Na_2S_2O_3$ 水溶液, 用二氯甲烷 (120mL x 3) 萃取。盐水洗涤收集有机层, 干燥并在减压下浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱纯化 (正己烷/乙酸乙酯=5/1, v/v), 制得白色固体催化剂I-8 (4.678g, 73%);

催化剂I-8的表征数据: m. p. = 153-155°C; 1H NMR (400MHz, Chloroform-d) δ 7.18-7.13 (m, 1H), 6.98 (t, J=7.6Hz, 2H), 6.82 (t, J=7.2 Hz, 1H), 3.14 (d, J=11.6Hz, 2H), 1.84 (d, J=12.8Hz, 10H), 1.72-1.68 (m, 2H), 1.50-1.43 (m, 2H), 1.27-1.17 (m, 8H); ^{13}C NMR (100MHz, Chloroform-d) δ 156.6 (d, J=3.1Hz), 131.2 (d, J=6.0Hz), 128.8 (d, J=2.0 Hz), 120.5 (d, J=7.9Hz), 120.4, 119.5, 35.7 (d, J=62.5Hz), 29.2 (d, J=56.9 Hz), 26.5 (dd, J=12.2, 3.3Hz), 25.8 (d, J=1.4Hz), 25.7 (d, J=2.8Hz), 25.3 (d, J=3.3Hz); HRMS-ESI (m/z): calcd for $C_{19}H_{29}O_2PNa^+[M+Na]$ 343.1797, found 343.1788.

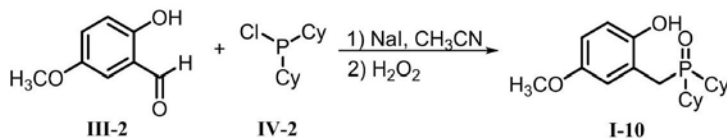
[0024] 实施例9: 催化剂I-9的合成



在氩气气氛下,加入5-(叔丁基)-2-羟基苯甲醛(3.564g,20mmol)、二环己基氯化磷(11.63g,50mmol)、碘化钾(8.28g,50mmol)及乙腈(50mL),80℃下反应30小时后冷却至室温,于0℃加入30% H_2O_2 (8mL)继续反应20分钟,然后加入饱和 $Na_2S_2O_3$ 水溶液,用二氯甲烷(120mL x 3)萃取。盐水洗涤收集有机层,干燥并在减压下浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱纯化(正己烷/乙酸乙酯=3/1,v/v),制得白色固体催化剂I-9(5.873g,78%);

催化剂I-9的表征数据:m.p.=154-156℃; 1H NMR(400MHz, Chloroform-d) δ 7.20-7.15(m,1H),7.01(s,1H),6.92(dd,J=8.4,2.8Hz,1H),3.16(d,J=11.6Hz,2H),1.98-1.76(m,11H),1.51-1.43(m,2H),1.31-1.16(m,18H); ^{13}C NMR(100MHz,Chloroform-d) δ 154.1(d,J=3.3Hz),143.1,128.3(d,J=6.2Hz),125.4(d,J=2.5Hz),119.9(d,J=7.7Hz),118.8,35.7(d,J=62.3Hz),34.0,31.6,29.6(d,J=56.7Hz),26.5(dd,J=12.2,3.6Hz),25.9(d,J=1.5Hz),25.5(dd,J=40.4,3.0Hz);HRMS-ESI(m/z):calcd for $C_{23}H_{37}O_2PNa[M+Na]^+$ 399.2423,found 399.2419.

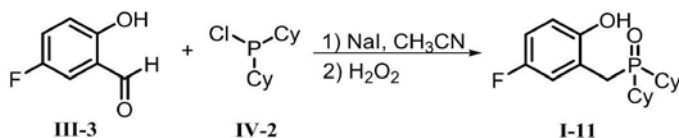
[0025] 实施例10:催化剂I-10的合成



在氩气气氛下,加入5-(甲氧基)-2-羟基苯甲醛(3.042g,20mmol)、二环己基氯化磷(20.93g,90mmol)、碘化钠(13.5g,90mmol)及乙腈(50mL),80℃反应30小时后冷却至室温,于0℃加入30% H_2O_2 (10mL)继续反应30分钟,然后加入饱和 $Na_2S_2O_3$ 水溶液,用二氯甲烷(150mL x 3)萃取。盐水洗涤收集有机层,干燥并在减压下浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱纯化(正己烷/乙酸乙酯=4/1,v/v),制得白色固体催化剂I-10(4.345g,62%);

催化剂I-10的表征数据:m.p.=124-126℃; 1H NMR(400MHz, Chloroform-d) δ 6.85(d,J=8.4Hz,1H),6.55(d,J=2.4Hz,1H),6.40(dd,J=8.4,2.8Hz,1H),3.76(s,3H),3.07(d,J=11.2Hz,2H),1.96-1.77(m,10H),1.70(d,J=7.2Hz,2H),1.43(dd,J=12.0,4.6Hz,2H),1.33-1.09(m,8H); ^{13}C NMR(100MHz,Chloroform-d) δ 160.3(d,J=1.9Hz),157.7(d,J=3.1Hz),131.6(d,J=6.3Hz),112.2(d,J=7.7Hz),107.0,104.3(d,J=2.1Hz),55.3,35.6(d,J=62.2Hz),28.5(d,J=57.6Hz),26.5(d,J=3.3Hz),25.8(d,J=1.5Hz),25.5(dd,J=39.3,3.1Hz);HRMS-ESI(m/z):calcd for $C_{20}H_{31}O_3PNa[M+Na]^+$ 373.1903,found 373.1900.

[0026] 实施例11:催化剂I-11的合成

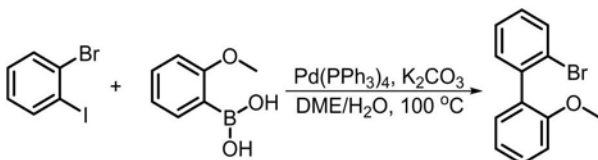


在氩气气氛下,加入5-氟-2-羟基苯甲醛(2.802g,20mmol)、二环己基氯化磷(20.93g,90mmol)、碘化钠(13.5g,90mmol)及乙腈(50mL),80℃下反应30小时后冷却至室温,于0℃加入30% H_2O_2 (10mL)继续反应30分钟,然后加入饱和 $Na_2S_2O_3$ 水溶液,用二氯甲烷(150mL x 3)萃取。盐水洗涤收集有机层,干燥并在减压下浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱纯化(正己烷/乙酸乙酯=3/1,v/v),制得白色固体催化剂I-11(4.8g,71%);

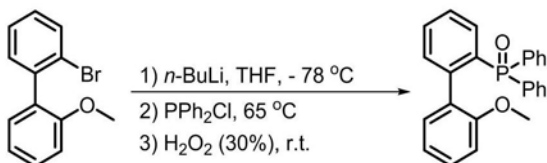
催化剂I-11的表征数据:m.p.=185-187℃; 1H NMR(400MHz, Chloroform-d) δ

6.91 (dd, $J=8.8, 5.2\text{Hz}$, 1H), 6.84 (td, $J=8.8, 8.4, 1.6\text{Hz}$, 1H), 6.71 (dd, $J=9.2, 3.2\text{Hz}$, 1H), 3.10 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 2H), 1.95-1.80 (m, 10H), 1.72 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 1.49-1.40 (m, 2H), 1.30-1.17 (m, 8H); ^{13}C NMR (100MHz, Chloroform- d) δ 156.6 (d, $J=237.5\text{Hz}$), 152.7, 122.0 (t, $J=7.7\text{Hz}$), 120.4 (dd, $J=8.4, 2.2\text{Hz}$), 117.0 (dd, $J=23.3, 6.2\text{Hz}$), 115.0 (dd, $J=22.3, 2.2\text{Hz}$), 35.8 (d, $J=62.6\text{Hz}$), 29.2 (d, $J=56.2\text{Hz}$), 26.4 (dd, $J=12.3, 3.2\text{Hz}$), 25.7 (dd, $J=7.3, 2.2\text{Hz}$), 25.3 (d, $J=3.3\text{Hz}$); HRMS-ESI (m/z): calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{FO}_2\text{PNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 361.1703, found 361.1700.

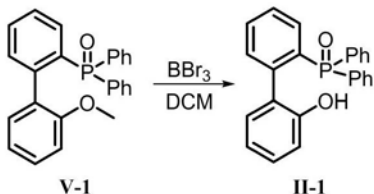
[0027] 实施例12: 催化剂 II-1 的合成



在100mL反应器中,加入(2-甲氧基苯基)硼酸(4.558g, 30mmol)、1-溴-2-碘苯(8.487g, 30mmol)、四(三苯基膦)钯(693.4mg, 0.6mmol)、碳酸钾(12.438g, 90mmol)及乙二醇二甲醚:水=2:1的混合溶剂(40mL),氮气保护下100 °C加热反应10小时。冷却至室温,盐酸水溶液(1N, 30mL) x6淬灭反应,然后用二氯甲烷(100mL x 3)萃取。收集有机层,无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱纯化(正己烷/乙酸乙酯=20/1, v/v),制得透明油状液体2-溴-2'-甲氧基-1,1'-联苯(6.401g, 82%);



在氮气气氛下100mL反应器中加入2-溴-2'-甲氧基-1,1'-联苯(5.240g, 20mmol)及四氢呋喃溶剂50mL,于-78 °C搅拌下缓慢滴加正丁基锂(1.537 g, 24mmol),滴加完后反应2.5小时。然后缓慢滴加氯代二苯基膦(5.295 g, 24mmol)。将体系温热至室温后,在65 °C加热下反应16小时。冰水浴下,缓慢滴加过氧化氢(3.0g, 20mmol),滴加完后室温搅拌30分钟。加水稀释然后用二氯甲烷(150mL x 3)萃取。收集有机层,无水硫酸钠干燥并减压浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱纯化(正己烷/乙酸乙酯=1/1, v/v),制得白色固体(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-2-基)二苯基氧化膦(6.144g, 80%);

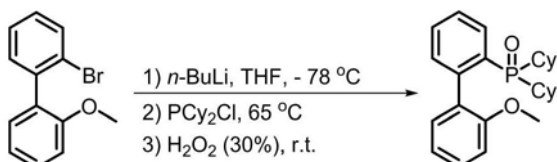


往100mL三口瓶中,加入(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-2-基)二苯基氧化膦(6.15g, 16mmol)、二氯甲烷(35mL),0 °C下滴加三溴化硼(32mL, 32 mmol, 1.0M in DCM),滴加完后低温反应40分钟,然后室温下反应16小时后,加入饱和碳酸氢钠溶液调反应体系pH=8,二氯甲烷(150mL x 3)萃取,分出的有机层经减压浓缩、硅胶柱色谱纯化(正己烷/乙酸乙酯=1/1, v/v),制得白色固体催化剂 II-1(4.74g, 88%);

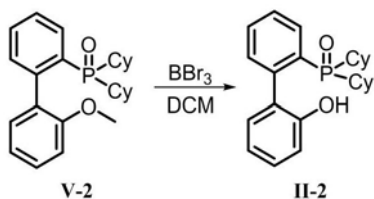
催化剂 II-1 的表征数据: m.p. = 223-225 °C; ^1H NMR (400MHz, Chloroform- d) δ

7.81-7.75 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.46 (td, $J=7.6, 3.2$ Hz, 2H), 7.42-7.30 (m, 4H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.24-7.16 (m, 3H), 7.04-6.94 (m, 2H), 6.52-6.45 (m, 2H); ^{13}C NMR (100MHz, Chloroform- d) δ 154.1, 144.3 (d, $J=8.6$ Hz), 133.0 (d, $J=10.0$ Hz), 132.8-132.5 (m), 132.5 (d, $J=3.9$ Hz), 132.4-131.9 (m), 131.6 (d, $J=2.9$ Hz), 131.5, 131.3, 131.2-130.7 (m), 130.1 (d, $J=64.4$ Hz), 129.1, 128.7 (d, $J=12.1$ Hz), 128.2 (d, $J=12.5$ Hz), 127.0 (d, $J=12.6$ Hz), 121.2 (d, $J=47.5$ Hz); ^{31}P NMR (162MHz, Chloroform- d) δ 32.19; HRMS-ESI (m/z): calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{PNa}[\text{M}+\text{Na}]^+$ 393.1015, found 393.1009.

[0028] 实施例13: 催化剂 II-2 的合成



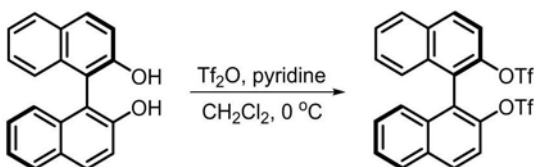
在氮气气氛下100mL反应器中加入2-溴-2'-甲氧基-1,1'-联苯(5.240g, 20mmol)及四氢呋喃溶剂50ml, 于-78°C搅拌下缓慢滴加正丁基锂(1.537 g, 24mmol), 滴加完后反应2.5小时, 然后缓慢滴加氯代二环己基膦(5.5813 g, 24mmol)。将体系温热至室温后65°C加热下反应16小时。冰水浴下, 缓慢滴加过氧化氢(3.0g, 20mmol), 室温搅拌30分钟。加水稀释然后用二氯甲烷(150mL x 3)萃取。收集有机层, 无水硫酸钠干燥并减压浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱纯化(正己烷/乙酸乙酯=2/1, v/v), 制得白色固体(6.49g, 81%);



往100mL三口瓶中, 加入(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-2-基)二环己基氧化膦(6.34g, 16mmol)、二氯甲烷(35mL), 0°C下滴加三溴化硼(32mL, 32mmol, 1.0M in DCM), 滴加完后低温反应1小时, 然后室温下反应16小时后, 加入饱和碳酸氢钠溶液调反应体系pH=8, 二氯甲烷(150mL x 3)萃取, 分出的有机层经减压浓缩、硅胶柱色谱纯化(正己烷/乙酸乙酯=3/1, v/v), 制得白色固体催化剂 II-2(4.89g, 80%);

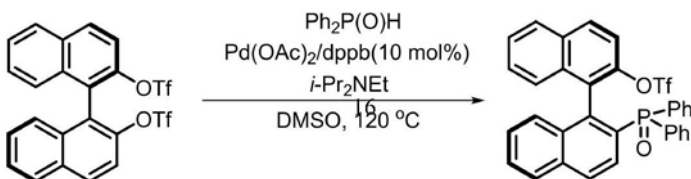
催化剂 II-2 的表征数据: m.p. = 220-222°C; ^1H NMR (400MHz, Chloroform- d): δ = 7.65 (dd, $J=8.2$ Hz, $J=10.6$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J=7.6$ Hz, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J=7.6$ Hz, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.29-7.24 (m, 2 H), 7.07-7.00 (m, 2H), 6.98-6.94 (m, 1H), 2.11-2.04 (m, 1H), 1.92-1.55 (m, 13H), 1.27-1.23 (m, 3H), 1.06-0.99 (m, 5H); ^{13}C NMR (100MHz, Chloroform- d): δ = 154.6, 143.5 (d, $J=6.5$ Hz), 133.9 (d, $J=9.4$ Hz), 132.4, 131.7 (d, $J=10.6$ Hz), 131.4 (d, $J=2.1$ Hz), 131.2, 129.4, 128.6 (d, $J=81.7$ Hz), 126.8 (d, $J=10.6$ Hz), 120.5, 119.9, 37.3 (d, $J=65.6$ Hz), 35.3 (d, $J=67.3$ Hz), 26.4, 26.3 (d, $J=2.4$ Hz), 25.9, 25.8 (d, $J=7.8$ Hz), 25.5 (d, $J=2.5$ Hz); ^{31}P NMR (CDCl₃, 162MHz): δ = 51.99; HRMS-ESI (m/z): calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{P}[\text{M}+\text{H}]^+$ 383.2134, found 383.2137.

[0029] 实施例14: 催化剂 II-3 的合成

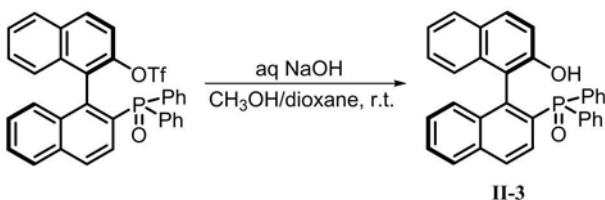


往100mL三口瓶中,加入[1,1'-联萘]-2,2'-二醇(5.72g,20mmol)、吡啶(4.75g,60mmol)及二氯甲烷(45mL),0°C下缓慢滴加三氟甲磺酸酐(17.0g,60mmol),滴加完后继续低温反应10小时,加入饱和碳酸氢钠溶液(30mL),二氯甲烷(150mL x 3)萃取,分出的有机层经减压浓缩、硅胶柱色谱纯化(正己烷/乙酸乙酯=5/1,v/v),

制得白色固体[1,1'-联萘]-2,2'-二基双(三氟甲磺酸盐)(10.8g,98%);



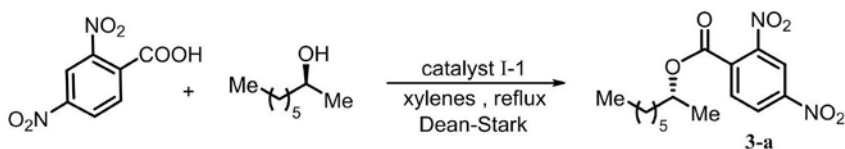
在氮气气氛下100mL反应器中,加入[1,1'-联萘]-2,2'-二基双(三氟甲磺酸盐)(11.0g,20mmol)、二苯基氧磷(8.08g,40mmol)、醋酸钯(0.45g,2mmol)、dppe(0.85g,2mmol)、N,N-二异丙基乙胺(10mL)及溶剂二甲基亚砜(40mL),120°C加热下反应12小时。冷却至室温后,加水洗涤反应液(100mL x 3),二氯甲烷(120mL x 3)萃取,分出的有机层经减压浓缩、硅胶柱色谱纯化(正己烷/乙酸乙酯=2/1,v/v),制得白色固体 2'-(二苯基磷酰基)-[1,1'-联萘]-2-基三氟甲磺酸酯(10.1g,84%);



在室温下,于100mL反应器中,加入2'-(二苯基磷酰基)-[1,1'-联萘]-2-基三氟甲磺酸酯(11.0g,20mmol),1MNaOH(aq)溶液(20mL)及甲醇溶剂(40mL),反应6小时后,稀盐酸水溶液调反应体系pH=7,二氯甲烷(100mL x 3)萃取,分出的有机层经减压浓缩、硅胶柱色谱纯化(正己烷/乙酸乙酯=2/1,v/v),制得白色固体催化剂II-3;

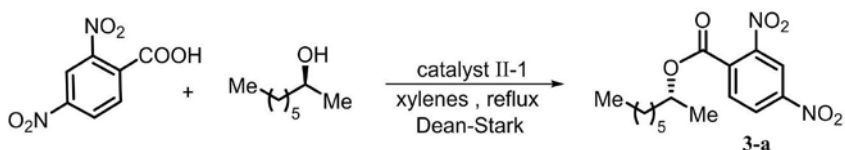
催化剂II-3的表征数据:m.p.=254-256°C;¹H NMR(400MHz, Chloroform-d): δ =7.92-7.87(m,4H),7.61-7.59(m,1H),7.56-7.54(m,1H),7.51-7.46(m,4H),7.42-7.33(m,2H),7.25-7.17(m,3H),7.12-7.06(m,2H),6.92-6.88(m,1H),6.82-6.78(m,1H),6.72-6.67(m,2H),6.43(d,J=8.4Hz,1H);¹³C NMR(100MHz,Chloroform-d): δ =153.6,141.5,141.4,135.1,135.1,133.6,133.5,132.2,132.1,132.0,131.4,131.1,130.3,130.1,130.1,129.8,129.7,129.6,129.4,128.9,128.7,128.6,128.3,128.3,128.1,127.9,127.9,127.6,127.5,127.4,127.3,127.2,127.1,125.8,125.4,123.1,123.1;³¹P NMR(162MHz,Chloroform-d): δ =30.93;HRMS-ESI(m/z):calcd for C₃₂H₂₃NaO₂P[M+Na]⁺493.1328,found 403.1330.

[0030] 实施例15:催化剂I-1应用于3-a的合成



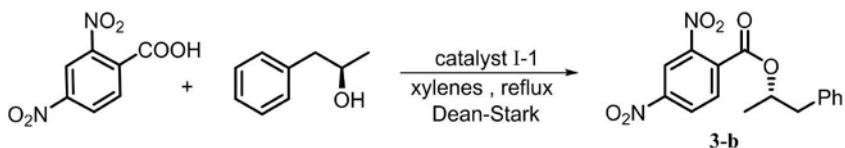
在Dean-Stark装置中,加入(S)-(+)-2-辛醇(130mg,1.0mmol)、2,4-二硝基苯甲酸(212mg,1.0mmol)、催化剂I-1(36mg,0.1mmol)和二甲苯(12.5mL),回流反应24小时后冷却至室温,用乙酸乙酯稀释并用1M NaOH(aq)溶液洗涤两次,然后用盐水洗涤。有机相用无水MgSO₄干燥并真空浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱纯化(正己烷/乙酸乙酯=20/1,v/v),制得黄色油状液体3-a,收率88%,ee值为96%。

[0031] 实施例16:催化剂II-1应用于3-a的合成



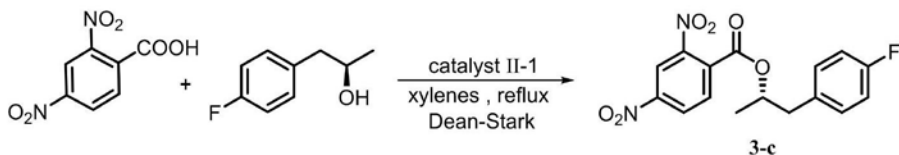
在Dean-Stark装置中,加入(S)-(+)-2-辛醇(130mg,1.0mmol)、2,4-二硝基苯甲酸(212mg,1.0mmol),催化剂II-1(37mg,0.1mmol)和二甲苯(12.5mL),回流反应24小时后冷却至室温,用乙酸乙酯稀释并用1M NaOH(aq)溶液洗涤两次,然后用盐水洗涤。有机相用无水MgSO₄干燥并真空浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱纯化(正己烷/乙酸乙酯=20/1,v/v),制得黄色油状液体3-a,收率94%,ee值为97%。

[0032] 实施例17:催化剂I-1应用于3-b的合成



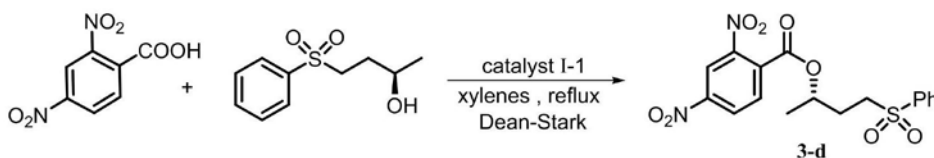
在Dean-Stark装置中,加入(R)-4-苯基丁-2-醇(150mg,1.0mmol)、2,4-二硝基苯甲酸(212mg,1.0mmol)、催化剂I-1(36mg,0.1mmol)和二甲苯(12.5mL),回流反应36小时后冷却至室温,用乙酸乙酯稀释并用1M NaOH(aq)溶液洗涤两次,然后用盐水洗涤。有机相用无水MgSO₄干燥并真空浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱纯化(正己烷/乙酸乙酯=15/1,v/v),制得黄色油状液体3-b,收率82%,ee值为91%。

[0033] 实施例18:催化剂II-1应用于3-c的合成



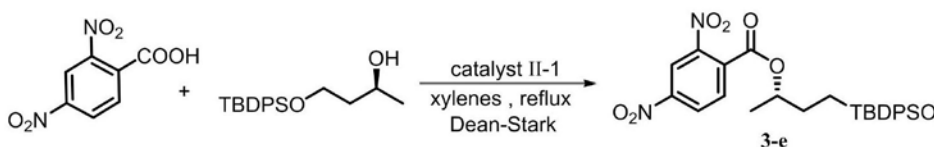
在Dean-Stark装置中,加入(R)-1-(4-氟苯基)丙-2-醇(168mg,1.0mmol)、2,4-二硝基苯甲酸(212mg,1.0mmol)、催化剂II-1(37mg,0.1mmol)和二甲苯(12.5mL),回流反应36小时后冷却至室温,用乙酸乙酯稀释并用1M NaOH(aq)溶液洗涤两次,然后用盐水洗涤。有机相用无水MgSO₄干燥并真空浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱纯化(正己烷/乙酸乙酯=15/1,v/v),制得黄色油状液体3-c,收率92%,ee值为93%。

[0034] 实施例19:催化剂I-1应用于3-d的合成



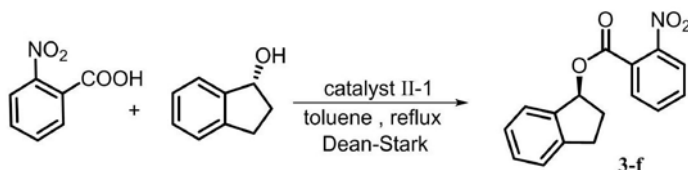
在Dean-Stark装置中,加入(R)-4-(苯磺酰基)丁二醇(214mg,1.0mmol)、2,4-二硝基苯甲酸(212mg,1.0mmol)、催化剂I-1(36mg,0.1mmol)和二甲苯(12.5mL),回流反应48小时后冷却至室温,用乙酸乙酯稀释并用1M NaOH(aq)溶液洗涤两次,然后用盐水洗涤。有机相用无水MgSO₄干燥并真空浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱纯化(正己烷/乙酸乙酯=2/1, v/v),制得黄色油状液体3-d,收率85%,ee值为97%。

[0035] 实施例20:催化剂II-1应用于3-e的合成



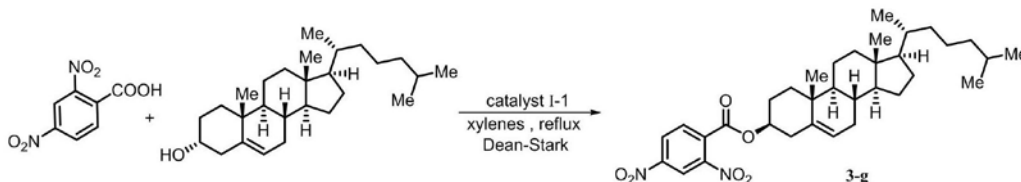
在Dean-Stark装置中,加入(S)-4-((叔丁基二苯基甲硅烷基)(甲基)-13-氧化烯基)丁-2-醇(313mg,1.0mmol)、2,4-二硝基苯甲酸(212mg,1.0mmol)、催化剂II-1(37mg,0.1mmol)和二甲苯(12.5mL),回流反应24小时后冷却至室温,用乙酸乙酯稀释并用1M NaOH(aq)溶液洗涤两次,然后用盐水洗涤。有机相用无水MgSO₄干燥并真空浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱纯化(正己烷/乙酸乙酯=3/1, v/v),制得白色固体3-e,收率85%,ee值为97%。

[0036] 实施例21:催化剂II-1应用于3-f的合成



在Dean-Stark装置中,加入(R)-(+)-1-茛满醇(134mg,1.0mmol)、2-硝基苯甲酸(168mg,1.0mmol)、催化剂II-1(37mg,0.1mmol)和甲苯(12.5mL),回流反应24小时后冷却至室温,用乙酸乙酯稀释并用1M NaOH(aq)溶液洗涤两次,然后用盐水洗涤。有机相用无水MgSO₄干燥并真空浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱纯化(正己烷/乙酸乙酯=15/1, v/v),制得白色固体3-f,收率72%,ee值为67%。

[0037] 实施例22:催化剂I-1应用于3-g的合成

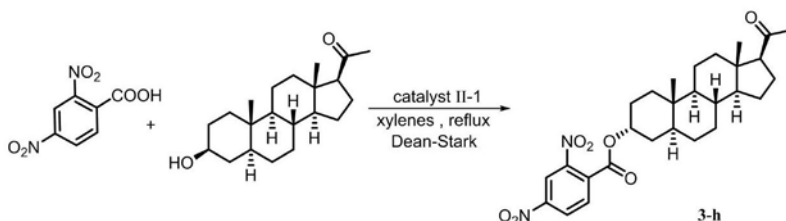


在Dean-Stark装置中,加入胆固醇(773mg,2.0mmol)、2,4-二硝基苯甲酸(424mg,2.0mmol)、催化剂I-1(72mg,0.2mmol)和二甲苯(12.5mL),回流反应28小时后冷却至室温,用乙酸乙酯稀释并用1M NaOH(aq)溶液洗涤两次,然后用盐水洗涤。有机相用无水MgSO₄干燥并真空浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱纯化(正己烷/乙酸乙酯=1/1, v/v),制得黄色固体3-g,收率62%,d.r.值20:1。

产物3-g的表征数据:m.p.=264-266°C;¹H NMR(400MHz, Chloroform-d) δ8.78

(d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 8.52 (dd, $J=8.4, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.93 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 5.47-5.39 (m, 1H), 4.90 (dq, $J=10.9, 5.5, 5.0\text{Hz}$, 1H), 2.50-2.37 (m, 2H), 2.05-1.04 (m, 26H), 1.01-0.95 (m, 3H), 0.93-0.90 (m, 3H), 0.86 (dd, $J=6.5, 1.8\text{Hz}$, 6H), 0.68 (s, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, Chloroform- d) δ 163.1, 148.8, 148.1, 138.9, 133.5, 131.3, 127.5, 123.5, 119.6, 56.7, 56.2, 50.0, 42.3, 39.7, 39.5, 37.5, 36.9, 36.6, 36.2, 35.8, 31.9, 31.8, 28.2, 28.0, 27.3, 24.3, 23.9, 22.8, 22.6, 21.1, 19.3, 18.7, 11.9; HRMS-ESI (m/z): calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 603.7552, found 603.7543.

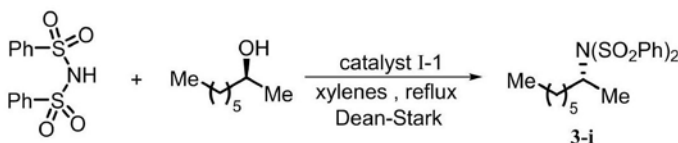
[0038] 实施例23: 催化剂 II-1 应用于 3-h 的合成



在 Dean-Stark 装置中, 加入别孕烯醇酮 (318mg, 1.0mmol)、2,4-二硝基苯甲酸 (212mg, 1.0mmol)、催化剂 II-1 (74mg, 0.2mmol) 和二甲苯 (12.5mL), 回流反应 26 小时后冷却至室温, 用乙酸乙酯稀释并用 1M NaOH (aq) 溶液洗涤两次, 然后用盐水洗涤。有机相用无水 MgSO_4 干燥并真空浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱纯化 (正己烷/乙酸乙酯 = 3/1, v/v), 制得黄色固体 3-h, 收率 65%, d.r. 值 20:1。

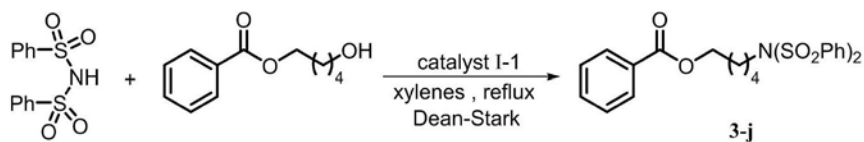
产物 3-h 的表征数据: m.p. = 245-247°C; ^1H NMR (400MHz, Chloroform- d) δ 8.74 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.53 (dd, $J=8.4, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.98 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 5.36 (t, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 2.51 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 2.10 (s, 4H), 1.99 (dt, $J=12.0, 3.2\text{Hz}$, 1H), 1.89 (ddt, $J=9.0, 4.5, 2.3\text{Hz}$, 1H), 1.74-1.56 (m, 8H), 1.39-1.15 (m, 9H), 0.92 (dd, $J=12.4, 4.8\text{Hz}$, 1H), 0.81 (s, 4H), 0.59 (s, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, Chloroform- d) δ 209.8, 163.1, 148.8, 148.4, 133.3, 131.6, 127.3, 119.4, 63.8, 56.6, 53.9, 44.2, 40.1, 39.0, 35.7, 35.4, 32.9, 32.5, 31.8, 31.6, 28.2, 25.8, 24.4, 22.8, 20.8, 13.5, 11.3; HRMS-ESI (m/z): calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 535.2415, found 535.2422.

[0039] 实施例24: 催化剂 I-1 应用于 3-i 的合成



在 Dean-Stark 装置中, 加入 (S)-(+)-2-辛醇 (130mg, 1.0mmol)、二苯磺酰胺 (297mg, 1.0mmol), 催化剂 I-1 (36mg, 0.1mmol) 和二甲苯溶剂 (12.5mL), 回流反应 24 小时后冷却至室温, 用乙酸乙酯稀释并用 1M NaOH (aq) 溶液洗涤两次, 分出的有机层经真空浓缩、柱色谱纯化 (正己烷/乙酸乙酯 = 5/1, v/v), 制得透明油状液体 3-i, 收率 52%, ee 值为 93%。

[0040] 实施例25: 催化剂 I-1 应用于 3-j 的合成



在Dean-Stark装置中,加入5-羟基苯甲酸戊酯(208mg,1.0mmol)、二苯磺酰胺(297mg,1.0mmol)、催化剂I-1(36mg,0.1mmol)和二甲苯(12.5mL),回流反应22小时后冷却至室温,用乙酸乙酯稀释并用1M NaOH(aq)溶液洗涤两次,然后用盐水洗涤。有机相用无水MgSO₄干燥并真空浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱纯化(正己烷/乙酸乙酯=3/1,v/v),制得透明油状液体3-j,收率94%。

[0041] 实施例26-51:新型磷氧催化剂应用于Mitsunobu反应,制备化合物 3k~3u

在Dean-Stark装置中,加入底物醇(1.0mmol)、亲核试剂(1.0~1.2mmol)、磷氧催化剂(0.01~0.2mmol)和二甲苯溶剂(12.5mL),回流反应16~48 小时后冷却至室温,分出的有机层经减压浓缩、柱层析纯化(正己烷/乙酸乙酯=1~20/1,v/v),得到Mitsunobu反应产物。产物的反应条件、收率、纯度和ee值见表2。

反应通式如下:

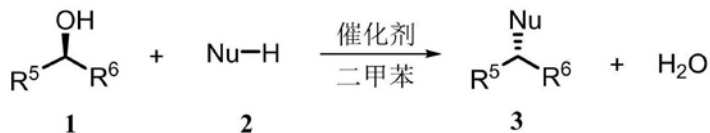
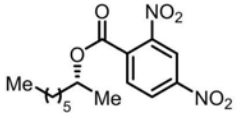
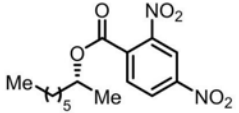
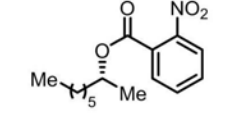
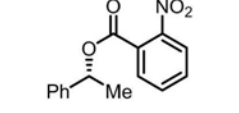
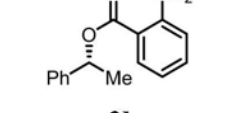
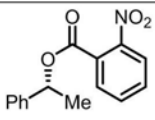
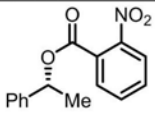
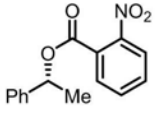
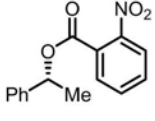
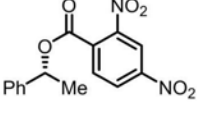
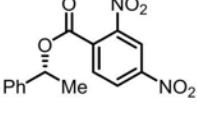
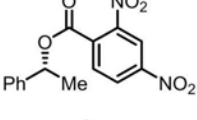
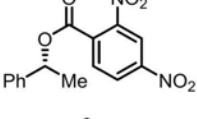
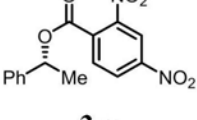
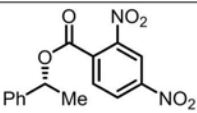
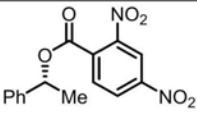
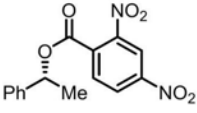
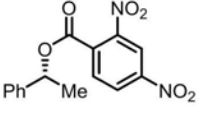
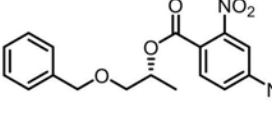
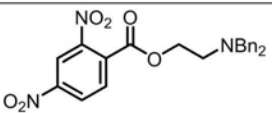
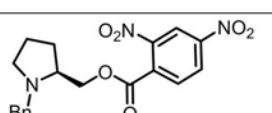
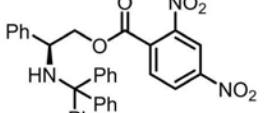
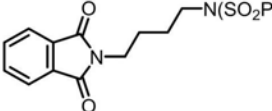

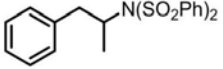
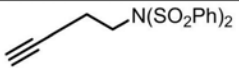


表2:实施例26~51的实验结果

实施例序号	催化剂	投料物质比	反应时间 (h)	产物结构	收率 (%)	性状	ee 值 (%)
26	I-2	1: 1: 0.1	24	 3a	76	黄色油状	90
27	I-8	1: 1: 0.1	24	 3a	66	黄色油状	88
28	I-1	1: 1.2: 0.1	26	 3k	77	黄色油状	90
29	I-1	1: 1.2: 0.1	24	 3l	92	黄色油状	84
30	I-2	1: 1.2: 0.1	24	 3l	90	黄色油状	80

31	I-7	1: 1.2: 0.1	24	 3l	91	黄色油状	74
32	I-10	1: 1.2: 0.1	24	 3l	87	黄色油状	76
33	I-8	1: 1.2: 0.1	24	 3l	90	黄色油状	71
34	I-9	1: 1.2: 0.1	24	 3l	88	黄色油状	70
35	I-1	1: 1.2: 0.1	24	 3m	90	黄色油状	78
36	I-3	1: 1.2: 0.1	24	 3m	86	黄色油状	68
37	I-4	1: 1.2: 0.1	24	 3m	89	黄色油状	66
38	I-5	1: 1.2: 0.1	24	 3m	83	黄色油状	65
39	I-6	1: 1.2: 0.1	24	 3m	86	黄色油状	63

40	I-11	1: 1.2: 0.1	24	 <p>3m</p>	80	黄色油状	65
41	I-12	1: 1.2: 0.1	24	 <p>3m</p>	85	黄色油状	58
42	II-2	1: 1.2: 0.1	24	 <p>3m</p>	70	黄色油状	60
43	II-3	1: 1.2: 0.1	24	 <p>3m</p>	77	黄色油状	68
44	I-1	1: 1.1: 0.2	28	 <p>3n</p>	66	黄色油状	82
45	II-1	1: 1.1: 0.1	48	 <p>3o</p>	89	黄色油状	--
46	II-1	1: 1.1: 0.1	20	 <p>3p</p>	80	黄色油状	--
47	II-1	1: 1: 0.1	20	 <p>3q</p>	51	黄色固体	--
48	II-1	1: 1.1: 0.1	24		90	无色油状	--

				3r			
49	II-1	1: 1: 0.05	24	 3s	85	无色油状	--
50	II-1	1: 1.1: 0.1	24	 3t	68	无色油状	--
51	II-1	1: 1: 0.1	16	 3u	50	无色油状	--

[0042] 以上所述仅为本发明的具体实施例,但本发明的技术特征并不局限于此,任何本领域的技术人员在本发明的领域内,所做的变化和修饰皆涵盖在本发明的专利范围之内。