

DOCUMENT MADE AVAILABLE UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

International application number:		PCT/CN2011/082432
International filing date:		18 November 2011 (18.11.2011)
Document type:		Certified copy of priority document
Document details:	Country/Office:	CN
	Number:	201010550836.0
	Filing date:	19 November 2010 (19.11.2010)
Date of receipt at the International Bureau:		19 March 2012 (19.03.2012)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a),(b) or (b-bis)



证 明

本证明之附件是向本局提交的下列专利申请文件副本。

申 请 号： 201010550836.0

申 请 类 型： 发明专利

发 明 创 造 名 称： 手性螺环吡啶胺基膦配体化合物与合成方法及其应
用

申 请 日： 2010.11.19

申 请 人： 南开大学

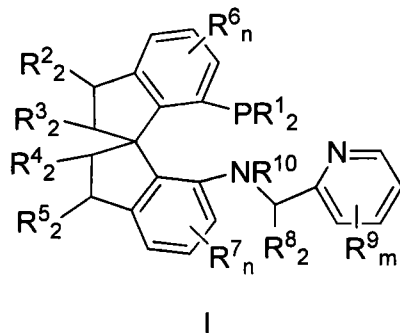
发明人或设计人： 周其林、谢建华、刘晓艳、谢剑波、王立新

中华人民共和国国家知识产权局局长

2012年03月12日

权利要求书

1、一种新型手性螺环吡啶胺基膦配体，其特征是具有式 I 的化合物，或其消旋体或旋光异构体，或其催化可接受的盐。



其中， R^1 为 $C_1\sim C_8$ 的烃基、苯基、取代苯基、1-萘基、2-萘基、杂芳基或苄基，所述的苯基上的取代基为 $C_1\sim C_8$ 的烃基、烷氧基，取代基数量为 1~5，杂芳基为咪唑基、噻吩基或吡啶基；

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 为 H、 $C_1\sim C_8$ 烷基、苯基、取代苯基、1-萘基、2-萘基、杂芳基或苄基，所述的苯基上的取代基为 $C_1\sim C_8$ 的烃基、烷氧基，取代基数量为 1~5，杂芳基为咪唑基、噻吩基或吡啶基；或 $C_1\sim C_8$ 烷氧基；或 $R^2\sim R^3$ 、 $R^4\sim R^5$ 并为 $C_3\sim C_7$ 脂肪环、芳香环； R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 可以相同也可以不同；

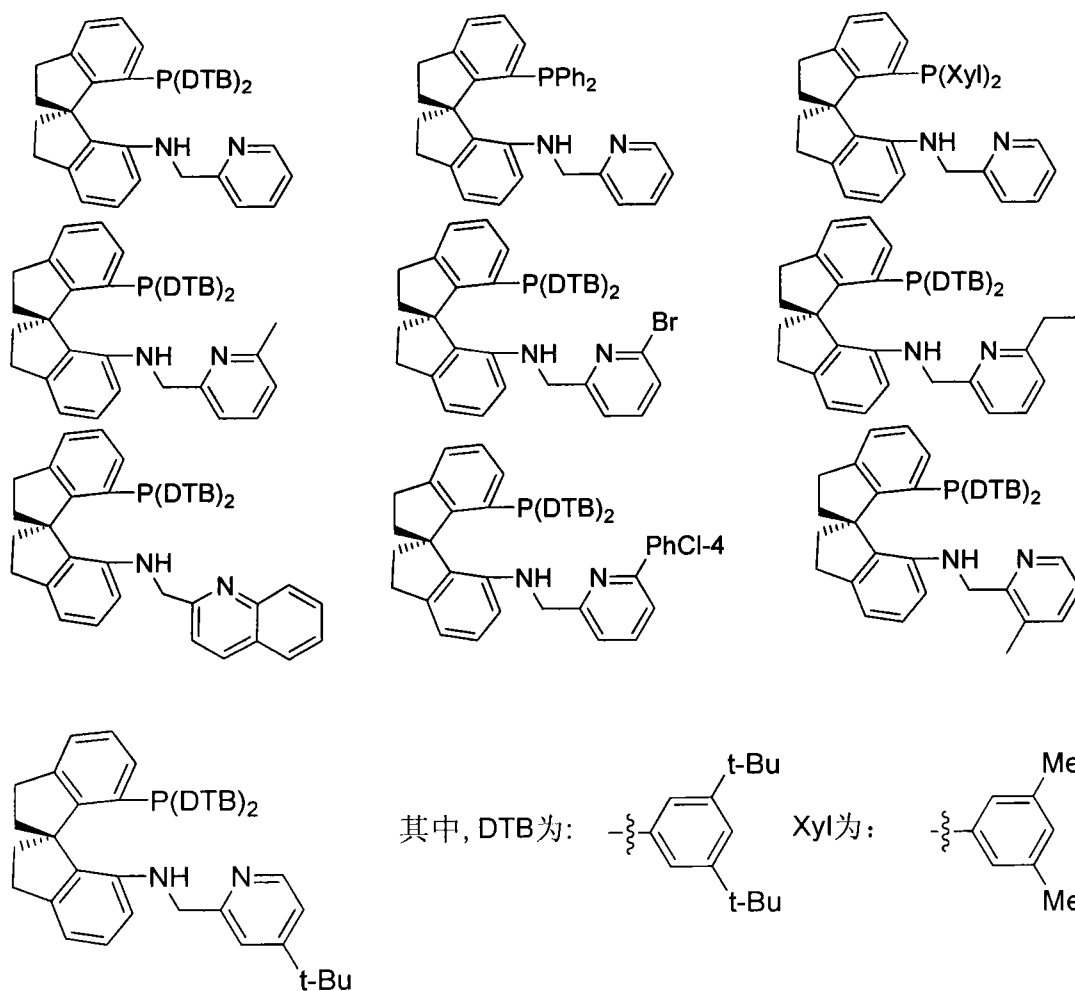
R^6 、 R^7 为 H、 $C_1\sim C_8$ 烷基、 $C_1\sim C_8$ 烷氧基、 $C_1\sim C_8$ 脂肪胺基， $n = 0\sim 3$ ；或当 $n \geq 2$ 时，两个相邻的 R^6 、 R^7 可并为 $C_3\sim C_7$ 脂肪环或芳香环， R^6 、 R^7 可以相同也可以不同；

R^8 、 R^9 为 H、 $C_1\sim C_8$ 烷基、 $C_1\sim C_8$ 烷氧基，苯基、取代苯基、1-萘基、2-萘基、杂芳基或苄基，所述的苯基上的取代基为 $C_1\sim C_8$ 的烃基、烷氧基，取代基数量为 1~5，杂芳基为咪唑基、噻吩基或吡啶基， $m = 0\sim 3$ ；或当 $m \geq 2$ 时，相邻的 R^9 或 R^8 和 R^9 可并为 $C_3\sim C_7$ 脂肪环或芳香环， R^8 、 R^9 可以相同也可以不同；

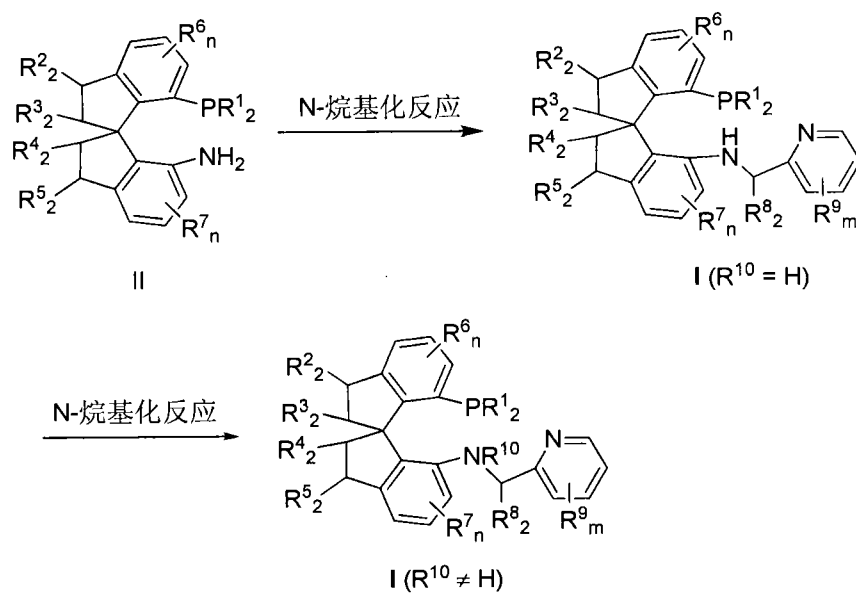
R^{10} 为 H、 $C_1\sim C_8$ 烷基、苯基、取代苯基、1-萘基、2-萘基、杂芳基或苄基，所述的苯基上的取代基为 $C_1\sim C_8$ 的烃基、烷氧基，取代基数量为 1~5，杂芳基为咪唑基、噻吩基或吡啶基。

2、如权利要求 1 所述的一种手性螺环吡啶胺基膦配体，其特征是下述化合物，或其消旋体或旋光异构体，或其催化可接受的盐。





3、如权利要求 1 和 2 所述的手性螺环吡啶胺基膦化合物的合成方法,其特征是以具有手性螺二氢茛骨架的式 II 所示的消旋或旋光活性的化合物 7-二芳/烷基膦基-7'-氨基-1,1'-螺二氢茛为起始原料经过下述反应式制备:



其中, $R^1 \sim R^{10}$ 与 n 和 m 的取值如权利要求 1 所定义。

4、如权利要求 1 和 2 所述的手性螺环吡啶胺基磷化合物的合成方法, 其特征包括如下步骤:

在有机溶剂和还原试剂存在的条件下, 具有结构式为 **II** 的消旋或旋光活性 7-二芳/烷基磷基-7'-氨基-1,1'-螺二氢茛与取代的吡啶甲醛或吡啶酮在反应器中反应 2~24 小时获得相应的氮原子上含有一个氢原子的螺环吡啶胺基磷化合物 **I** ($R^{10} = H$); 所述的消旋或旋光活性 7-二芳/烷基磷基-7'-氨基-1,1'-螺二氢茛 **II**、吡啶甲醛和还原试剂的摩尔比为 1: 1~5: 1~10; 反应温度为 0~120 °C; 或

在有机溶剂和碱存在的条件下, 具有结构式为 **II** 的消旋或旋光活性 7-二芳/烷基磷基-7'-氨基-1,1'-螺二氢茛先与吡啶甲酰氯在反应器中反应得到相应的酰基化合物, 然后经还原试剂还原得到氮原子上含有一个氢原子的螺环吡啶胺基磷化合物 **I**, $R^{10} = H$; 酰化反应中, 所述的消旋或旋光活性 7-二芳/烷基磷基-7'-氨基-1,1'-螺二氢茛 **II**、吡啶甲酰氯和碱的摩尔比为 1: 1~5: 1~10, 反应温度为 0~100 °C; 还原反应中, 所得酰基化合物与还原试剂的摩尔比为 1: 1~10, 反应温度为 -20~100 °C; 或

在有机溶剂、碱和羧基活化试剂存在的条件下, 具有结构式为 **II** 的消旋或旋光活性 7-二芳/烷基磷基-7'-氨基-1,1'-螺二氢茛先与吡啶甲酸在反应器中反应得到相应的酰基化合物, 然后经还原试剂还原得到氮原子上含有一个氢原子的螺环吡啶胺基磷化合物 **I**, $R^{10} = H$; 酰化反应中, 所述的消旋或旋光活性 7-二芳/烷基磷基-7'-氨基-1,1'-螺二氢茛 **II**、吡啶甲酸和活化试剂的摩尔比为 1: 1~5: 1~10, 反应温度为 -30~100 °C; 还原反应中, 所得酰基化合物与还原试剂的摩尔比为 1: 1~10, 反应温度为 -20~100 °C;

按上述合成方法或步骤, 用脂肪或芳香醛、酰氯、羧酸代替上述的吡啶甲醛、吡啶甲酰氯、吡啶甲酸, 并以所合成的氮原子上含有一个氢原子的螺环吡啶胺基磷化合物 **I** ($R^{10} = H$) 为原料可以合成氮原子不含氢原子的螺环吡啶胺基磷化合物 **I**, $R^{10} \neq H$;

在上述合成方法中, 所述的取代的吡啶甲醛、吡啶酮、吡啶甲酰氯、吡啶甲酸、以及脂肪或芳香醛、酰氯、羧酸的分子式由权利要求 1 中的 $R^8 \sim R^{10}$ 与 m 的取值定义。所述的有机溶剂可为甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、四氢呋喃、甲苯、二甲苯、甲基叔丁基醚、乙醚、二氧六环、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜中的一种或其中几种的混合溶剂; 所述的还原试剂可为四氢锂铝、硼氢化钠、三乙酰基硼氢化钠、膦基硼氢化钠; 所述的碱包括有机碱和无机碱, 其中有机碱可为吡啶、三乙胺、三丁胺、N-甲基吗啡啉、N,N-二乙基异丙



基胺；无机碱可为氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾；所述的羰基活化试剂为氯甲酸乙酯、氯甲酸异丙酯、N,N'-二环己基碳二亚胺、羰基二咪唑。

5、如权利要求 1 或 2 中的所述的手性螺环吡啶胺基膦化合物的用途，其特征是用于不对称反应中的手性配体。

6、如权利要求 5 中所述的手性螺环吡啶胺基膦化合物的用途，其特征是该化合物与铈、钪、钇、铍、铜、铁、镍过渡金属的金属前体形成相应的过渡金属配合物，并用于不对称反应中作手性催化剂。

7、如权利要求 1 或 2 所述的手性螺环吡啶胺基膦化合物的用途，其特征是可用于铱催化的羰基化合物包括芳基烷基酮、烯酮或酮酸酯的不对称催化氢化反应中。

8、如权利要求 7 所述的手性螺环吡啶胺基膦化合物在不对称反应中的用途，其特征是所述的不对称催化氢化反应经过如下步骤：

1) 在有机溶剂和 25~120 °C 的反应条件下，手性螺环吡啶胺基膦配体首先与铱催化剂前体进行络合反应 0.5~4 小时，然后再在 0.1~10 MPa 压力的氢气氛围中搅拌反应 0.1~3 小时便可得到氢化的手性催化剂；或

在有机溶剂中，手性螺环吡啶胺基膦配体与铱催化剂前体进行络合反应 0.5~4 小时，脱溶得到相应的配合物，配合物再在所述的有机溶剂中，在 0.1~10 MPa 压力的氢气氛围中搅拌反应 0.1~3 小时得到的手性催化剂；所述的铱催化剂前体与手性螺环胺基膦配体的摩尔比为 1:2~1:1.5(Ir/L)；所述的铱催化剂前体为 $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ (cod = 环辛二烯)、 $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ 、 $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{PF}_6$ 、 $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{SbF}_6$ 或 $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{OTf}$ ；

2) 在有机溶剂中，由上述所得的反应溶液或固体为催化剂，加入羰基化合物、碱，并在 0.1~10 MPa 压力的氢气氛围中的氢气氛围中搅拌反应 0.1~24 小时得到手性醇类化合物。

9、如权利要求 8 所述的手性螺环吡啶胺基膦化合物在不对称反应中的用途，其特征是催化剂用量为 0.0001~5 mol%；底物浓度为 0.001~10.0 M；碱为氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、乙醇钠、乙醇钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾、叔丁醇锂、三乙胺、三丁胺或 N-甲基吗啉；碱浓度为 0.005 M ~ 1.0 M；反应温度为 0~80 °C。

10、如权利要求 8 所述的手性螺环吡啶胺基膦化合物在不对称反应中的用途，其特征是步骤 1) 和 2) 所述的有机溶剂为甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、四氢呋喃、甲苯、甲基叔丁基醚、二氧六环、DMF、DMSO 中的一种或其中几种的混合溶剂。



说明书

手性螺环吡啶胺基磷配体化合物与合成方法及其应用

技术领域

本发明涉及一种手性螺环吡啶胺基磷配体化合物与合成方法及其应用。该手性螺环胺基磷化合物可以作为手性配体应用于有机不对称反应中。本发明提供一种新型螺环吡啶胺基磷配体的制备方法的同时，并将其应用于羰基化合物的不对称氢化反应以制备光学活性化合物。

背景技术

在有机合成反应中，含胺基配位基团的手性磷-氮配体是一类非常重要的手性配体之一。这类手性磷-氮配体可以和许多过渡金属配位形成在不对称催化反应中有着重要用途的手性催化剂。目前，这类含胺基配位基团的手性磷-氮配体的过渡金属催化剂在很多不对称催化反应中表现出了很好的反应活性和对映选择性 (Amoroso, D.; Graham, T. W.; Guo, R.; Tsang, C.-W.; Abdur-Rashid, K. *Aldrich. Chimica. Acta.* **2008**, *41*, 15)。

近年来，因 Noyori 等人发展的高效手性钨-双磷/双胺催化剂 ((a) Ohkuma, T.; Ooka, H.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2675; (b) Ohkuma, T.; Koizumi, M.; Doucet, H.; Pham, T.; Kozawa, M.; Murata, K.; Katayama, E.; Yokozawa, T.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13529) 在过去很难解决的非官能化酮的不对称氢化反应中获得了非常高的催化活性和对映选择性，从而引起了人们对这类手性催化剂的密切关注。虽然，该类手性催化剂在一系列芳香酮、杂环芳酮、 α,β -不饱和酮的不对称催化氢化中取得了很高的对映选择性 (>99% ee)、反应活性 (S/C > 100,000)，然而只有当手性双磷配体和双胺配体的手性和立体效应两方面精确匹配才能得到很好的结果。因此，合成简单、配位灵活、而且兼具手性磷配体和胺基配体特征的含胺基，特别是氮原子上含有氢原子的手性胺基磷配体等便成为近年来的研究热点。

加拿大多伦多大学的 Morris 等人在 2004 年左右报道了一系列含 NH_2 配位基团的胺基磷配体，并将这些手性配体的钨配合物用于酮、亚胺等的不对称催化氢化，获得了较好的氢化结果 ((a) Abdur-Rashid, K.; Guo, R.; Lough, A. J.; Morris, R. H.; Song, D. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 571; (b) Guo, R.; Lough, A. J.; Morris, R. H.; Song, D. *Organometallics*, **2004**, *23*, 5524; (c) Guo, R.; Morris, R. H.; Song, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 516)。英国利物浦大学



的 Chen 研究小组, 报道了具有二茂铁骨架的手性胺基膦配体的钨配合物催化的芳基烷基酮的不对称催化氢化反应, 得到了中等程度的对映选择性 (<79% ee) (Chen, W.; Mbafor, W.; Roberts, S. M.; Whittall, J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, *17*, 1161)。德国埃朗根-纽伦堡大学的 Dahlenburg 研究小组报道了由 β -胺基醇衍生而来的手性胺基膦配体的铈、铈配合物催化的简单酮氢化反应, 获得了中等程度的 ee 值 ((a) Dahlenburg, L.; Götz, R. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 888; (b) Dahlenburg, L.; Götz, R. *Inorg. Chem. Commun.* **2003**, *6*, 443)。但是, 这些已报道的手性胺基膦配体的手性催化剂在简单酮的不对称催化氢化中所取得对映选择性远远逊于 Noyori 等人发展的手性钨-双膦/双胺催化剂。

最近, 我们研究小组设计合成了一系列含有芳香胺基的双齿手性螺环胺基膦配体 (Jian-Bo Xie, Jian-Hua Xie, Xiao-Yan Liu, Wei-Ling Kong, Shen Li, Qi-Lin Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4538; 周其林, 谢建华, 谢剑波, 王立新, CN 101671365A)。该类手性胺基膦配体的铈催化剂在具有环外双键的 α,β -不饱和酮的不对称催化氢化中取得了比手性钨-双膦/双胺催化剂更高的反应活性和对映选择性; 在简单芳基烷基酮的不对称催化氢化中也有非常突出的表现。然而, 该催化剂仍然存在转化数相对较低的缺点, 它在简单酮和 α,β -不饱和酮的催化氢化反应中的转化数 (底物与催化剂的比值) 虽然远远高于其它手性催化剂, 但最高也只达到 10,000, 还需要进一步提高。

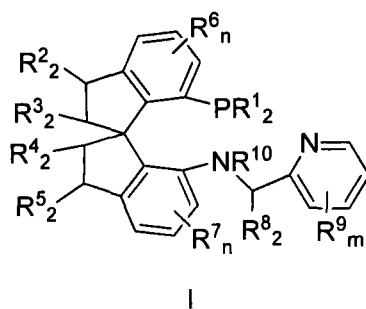
在不对称催化氢化反应研究领域, 目前已发展的真正高效的手性催化剂并不多。发展合成简单、配位灵活的高效手性配体及其催化剂仍然是不对称催化研究领域的难点和挑战。

发明内容

本发明的目的在于提供一种新的手性螺环吡啶胺基膦配体化合物与合成方法及其应用, 该手性螺环吡啶胺基膦化合物可作为手性配体用于铈催化的羰基化合物的不对称催化氢化反应中, 即在铈催化包括芳基烷基酮、烯酮、酮酸酯在内的羰基化合物的不对称氢化反应中取得了很高的收率 (>90%)和对映选择性(高达 99.9% ee)。反应的活性也很高, 催化剂的用量可以降低到 0.0001%摩尔。本发明合成工艺步骤简单、收率高; 所得手性螺环吡啶胺基膦化合物是非常高效的手性配体。

本发明提供的手性螺环吡啶胺基膦配体是具有式 I 的化合物, 或其消旋体或旋光异构体, 或其催化可接受的盐。





其中， R^1 为 $C_1\sim C_8$ 的烃基、苯基、取代苯基、1-萘基、2-萘基、杂芳基或苄基，所述的苯基上的取代基为 $C_1\sim C_8$ 的烃基、烷氧基，取代基数量为 1~5，杂芳基为呋喃基、噻吩基或吡啶基；

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 为 H、 $C_1\sim C_8$ 烷基、苯基、取代苯基、1-萘基、2-萘基、杂芳基或苄基，所述的苯基上的取代基为 $C_1\sim C_8$ 的烃基、烷氧基，取代基数量为 1~5，杂芳基为呋喃基、噻吩基或吡啶基；或 $C_1\sim C_8$ 烷氧基；或 $R^2\sim R^3$ 、 $R^4\sim R^5$ 并为 $C_3\sim C_7$ 脂肪环、芳香环； R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 可以相同也可以不同；

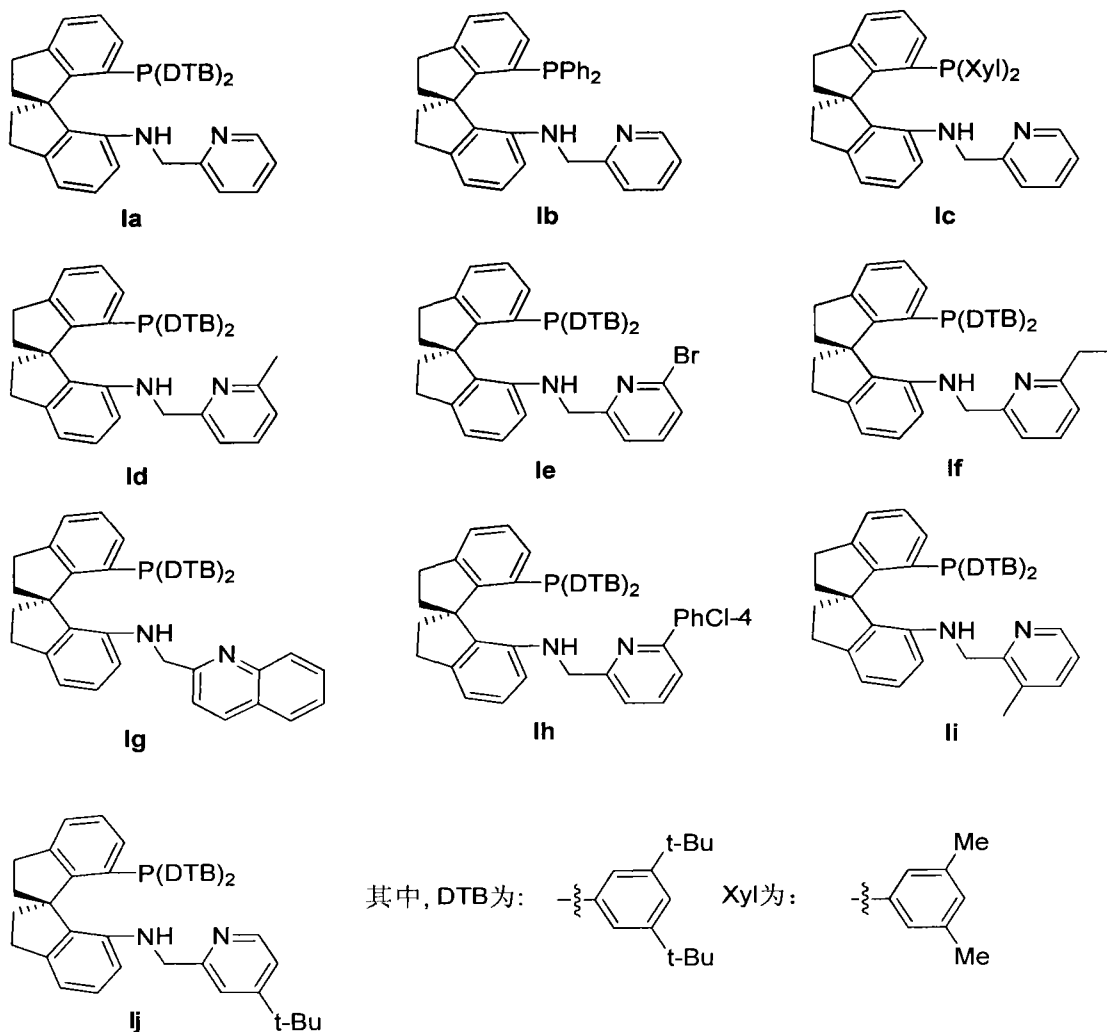
R^6 、 R^7 为 H、 $C_1\sim C_8$ 烷基、 $C_1\sim C_8$ 烷氧基、 $C_1\sim C_8$ 脂肪胺基， $n = 0\sim 3$ ；或当 $n \geq 2$ 时，两个相邻的 R^6 、 R^7 可并为 $C_3\sim C_7$ 脂肪环或芳香环， R^6 、 R^7 可以相同也可以不同；

R^8 、 R^9 为 H、 $C_1\sim C_8$ 烷基、 $C_1\sim C_8$ 烷氧基，苯基、取代苯基、1-萘基、2-萘基、杂芳基或苄基，所述的苯基上的取代基为 $C_1\sim C_8$ 的烃基、烷氧基，取代基数量为 1~5，杂芳基为呋喃基、噻吩基或吡啶基， $m = 0\sim 3$ ；或当 $m \geq 2$ 时，相邻的 R^8 或 R^9 和 R^9 可并为 $C_3\sim C_7$ 脂肪环或芳香环， R^8 、 R^9 可以相同也可以不同；

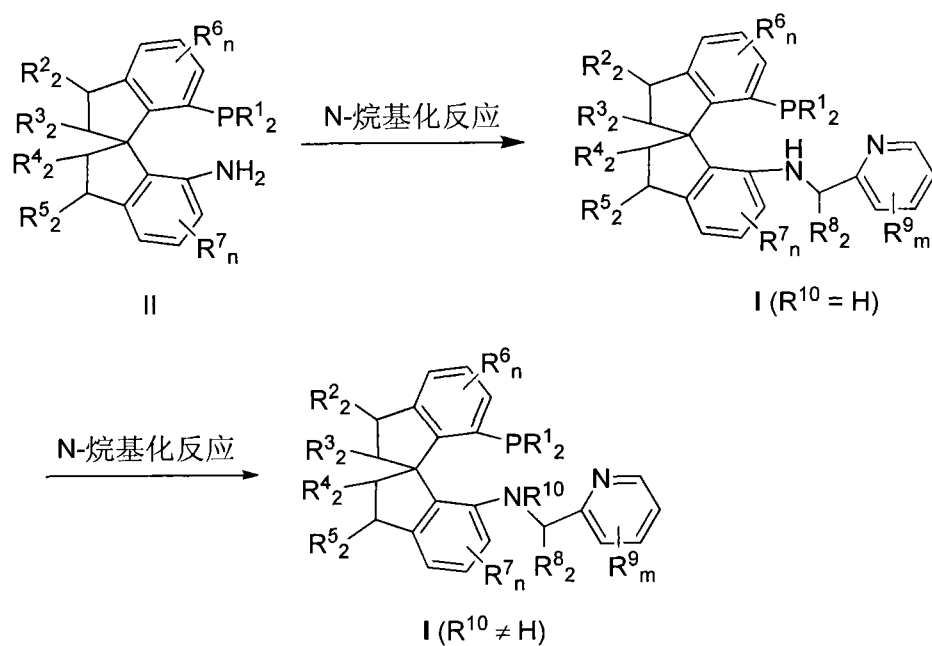
R^{10} 为 H、 $C_1\sim C_8$ 烷基、苯基、取代苯基、1-萘基、2-萘基、杂芳基或苄基，所述的苯基上的取代基为 $C_1\sim C_8$ 的烃基、烷氧基，取代基数量为 1~5，杂芳基为呋喃基、噻吩基或吡啶基。

本发明提供的手性螺环吡啶胺基膦配体的典型化合物，或其消旋体或旋光异构体，或其催化可接受的盐：





本发明提供的手性螺环吡啶胺基膦化合物, 或其消旋体或旋光异构体, 或其催化可接受的盐的合成方法, 其特征是以具有手性螺二氢茛骨架的式 II 所示的消旋或旋光活性的化合物 7-二芳/烷基膦基-7'-氨基-1,1'-螺二氢茛为起始原料经过下述反应式制备:



其中, $R^1 \sim R^{10}$ 与 n 和 m 的取值如权利要求 1 所定义。

其中, 具有结构式为 II 的消旋或旋光活性的化合物 7-二芳/烷基膦基-7'-氨基-1,1'-螺二氢茛是按文献方法合成得到 (Jian-Bo Xie, Jian-Hua Xie, Xiao-Yan Liu, Wei-Ling Kong, Shen Li, Qi-Lin Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4538; 周其林, 谢建华, 谢剑波, 王立新, CN 101671365A)。

合成手性螺环吡啶胺基膦化合物 I 的具体方法描述如下:

合成方法一: 在有机溶剂和还原试剂存在的条件下, 具有结构式为 II 的消旋或旋光活性 7-二芳/烷基膦基-7'-氨基-1,1'-螺二氢茛与取代的吡啶甲醛或吡啶酮在反应器中反应 2~24 小时获得相应的氮原子上含有一个氢原子的螺环吡啶胺基膦化合物 I ($R^{10} = H$); 所述的消旋或旋光活性 7-二芳/烷基膦基-7'-氨基-1,1'-螺二氢茛 II、吡啶甲醛和还原试剂的摩尔比为 1: 1~5: 1~10; 反应温度为 0~120 °C。

合成方法二: 在有机溶剂和碱存在的条件下, 具有结构式为 II 的消旋或旋光活性 7-二芳/烷基膦基-7'-氨基-1,1'-螺二氢茛先与吡啶甲酰氯在反应器中反应得到相应的酰基化合物, 然后经还原试剂还原得到氮原子上含有一个氢原子的螺环吡啶胺基膦化合物 I ($R^{10} = H$); 酰化反应中, 所述的消旋或旋光活性 7-二芳/烷基膦基-7'-氨基-1,1'-螺二氢茛 II、吡啶甲酰氯和碱的摩尔比为 1: 1~5: 1~10, 反应温度为 0~100 °C; 还原反应中, 所得酰基化合物与还原试剂的摩尔比为 1: 1~10, 反应温度为 -20~100 °C。

合成方法三: 在有机溶剂、碱和羧基活化试剂存在的条件下, 具有结构式为 II 的消旋或旋光活性 7-二芳/烷基膦基-7'-氨基-1,1'-螺二氢茛先与吡啶甲酸在反应器中反应得到相应的酰基化合物, 然后经还原试剂还原得到氮原子上含有一个氢原子的螺环吡啶胺基膦化合物 I ($R^{10} = H$); 酰化反应中, 所述的消旋或旋光活性 7-二芳/烷基膦基-7'-氨基-1,1'-螺二氢茛 II、吡啶甲酸和活化试剂的摩尔比为 1: 1~5: 1~10, 反应温度为 -30~100 °C; 还原反应中, 所得酰基化合物与还原试剂的摩尔比为 1: 1~10, 反应温度为 -20~100 °C。

合成方法四: 按上述合成方法或步骤, 用脂肪或芳香醛、酰氯、羧酸代替上述的吡啶甲醛、吡啶甲酰氯、吡啶甲酸, 并以所合成的氮原子上含有一个氢原子的螺环吡啶胺基膦化合物 I ($R^{10} = H$) 为原料可以合成氮原子不含氢原子的螺环吡啶胺基膦化合物 I ($R^{10} \neq H$)。

在上述合成方法中, 所述的取代的吡啶甲醛、吡啶酮、吡啶甲酰氯、吡啶甲酸、以及脂肪或芳香醛、酰氯、羧酸的分子式由式 I 中的 $R^8 \sim R^{10}$ 与 m 的取值定义。所述的有机溶剂可为甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、四氢呋喃、甲苯、二甲苯、甲基叔丁基醚、乙醚、



二氧六环、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜中的一种或其中几种的混合溶剂；所述的还原试剂可为四氢锂铝、硼氢化钠、三乙酰基硼氢化钠、腈基硼氢化钠；所述的碱包括有机碱和无机碱，其中有机碱可为吡啶、三乙胺、三丁胺、N-甲基吗啡啉、N,N-二乙基异丙基胺；无机碱可为氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾；所述的羰基活化试剂为氯甲酸乙酯、氯甲酸异丙酯、N,N'-二环己基碳二亚胺、羰基二咪唑。

本发明的手性螺环吡啶胺基膦化合物可用作手性配体用于不对称催化反应中，尤其是在铱催化的羰基化合物的不对称催化氢化反应中，能够以几乎定量的收率、优秀的反应活性和对映选择性得到在手性药物合成、重要手性有机化合物以及具有生物活性的天然产物合成中有着重要用途的手性醇类化合物。具体反应描述如下：

在有机溶剂和 25~120 °C 的反应条件下，手性螺环吡啶胺基膦配体首先与铱催化剂前体进行络合反应 0.5~4 小时，然后再在 0.1~10 MPa 压力的氢气氛围中搅拌反应 0.1~3 小时便可得到氢化的手性催化剂；或在有机溶剂中，手性螺环吡啶胺基膦配体与铱催化剂前体进行络合反应 0.5~4 小时，脱溶得到相应的配合物，配合物再在所述的有机溶剂中，在 0.1~10 MPa 压力的氢气氛围中搅拌反应 0.1~3 小时得到的手性催化剂；所述的铱催化剂前体与手性螺环胺基膦配体的摩尔比为 1: 1.2~ 1: 1.5 (Ir/L)；所述的铱催化剂前体为 $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ (cod = 环辛二烯)、 $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ 、 $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{PF}_6$ 、 $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{SbF}_6$ 或 $[\text{Ir}(\text{cod})_2]\text{OTf}$ 。

在有机溶剂中，由上述所得的反应溶液或固体为催化剂，加入羰基化合物、碱，并在 0.1~10 MPa 压力的氢气氛围中搅拌反应 0.1~24 小时得到手性醇类化合物；所述的催化剂用量为 0.0001~5 mol%；底物浓度为 0.001~10.0 M；碱为氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、乙醇钠、乙醇钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾、叔丁醇锂、三乙胺、三丁胺或 N-甲基吗啡啉；碱浓度为 0.005 M ~ 1.0 M；反应温度为 0~80 °C。

上述的有机溶剂为甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、四氢呋喃、甲苯、甲基叔丁基醚、二氧六环、DMF、DMSO 中的一种或其中几种的混合溶剂。

本发明提供的手性螺环吡啶胺基膦化合物具有式 I 结构的化合物，或其消旋体或旋光异构体，或其催化可接受的盐，主要结构特征是具有手性螺二氢茛骨架，可作为手性配体用于铱催化的羰基化合物的不对称催化氢化反应中，即在铱催化包括芳基烷基酮、烯酮、酮酸酯在内的羰基化合物的不对称氢化反应中取得了很高的收率 (>90%) 和对映选择性 (高达 99.9% ee)。反应的活性也很高，催化剂的用量可以降低到 0.0001% 摩尔。本发明合成工艺步骤简单、收率高；所得手性螺环吡啶胺基膦化合物是非常高效的手性配体。

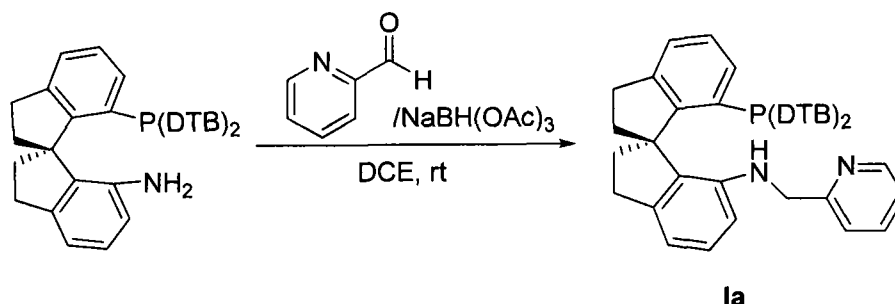


具体实施方式

以下实例将有助于理解本发明，但不能限制本发明的内容。

实施例 1:

(*R*)-*N*-(吡啶-2-甲基)-7-二-(3,5-二叔丁基苯基)膦基-7'-氨基-1,1'-螺二氢茛 (**Ia**) 的合成



在氮气氛围中，称取(*R*)-7-二-(3,5-二叔丁基苯基)膦基-7'-氨基-1,1'-螺二氢茛(966 mg, 1.5 mmol)，三乙酰氧基硼氢化钠(509 mg, 2.4 mmol)以及 6 mL 1,2-二氯乙烷于 50 mL 干燥两口瓶中。室温搅拌使固体物溶解后，再加入吡啶甲醛 (161 mg, 1.5 mmol)。室温搅拌反应 6 小时后，原料基本反应完毕 (TLC 监测，石油醚:乙酸乙酯 = 7:1)。用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应，乙酸乙酯萃取，无水硫酸镁干燥。脱溶后，所得固体经硅胶柱层析 (石油醚:乙酸乙酯=10:1, 2%三乙胺) 得到白色固体 1.01 g, 收率 92%。

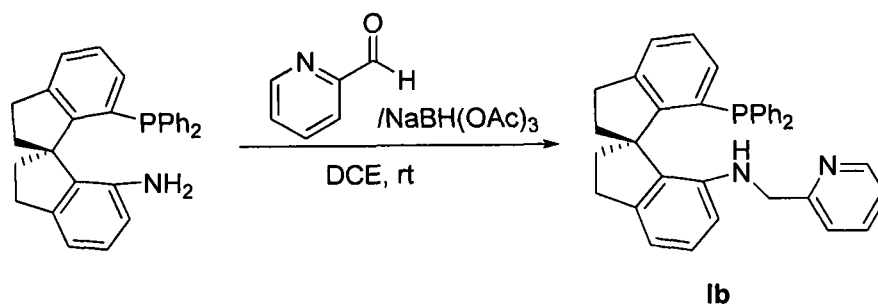
Mp 172–174 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +172$ (c 0.5, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.44–7.39 (m, 1H, Ar-H), 7.31 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, Ar-H), 7.26–7.19 (m, 3H, Ar-H), 7.12–7.06 (m, 2H, Ar-H), 7.02–6.99 (m, 1H, Ar-H), 6.88–6.84 (m, 3H, Ar-H), 6.77–6.75 (dd, $J = 1.6, 7.6$ Hz, 2H, Ar-H), 6.68 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, Ar-H), 6.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar-H), 4.20 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.97 (dd, $J = 6, 16.4$ Hz, 1H), 3.73 (dd, $J = 4.4, 16.4$ Hz, 1H), 3.13–2.76 (m, 4H), 2.49–2.40(m, 1H), 2.19–2.09 (m, 3H), 1.09 (s, 18H), 1.16 (s, 18H); $^{31}\text{P NMR}$ (162 MHz, CDCl_3) δ -18.17 (s); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 155.8, 152.5 (d, $J = 24.3$ Hz), 149.9 (d, $J = 6.3$ Hz), 148.9, 144.3, 144.2, 144.1, 138.2 (d, $J = 11.7$ Hz), 136.1, 135.2, 134.9, 133.8, 132.6 (d, $J = 3.4$ Hz), 128.4, 128.1, 128.0, 127.9, 126.9, 125.7, 122.2, 121.5, 121.5, 120.7, 113.9, 108.6, 61.7 (d, $J = 3.3$ Hz), 48.5, 38.6 (d, $J = 3.4$ Hz), 36.1, 34.7 (d, $J = 3.8$ Hz), 31.4 (d, $J = 2.4$ Hz), 30.92, 31.36. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{51}\text{H}_{63}\text{N}_2\text{P}[\text{M} + \text{H}]^+$: 735.4802; Found: 735.4804.

(以下实施例中只是改变反应物，操作过程同实施例 1，制备化合物**I b**-化合物**I j**)。

实施例 2:

(*R*)-*N*-(吡啶-2-甲基)-7-二苯基膦基-7'-氨基-1,1'-螺二氢茛 (**I b**) 的合成:



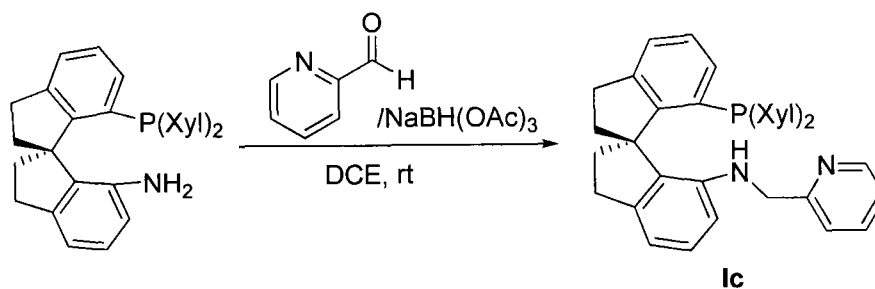


具体操作参见实例 1，白色固体，收率：85%。

Mp 172–174 °C; $[\alpha]_D^{20} +265$ (*c* 0.5, CH₂Cl₂), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.26–7.24 (m, 1H), 7.16–7.07 (m, 5H), 7.03–6.83 (m, 10H), 6.61 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.98 (brs, 1H), 3.82–3.77 (m, 1H), 3.56–3.51 (m, 1H), 3.02–2.92 (m, 4H), 2.42–2.30 (m, 2H), 2.25–2.22 (m, 1H), 2.12–2.08 (m, 1H); ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ –22.47 (s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 157.6, 152.2, 151.9, 147.6, 143.4, 143.3, 142.3, 138.5, 138.4, 135.4, 135.3, 135.2, 133.4 (d, *J* = 2.6 Hz), 133.0, 132.8, 132.2, 132.0, 131.9, 127.2 (d, *J* = 4 Hz), 127.0 (d, *J* = 5.7 Hz), 126.9, 126.8, 126.6, 126.3, 125.0, 120.4, 119.6, 112.7, 107.3, 64.8, 60.6 (d, *J* = 3.2 Hz), 47.1, 38.5 (d, *J* = 5.1 Hz), 35.0, 30.3, 29.9. HRMS (ESI) calcd for C₃₅H₃₁N₂P[M + H]⁺: 511.2298; Found: 511.2296.

实施例 3:

(*R*)-*N*-(吡啶-2-甲基)-7-二-(3,5-甲基苯基)膦基-7'-氨基-1,1'-螺二氢茛 (**1c**) 的合成



具体操作参见实例 1，白色固体，收率：82%。

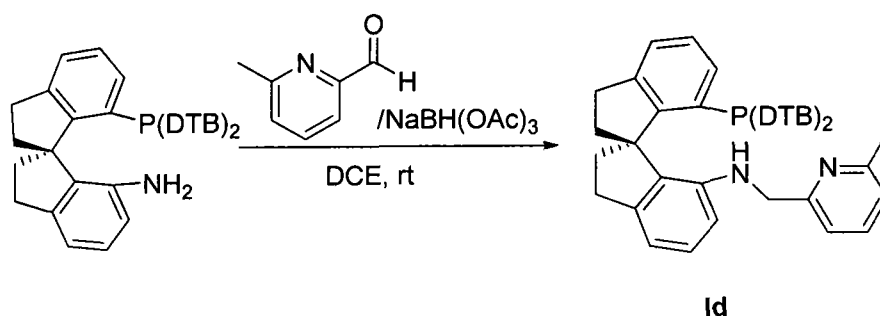
Mp 172–174 °C; $[\alpha]_D^{20} +262$ (*c* 0.5, CH₂Cl₂), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.44–7.40 (m, 1H), 7.32–7.30 (m, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.12–7.00 (m, 3H), 6.82–6.76 (m, 3H), 6.70 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 4H), 5.96 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.00–3.97 (m, 1H), 3.91–3.85 (m, 1H), 3.47 (dd, *J* = 4, 16.4 Hz, 1H), 3.13–2.99 (m, 4H), 2.53–2.39 (m, 2H), 2.33–2.28 (m, 1H), 2.17 (s, 6H), 2.01 (s, 6H); ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ –22.32 (s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 158.6, 153.1, 152.9, 148.7, 144.4, 144.3, 144.2, 143.6, 137.2 (d, *J* = 6.0 Hz), 137.0 (d, *J* = 7.8 Hz), 136.2, 134.4, 133.4, 132.2, 132.0, 131.0, 130.8, 130.1,



129.5, 128.0, 127.2, 125.7, 121.4, 120.5, 113.7, 108.4, 61.7, 48.0, 39.4 (d, $J = 5.4$ Hz), 36.1., 31.4, 31.0, 21.4, 21.1. HRMS (ESI) calcd for $C_{39}H_{39}N_2P[M + H]^+$: 567.2924; Found: 567.2916.

实施例 4:

(*R*)-*N*-(6-甲基吡啶-2-甲基)-7-二-(3,5-二叔丁基苯基)膦基-7'-氨基-1,1'-螺二氢茛 (Id) 的合成



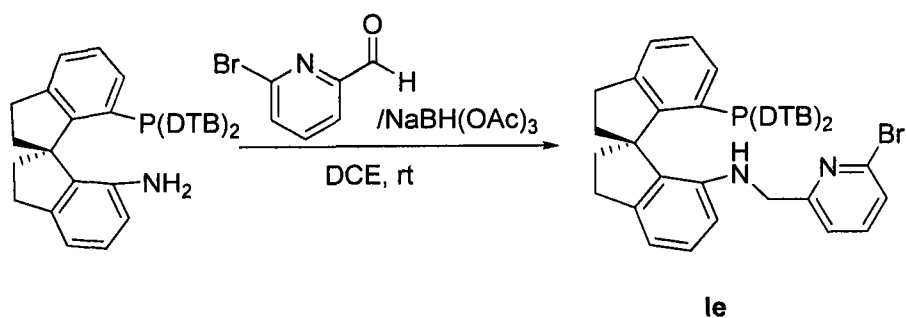
具体操作参见实例 1，白色固体，收率 95%。

Mp 153–155 °C, $[\alpha]_D^{20} +191$ (c 1.0, CH_2Cl_2), 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32–7.28 (m, 2H), 7.24–7.17 (m, 3H), 7.14–7.08 (m, 2H), 6.87–6.83 (m, 3H), 6.77–6.75 (m, 2H), 6.68 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.17 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 4.27 (brs, 1H), 4.03 (dd, $J = 6.4, 16$ Hz, 1H), 3.67–3.63 (m, 1H), 3.09–2.89 (m, 3H), 2.80–2.74 (m, 1H), 2.51–2.43 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.18–2.03 (m, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.06 (s, 3H); ^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ -18.20 (s); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 157.7, 157.5, 152.8, 152.6, 144.4, 144.3 (d, $J = 3.4$ Hz), 144.0, (d, $J = 7.3$ Hz), 138.2, 138.1, 136.4, 136.3, 136.1, 135.1, 134.8, 133.7, 132.3 (d, $J = 3.5$ Hz), 128.4, 128.2, 128.1, 127.9, 127.8, 126.9, 125.8, 122.0, 121.5, 121.0, 117.6, 113.7, 108.6, 61.7 (d, $J = 3.3$ Hz), 48.4, 38.6 (d, $J = 3.2$ Hz), 35.8, 34.7, 34.6, 31.4, 31.3, 30.8, 24.5. HRMS (ESI) calcd for $C_{52}H_{65}N_2P[M + H]^+$: 749.4958; Found: 749.4952

实施例 5:

(*R*)-*N*-(6-溴吡啶-2-甲基)-7-二-(3,5-二叔丁基苯基)膦基-7'-氨基-1,1'-螺二氢茛 (Ie) 的合成



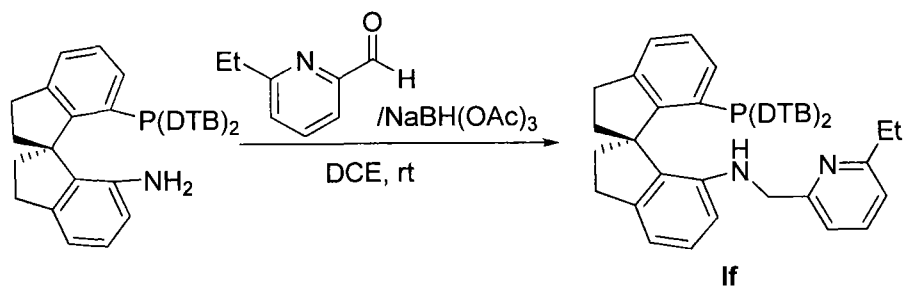


具体操作参见实例 1，白色固体，收率 81%。

Mp 84–85 °C, $[\alpha]_D^{20} +216$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33–7.31 (m, 1H), 7.28–7.20 (m, 5H), 7.13–7.05 (m, 2H), 6.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.75–6.70 (m, 3H), 6.04 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3.92–3.82 (m, 2H), 3.71–3.66 (dd, *J* = 4.4, 16.4 Hz, 1H), 3.10–2.92 (m, 3H), 2.83–2.77 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.20–2.11 (m, 3H), 1.15 (s, 18H), 1.13 (s, 18H); ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ –18.52 (s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 160.1, 151.4 (d, *J* = 24.5 Hz), 149.0, 148.9, 148.8, 148.7, 143.4, 142.9 (d, *J* = 7.4 Hz), 142.5 (d, *J* = 2.9 Hz), 140.2, 137.7, 137.1, 137.0, 135.0, 134.8, 133.9, 133.7, 132.7, 131.7 (d, *J* = 3.2 Hz), 127.2, 127.0, 126.8, 126.1, 125.0, 124.8, 121.3, 120.4, 128.3, 113.3, 107.7, 60.6 (d, *J* = 3.0 Hz), 47.2, 37.6, 34.9, 33.7 (d, *J* = 2.9 Hz), 30.3, 30.1, 29.8. HRMS (ESI) calcd for C₅₁H₆₂BrN₂P[M + H]⁺: 813.3907; Found: 813.3906

实施例 6:

(*R*)-*N*-(6-乙基吡啶-2-甲基)-7-二-(3,5-二叔丁基苯基)膦基-7'-氨基-1,1'-螺二氢茛 (I f) 的合成



具体操作参见实例 1，白色固体，收率 92%。

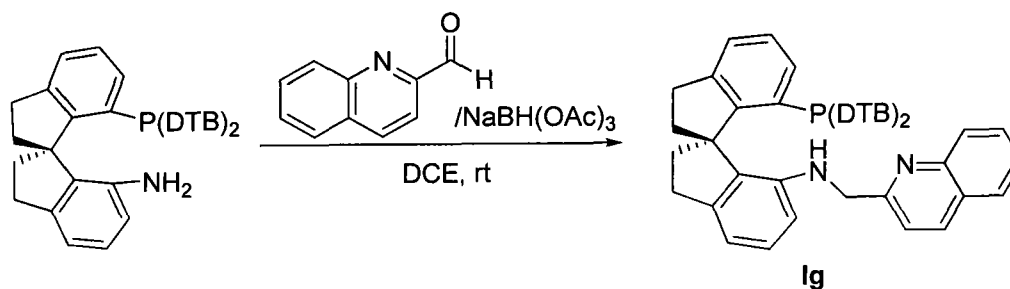
Mp 79–80 °C, $[\alpha]_D^{20} +224$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35–7.30 (m, 2H), 7.22–7.17 (m, 3H), 7.13–7.07 (m, 2H), 6.88–6.83 (m, 3H), 6.74 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.68 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.30–4.28 (m, 1H), 3.99 (dd, *J* = 6.4, 16 Hz, 1H), 3.65–3.61 (m, 1H), 3.10–2.92 (m, 3H), 2.82–2.80 (m, 1H), 2.59 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.51–2.43 (m, 1H), 2.16–2.09 (m, 3H), 1.21–1.16 (m, 3H), 1.11 (s, 18H), 1.06 (s, 18H); ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ –18.34 (s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 162.7, 157.5, 152.9, 152.6, 149.8 (d, *J* = 6.2 Hz), 144.3 (d, *J* = 2.8 Hz), 144.2 (d, *J* = 3.2 Hz), 143.9, 143.8, 138.3, 138.1, 136.4,



136.2, 136.0, 134.9, 134.7, 133.7, 132.2 (d, $J = 3.5$ Hz), 128.3, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 126.9, 125.7, 122.0, 121.3, 119.5, 117.7, 113.6, 108.5, 61.6 (d, $J = 3.3$ Hz), 48.3, 38.6 (d, $J = 3.1$ Hz), 35.6, 34.7, 34.6, 31.3, 31.2, 31.1, 30.8, 14.4. HRMS (ESI) calcd for $C_{53}H_{67}N_2P[M + H]^+$: 763.5115; Found: 763.5116.

实施例 7:

(*R*)-*N*-(喹啉-2-甲基)-7-二-(3,5-二叔丁基苯基)膦基-7'-氨基-1,1'-螺二氢茛 (Ig) 的合成



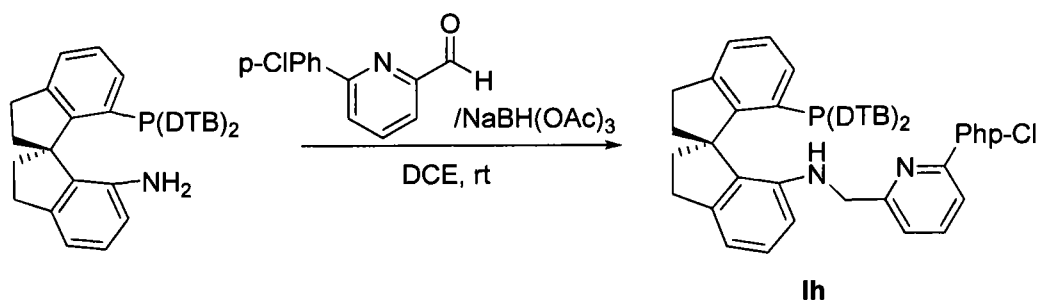
具体操作参见实例 1，白色固体，收率 100%。

Mp 97–99 °C, $[\alpha]_D^{20} +216$ (c 1.0, CH₂Cl₂), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.76–7.69 (m, 2H), 7.64–7.60 (m, 1H), 7.46–7.42 (m, 2H), 7.28–7.25 (m, 1H), 7.24–7.22 (m, 1H), 7.17–7.07 (m, 4H), 6.81–6.76 (m, 4H), 6.69 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.84–4.82 (m, 1H), 4.26 (dd, $J = 6.0, 16.4$ Hz, 1H), 3.92 (dd, $J = 3.2, 16.8$ Hz, 1H), 3.13–3.04 (m, 2H), 2.97–2.89 (m, 1H), 2.78–2.72 (m, 1H), 2.18–2.02 (m, 3H), 1.16 (s, 18H), 0.96 (s, 18H); ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ -17.74 (s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 157.1, 151.8, 151.5, 148.8, 148.7, 148.6, 146.4, 143.4 (d, $J = 2.6$ Hz), 143.2 (d, $J = 3.6$ Hz), 143.1, 143.0, 137.0, 136.9, 135.4, 135.3, 134.9, 134.1, 133.8, 132.6, 131.0 (d, $J = 3.4$ Hz), 128.3, 127.9, 127.3 (d, $J = 3.1$ Hz), 127.1, 126.9, 126.7, 126.2, 126.1, 126.0, 124.7 (d, $J = 3.8$ Hz), 120.7, 120.4, 118.4, 112.6, 107.3, 60.7 (d, $J = 3.2$ Hz), 47.8, 37.5 (d, $J = 2.8$ Hz), 34.7, 33.7, 33.5, 30.3, 30.1, 29.8. HRMS (ESI) calcd for $C_{55}H_{65}N_2P[M + H]^+$: 785.4958; Found: 785.4955.

实施例 8:

(*R*)-*N*-[6-(4-氯苯基)吡啶-2-甲基]-7-二-(3,5-二叔丁基苯基)膦基-7'-氨基-1,1'-螺二氢茛 (Ih) 的合成



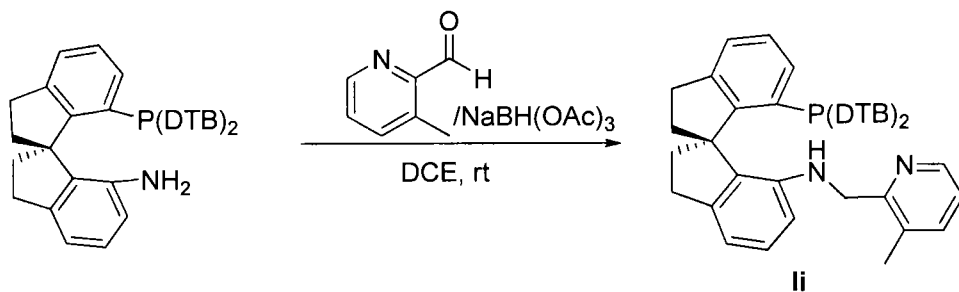


具体操作参见实例 1，白色固体，收率 96%。

Mp 96–98 °C, $[\alpha]_D^{20} +204$ (c 1.0, CH_2Cl_2), $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.51–7.40 (m, 4H), 7.32 (brs, 1H), 7.26–7.24 (m, 2H), 7.21 (brs, 1H), 7.16–7.06 (m, 3H), 6.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.73–6.70 (m, 3H), 6.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.92–3.89 (m, 1H), 3.84–3.71 (m, 2H), 3.14–2.92 (m, 3H), 2.86–2.81 (m, 1H), 2.54–2.43 (m, 1H), 2.24–2.13 (m, 3H), 1.15 (s, 36H); $^{31}\text{P NMR}$ (162 MHz, CDCl_3) δ -19.06 (s); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 158.5, 154.0, 151.7, 151.5, 149.0 (d, $J = 6.7$ Hz), 148.7 (d, $J = 5.8$ Hz), 143.3 (d, $J = 2.7$ Hz), 143.0 (d, $J = 3.2$ Hz), 142.8 (d, $J = 7.4$ Hz), 137.3, 137.2, 136.7, 136.1, 134.8, 134.7, 133.9, 133.7, 133.6, 132.9, 131.4 (d, $J = 3.5$ Hz), 127.6, 127.2, 127.1, 127.0, 126.9 (d, $J = 7.6$ Hz), 126.7, 125.9, 124.8, 121.4, 120.3, 118.2, 116.8, 113.0, 107.8, 60.6 (d, $J = 3.2$ Hz), 48.1, 37.7 (d, $J = 3.7$ Hz), 34.7, 33.7, 33.6, 30.3 (d, $J = 6.0$ Hz), 30.1, 29.8. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{57}\text{H}_{66}\text{ClN}_2\text{P}[\text{M} + \text{H}]^+$: 845.4725; Found: 845.4729.

实施例 9:

(*R*)-*N*-(3-甲基吡啶-2-甲基)-7-二-(3,5-二叔丁基苯基)膦基-7'-氨基-1,1'-螺二氢茛 (**ii**) 的合成



具体操作参见实例 1，白色固体，收率 96%。

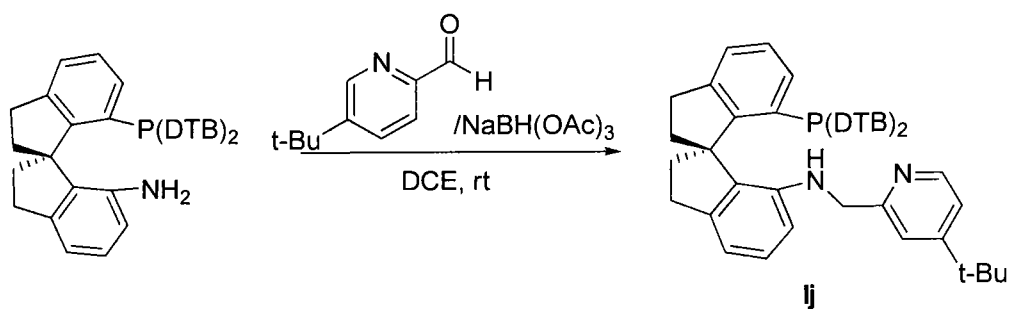
Mp 160–161 °C, $[\alpha]_D^{20} +213$ (c 0.5, CH_2Cl_2), $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.28–7.26 (m, 1H), 7.23–7.12 (m, 4H), 7.06–7.03 (m, 1H),



6.92–6.89 (m, 1H), 6.77 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.69–6.66 (m, 3H), 6.27 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5.48 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.07 (dd, $J = 6, 16$ Hz, 1H), 3.47 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 3.08–2.93 (m, 3H), 2.81–2.75 (m, 1H), 2.49–2.41 (m, 1H), 2.19–2.06 (m, 6H), 1.15 (s, 18H), 0.95 (s, 18H); ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) $\delta -17.55$ (s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 153.5, 151.4, 151.2, 148.7 (d, $J = 6$ Hz), 148.4 (d, $J = 6.3$ Hz), 144.5, 143.3, 143.2, 143.1, 137.4, 137.3, 135.7, 135.5, 133.7, 133.5, 132.5, 131.5 (d, $J = 3.5$ Hz), 128.7, 127.2, 127.0 (d, $J = 5.5$ Hz), 126.7, 125.5, 124.3, 120.4, 120.3, 120.1, 111.9, 106.7, 60.6 (d, $J = 3.2$ Hz), 44.0, 37.7 (d, $J = 3.3$ Hz), 34.9, 33.6, 33.4, 30.3, 30.1, 29.9, 16.2. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{52}\text{H}_{65}\text{N}_2\text{P}[\text{M} + \text{H}]^+$: 749.4958; Found: 749.4959.

实施例 10:

(*R*)-*N*-(4-叔丁基吡啶-2-甲基)-7-二-(3,5-二叔丁基苯基)膦基-7'-氨基-1,1'-螺二氢茛 (Ij) 的合成



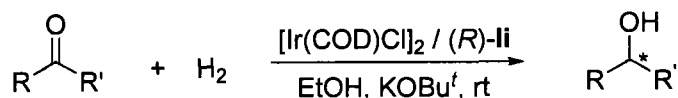
具体操作参见实例 1，白色固体，收率 95%。

Mp 86–88 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +204$ (c 1.0, CH_2Cl_2), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.14 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.22–7.18 (m, 3H), 7.12–7.08 (m, 2H), 6.99 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.93 (brs, 1H), 6.82 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 6.73 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.69 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.15 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.40–4.39 (m, 1H), 4.03–3.97 (m, 1H), 3.54–3.58 (m, 1H), 3.14–2.91 (m, 3H), 2.86–2.80 (m, 1H), 2.52–2.44 (m, 1H), 2.20–2.09 (m, 3H), 1.19 (s, 9H), 1.15 (s, 18H), 1.05 (s, 18H); ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) $\delta -18.55$ (s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 158.8, 156.9, 151.7, 151.4, 148.7 (d, $J = 6.2$ Hz), 147.5, 143.1, 143.0, 142.9 (d, $J = 11.8$ Hz), 134.0 (d, $J = 12.4$ Hz), 133.7, 133.5, 132.8, 131.8 (d, $J = 3.5$ Hz), 127.2, 127.0 (d, $J = 5.4$ Hz), 126.8 (d, $J = 4.4$ Hz), 125.8, 124.7, 121.0, 120.2, 117.6, 116.6, 127.7, 107.6, 60.6 (d, $J = 3.3$ Hz), 47.1, 37.7 (d, $J = 3.6$ Hz), 34.7, 33.7, 33.6, 33.5, 30.3, 30.2, 29.8, 29.4. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{55}\text{H}_{71}\text{N}_2\text{P}[\text{M} + \text{H}]^+$: 791.5428; Found: 791.5430.



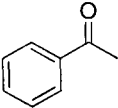
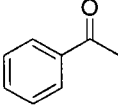
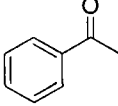
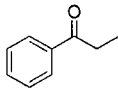
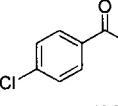
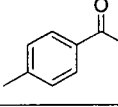
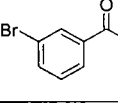
实施例 11:

手性螺环吡啶胺基膦配体(*R*)-**11** (实施例 9 制备) 在羰基化合物的不对称催化氢化反应中的应用

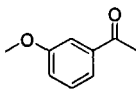
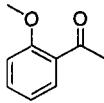
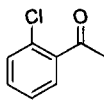
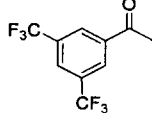
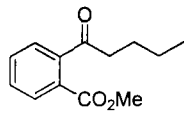


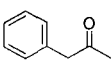

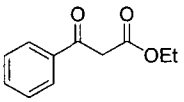
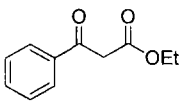
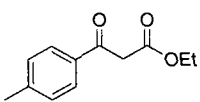
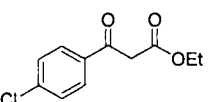
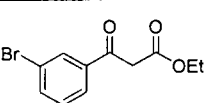
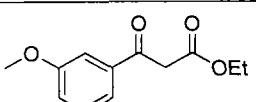


在氮气保护下, 往氢化反应内管中加入 0.5 mg (0.74 μmol) $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 、1.2 mg (1.6 μmol) (*R*)-**11**。然后, 再加入 1 mL 无水乙醇, 并室温下搅拌 1 小时。将此反应内管装入氢化反应釜中。经氢气置换后, 并使其在 1 个大气压的氢气压力下搅拌反应 1 小时。打开反应釜, 先加入 7.5~150 mmol 底物(固体底物用乙醇溶解后加入), 然后用注射器加入 0.05~25 mmol 叔丁醇钾的乙醇溶液 (0.5 mL (0.1 mmol/mL)~25 mL (1 mmol/mL))。密封反应釜, 充氢化至 8~10 atm 并在该氢气压力下室温搅拌反应 10 分钟至 24 小时不等。氢化反应完毕, 反应液经短硅胶柱过滤除去催化剂后, 用气相色谱或者核磁共振分析反应的转化率和收率, 气相色谱或者高效液相色谱分析产物的光学纯度, 所得氢化实验结果见表 1。

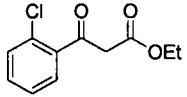
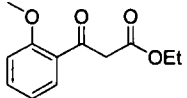
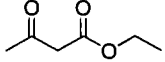
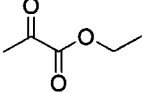
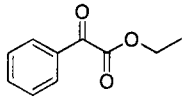
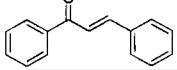
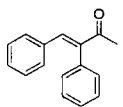
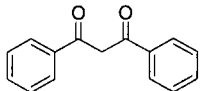
表 1. 羰基化合物的不对称催化氢化

序号	羰基化合物	S/C	反应时间	收率(%)	Ee (%)
1		5000	20 min	100	98
2		100,000	18 h	100	98
3		1,000,000	31 h	100	98
4		5000	40 min	98	96
5		5000	40 min	97	97
6		5000	50 min	98	98
7		5000	50 min	98	98



8		5000	50 min	100	98
9		5000	40 min	100	99.8
10		5000	35 min	97	99
11		5000	1.5 h	98	99
12 ^a		1000	1 h	98	98
13		5000	30 min	99	78
14		5000	1.5 h	94	72
15		1000	3 h	100	25
16		1000	10 min	100	88
17		1000	1 h	98	98
18		100,000	19 h	97	99
19		1000	25 min	97	99
20		1000	1 h	94	96
21		1000	1.5 h	95	95
22		1000	1.5 h	93	96



23		1000	4 h	97	99
24		1000	50 min	94	99.5
25		1000	30 min	100	50
26		100	2 h	80	88
27		1,000	4 h	79	0
28 ^b		1000	25 min	98	92
29		1000	20 min	95	98
30		1000	40 h	85	100

注：^a产物为氢化后酯交换成内酯的结构；^b该反应在 0 °C 下进行。

