(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 113195460 B
(45)授权公告日 2024.07.19

(21)申请号 201980082848.4
(22)申请日 2019.11.01
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113195460 A
(43)申请公布日 2021.07.30
(30)优先权数据
1818117.2 2018.11.06 GB
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.06.15
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2019/079995 2019.11.01
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/094528 EN 2020.05.14
(73)专利权人 先正达农作物保护股份公司
地址 瑞士巴塞尔
(72)发明人 T·斯梅杰卡尔 N·克莱默 J·马罗塞罗
(74)专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所有限公司 11038
专利代理师 张敏
(51)Int.Cl.
C07D 265/02(2006.01)
B01J 23/46(2006.01)
C07C 239/20(2006.01)
C07F 15/00(2006.01)
(56)对比文件
CN 105339352 A,2016.02.17
EP 1862446 A2,2007.12.05
审查员 梁艳辉

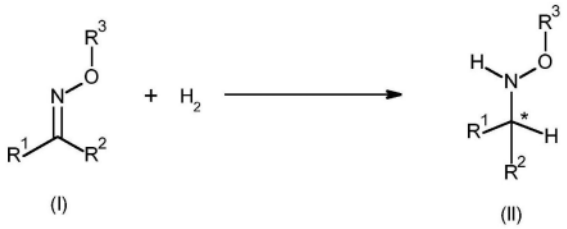
权利要求书11页 说明书96页

(54)发明名称

对映选择性方法

(57)摘要

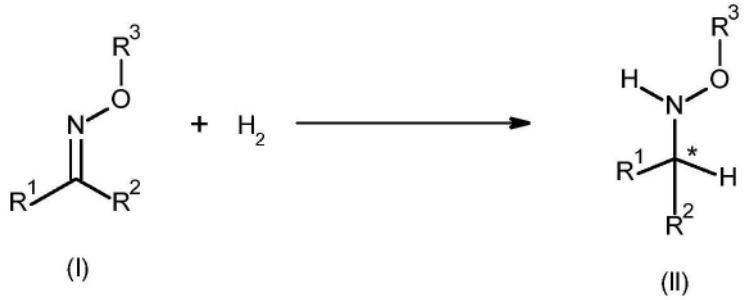
本发明涉及用于肟和肟醚的对映选择性铱催化氢化以提供具有式(II)的化合物及其式(I)和(II)的盐的新颖方法。



(I) (II)

CN 113195460 B

1.一种用于在铱催化剂和酸的存在下氢化具有式(I)的肟以产生具有式(II)的羟胺的方法：



(I)　　(II)

其中用星号标记的位置是不对称中心并且以过量产生具有式(II)的羟胺的一种立体异构体；

R^1和R^2各自独立地是C_1-C_8烷基、C_1-C_8羟烷基、C_1-C_8氰基烷基、C_1-C_6烷氧基C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_2-C_6烯基、C_3-C_8环烷基、苯基、苯基C_1-C_3烷基、苯基磺酰基C_1-C_3烷基、C_1-C_6烷氧基羰基、桥连碳环基、杂环基或杂芳基，其中这些环烷基、苯基、杂环基和杂芳基部分各自任选地被1至5个选自以下的基团取代：羟基、卤素、C_1-C_6烷基、C_3-C_8环烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、苯基、杂芳基、C_1-C_6烷氧基羰基、酰氨基、酰胺基、氰基、硝基、叠氮基和C_2-C_6烯基；或选自以下的单个基团：频哪醇硼烷、苯基磺酰基、苯基C_1-C_3烷基、或苯基C_1-C_3烷氧基；

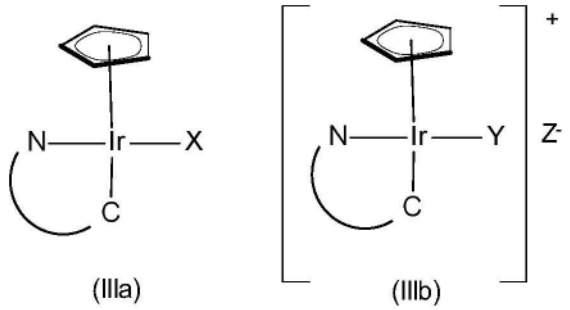
R^3是氢、C_1-C_8烷基、C_1-C_8羟烷基、C_1-C_8氰基烷基、C_1-C_6烷氧基C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_2-C_6烯基、C_3-C_8环烷基、苯基C_1-C_3烷基、杂环基C_1-C_3烷基或杂双环基C_1-C_3烷基，其中这些环烷基和杂环基部分各自任选地被1至5个选自以下的基团取代：羟基、卤素、C_1-C_6烷基、C_3-C_8环烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、苯基、杂芳基、C_1-C_6烷氧基羰基、酰氨基、酰胺基、氰基、叠氮基、硝基和C_2-C_6烯基；

并且其中R^1和R^2不能相同；或

R^1和R^2与它们所附接的碳原子一起可以形成4元至9元饱和或部分饱和的不对称的环烷基或不对称的杂环基环，其中所述杂环部分是包含1、2或3个杂原子的非芳香族单环，其中所述杂原子单独地选自N、O和S；或

R^1和R^3与它们分别附接的碳和氧原子一起可以形成5元至8元非芳香族杂环基环、或8元至10元部分饱和的杂双环基；

其中所述铱催化剂具有式(IIIa)和(IIIb)：

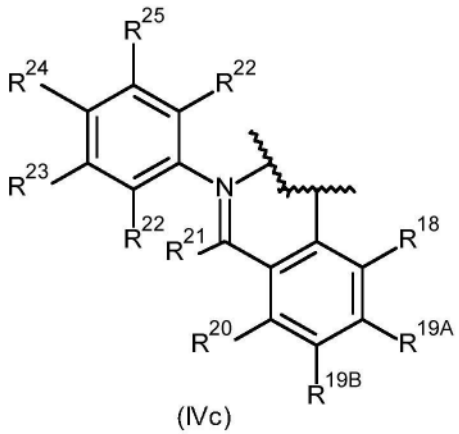


(IIIa)　　(IIIb)

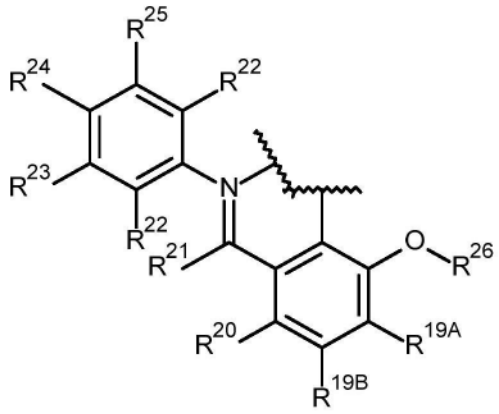
其中表示任选地取代的环戊二烯基配体；



表示具有结构(IVc)或(IVe)的配体：



(IVc)



(IVe)

其中在具有结构(IVc)的配体中，R^{18}、R^{19A}、R^{19B}、R^{20}、R^{22}、R^{23}、R^{24}和R^{25}各自独立地是氢、卤素、C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8卤代烷氧基、或C_1-C_8烷氧基羰基，其中每个C_1-C_8烷氧基部分任选地被1或2个选自以下的基团取代：羟基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基羰基和苯基；

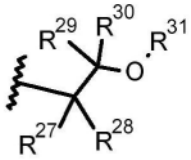
R^{21}是氢、C_1-C_8烷基或苯基，其中每个苯基部分任选地被1至5个选自以下的基团取代：C_1-C_8烷基和C_1-C_8烷氧基；或

R^{20}和R^{21}与它们所附接的碳原子一起可以形成6元至8元部分饱和的环烷基或杂环基环，其中所述杂环部分是包含1或2个杂原子的非芳香族环，并且其中这些杂原子单独地选自N、O和S；以及

其中在具有结构(IVe)的配体中，R^{19A}、R^{19B}、R^{20}、R^{23}、R^{24}和R^{25}各自独立地是氢、C_1-C_8烷基、或C_1-C_8烷氧基；

R^{21}是氢、C_1-C_8烷基或苯基，其中每个苯基部分任选地被1至5个选自以下的基团取代：C_1-C_8烷基和C_1-C_8烷氧基；或

R^{20}和R^{21}与它们所附接的碳原子一起可以形成6元至8元部分饱和的环烷基或杂环基环，其中所述杂环部分是包含1或2个杂原子的非芳香族环，并且其中这些杂原子单独地选自N、O和S；

R^{26}是具有以下结构的衍生物：R^{26} = 

其中R^{27}、R^{28}、R^{29}、R^{30}和R^{31}各自独立地选自氢、C_1-C_8烷基、C_3-C_6环烷基和苯基，其中每个苯基部分任选地被1至5个选自以下的基团取代：C_1-C_3烷基、卤素和C_1-C_3烷氧基，并且其中R^{27}和R^{28}可以是不相同的，或R^{29}和R^{30}可以是不相同的；或

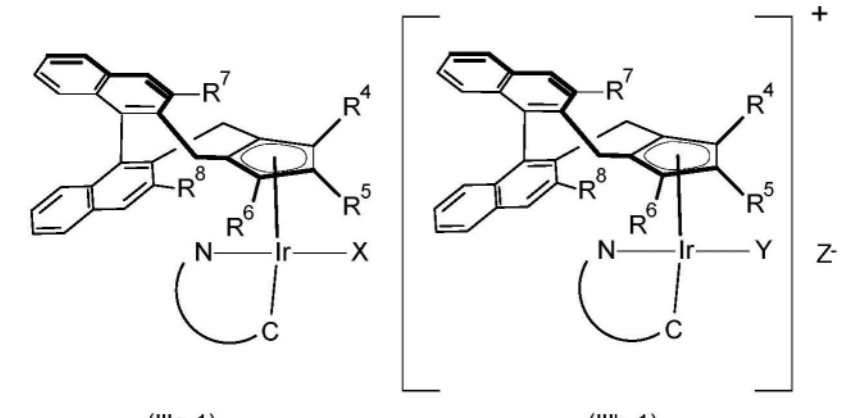
R^{29}和R^{30}与它们所附接的碳一起形成氧代基(=O)；

X表示阴离子基团；

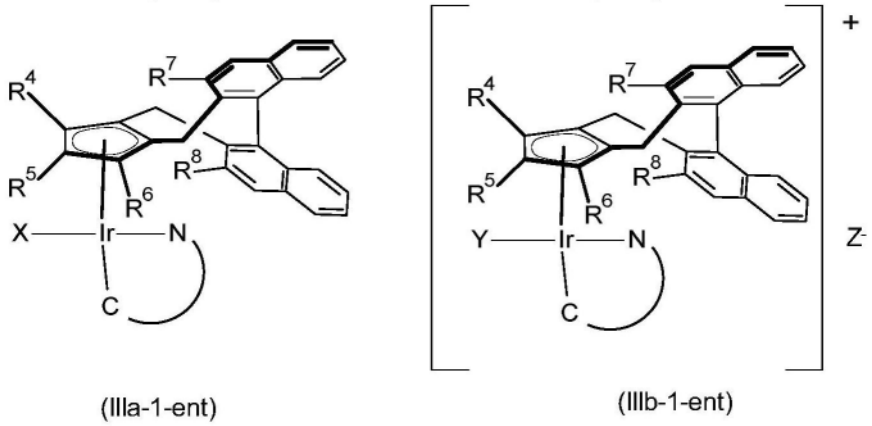
Y表示中性配体；并且

Z表示阴离子基团。

2.根据权利要求1所述的方法,其中,所述铱催化剂具有式(IIIa-1)或(IIIb-1)或对应的对映异构体式(IIIa-1-ent)或(IIIb-1-ent):



(IIIa-1) (IIIb-1)

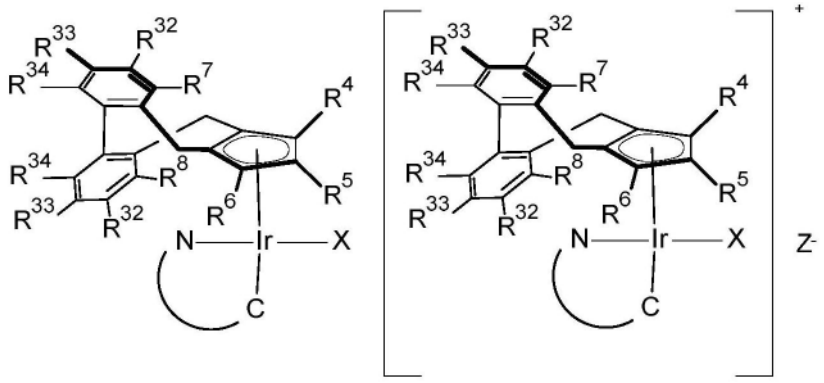


(IIIa-1-ent) (IIIb-1-ent)

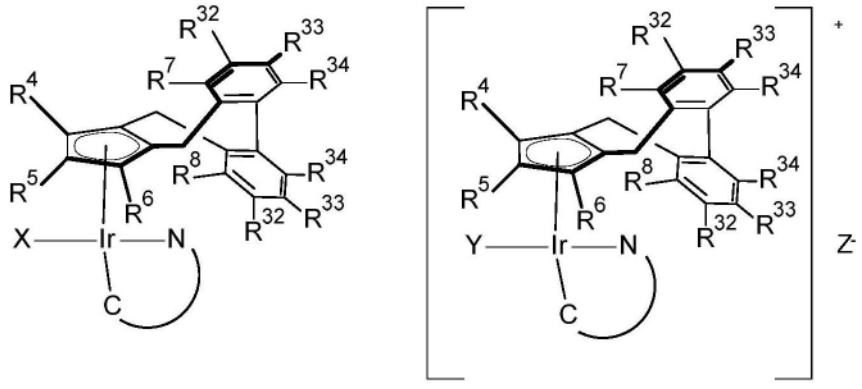
其中R^4、R^5和R^6各自独立地是氢或C_1-C_3烷基;

R^7和R^8各自独立地是氢、羟基、C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、C_3-C_8环烷基、苯基、苯氧基、萘基、苄基、或叔丁基二苯基甲硅烷基氧基,其中每个苯基、萘基或苄基部分的芳香族环任选地被1至5个选自以下的基团取代:C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6烷氧基。

3.根据权利要求1所述的方法,其中,所述铱催化剂具有式(IIIa-2)或(IIIb-2)或对应的对映异构体式(IIIa-2-ent)或(IIIb-2-ent):



(IIIa-2) (IIIb-2)



(IIIa-2-ent) (IIIb-2-ent)

其中R^4、R^5和R^6各自独立地是氢或C_1-C_3烷基;

R^7和R^8各自独立地是氢、羟基、C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、C_3-C_8环烷基、苯基、苯氧基、萘基、苄基、或叔丁基二苯基甲硅烷基氧基,其中每个苯基、萘基或苄基部分的芳香族环任选地被1至5个选自以下的基团取代:C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6烷氧基;

R^{32}和R^{33}各自独立地是氢、卤素、C_1-C_3烷基、或C_1-C_3烷氧基;

R^{34}是卤素、C_1-C_3烷基、或C_1-C_3烷氧基;或

R^{32}和R^{33}、或R^{33}和R^{34}、或R^{32}和R^{34}与它们所附接的碳原子一起可以形成5元至10元碳环基或杂环基环,其中所述杂环部分是包含1、2或3个杂原子的单环,其中这些杂原子单独地选自N、O和S。

4.根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中,X表示具有式R^{14}-SO_2O-或R^{15}-C(O)O-的阴离子基团,其中

R^{14}是卤素、羟基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基或苯基,其中这些苯基部分任选地被1、2、3或4个可以是相同或不同的选自R^{16}的取代基取代;

R^{16}是C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、硝基或卤素;

R^{15}是C_1-C_6卤代烷基或苯基,其中这些苯基部分任选地被1、2、3或4个可以是相同或不同的选自R^{17}的取代基取代;并且

R^{17}是C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、硝基或卤素。

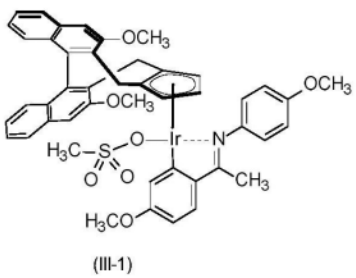
5.根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中,Z是R^{14}-SO_2O^-、甲磺酸根、硫酸根、硫酸氢根、四氟硼酸根、六氟磷酸根、四苯基硼酸根、或四(3,5-双(三氟甲基)苯基)硼酸根。

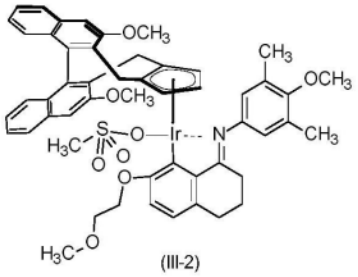
6.根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中,所述酸是甲磺酸、对甲苯磺酸、樟脑磺酸、硫酸、三氟乙酸或三氟甲磺酸。

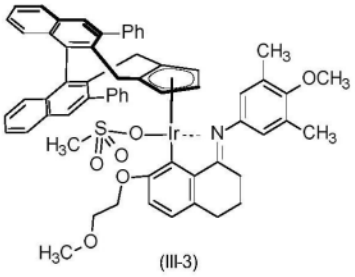
7.根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中,Y是H_2O或MeCN。

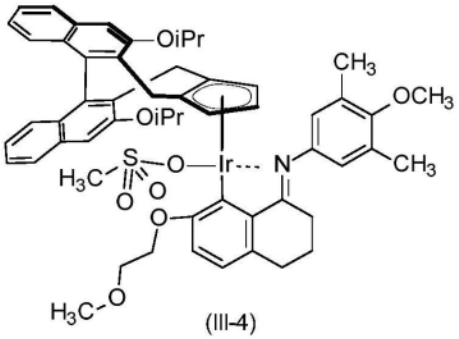
8.根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中,所述具有式(I)的肟是N-甲氧基-1-(2,4,6-三氯苯基)丙烷-2-亚胺(I-1)。

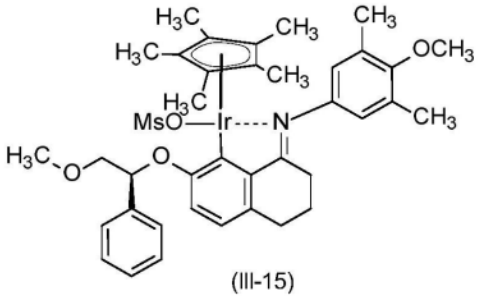
9.根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中,所述铱催化剂是具有式(III-1)、(III-2)、(III-3)、(III-4)、(III-15)、(III-16)、或(III-24)的化合物:

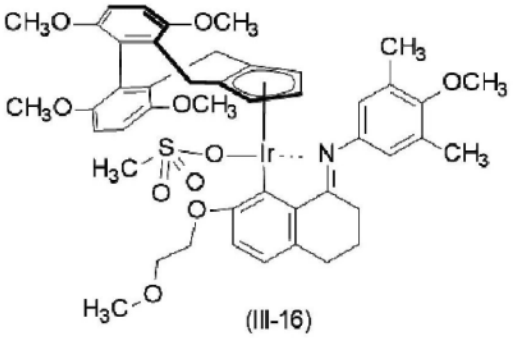

(III-1)

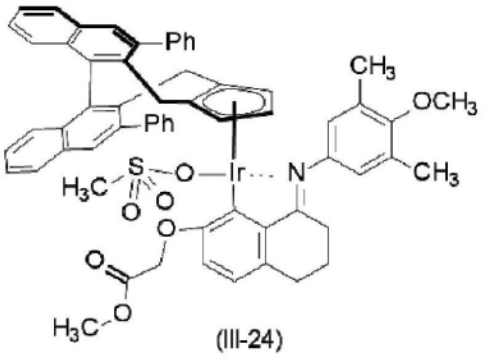

(III-2)


(III-3)


(III-4)

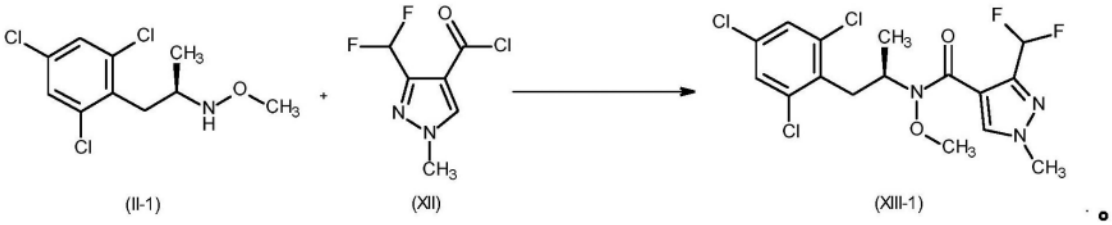

(III-15)


(III-16)

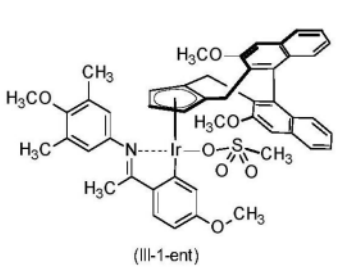

(III-24)

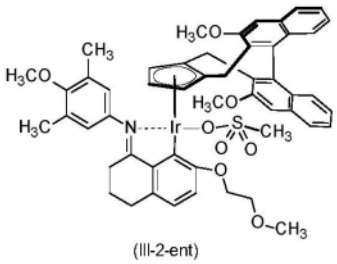
10.根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中,所述具有式(II)的羟胺是(2R)-N-甲氧基-1-(2,4,6-三氯苯基)丙烷-2-胺(II-1)。

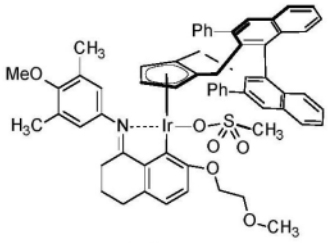
11.根据权利要求10所述的方法,其中,所述(2R)-N-甲氧基-1-(2,4,6-三氯苯基)丙烷-2-胺(II-1)进一步与3-(二氟甲基)-1-甲基-吡唑-4-甲酰氯(XII)反应以提供3-(二氟甲基)-N-甲氧基-1-甲基-N-[(1R)-1-甲基-2-(2,4,6-三氯苯基)乙基]吡唑-3-甲酰胺(XIII-1):

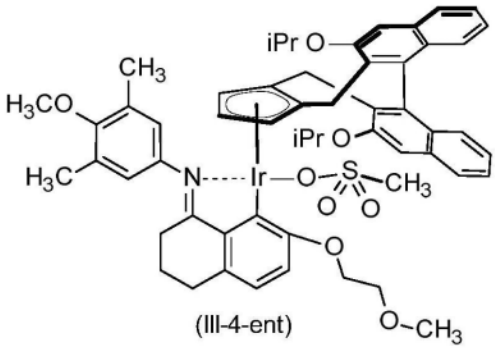

(II-1) (XII) (XIII-1)

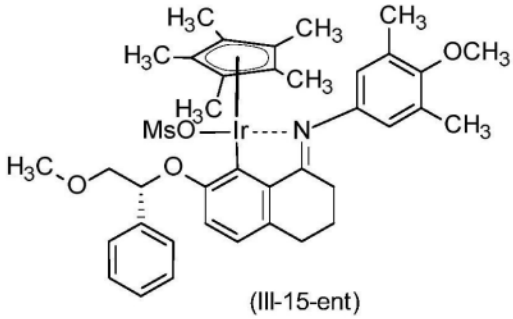
12.根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中,所述铱催化剂是具有式(III-1-ent)、(III-2-ent)、(III-3-ent)、(III-4-ent)、(III-15-ent)、(III-16-ent)或(III-24-ent)的化合物:

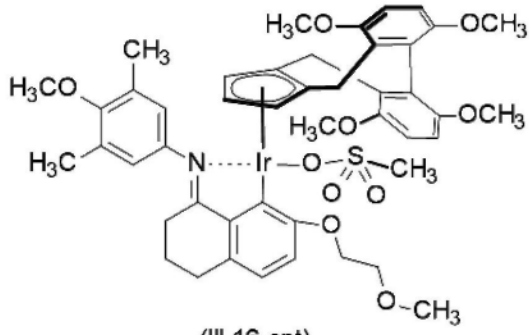

(III-1-ent)

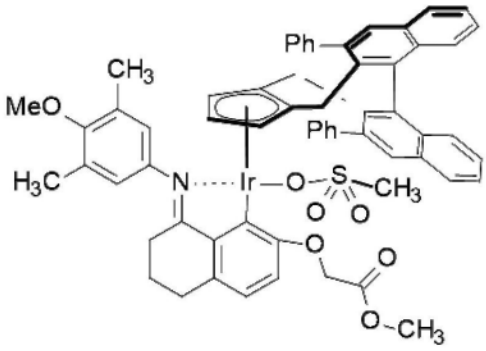

(III-2-ent)


(III-3-ent)


(III-4-ent)

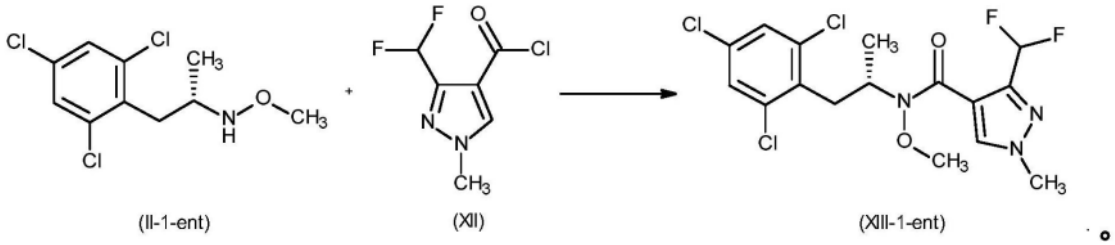

(III-15-ent)


(III-16-ent)

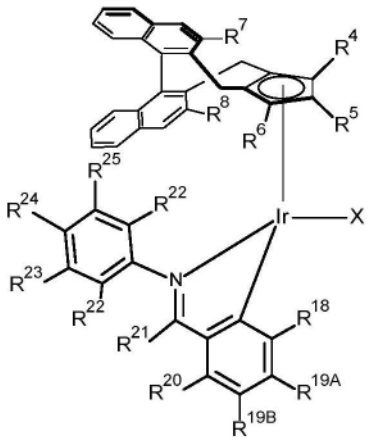

(III-24-ent)

13.根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中,所述具有式(II)的羟胺是(2S)-N-甲氧基-1-(2,4,6-三氯苯基)丙烷-2-胺(II-1-ent)。

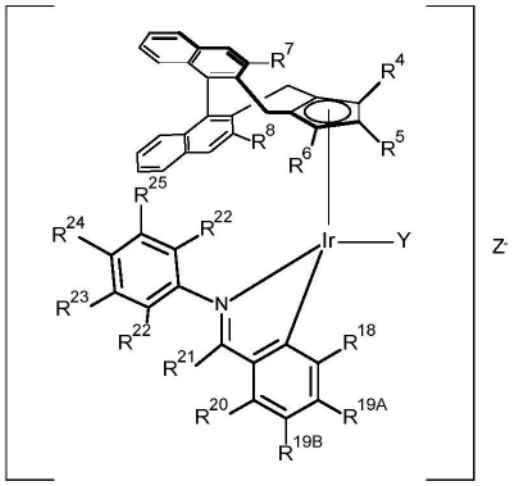
14.根据权利要求13所述的方法,其中,所述(2S)-N-甲氧基-1-(2,4,6-三氯苯基)丙烷-2-胺(II-1-ent)进一步与3-(二氟甲基)-1-甲基-吡唑-4-甲酰氯(XII)反应以提供3-(二氟甲基)-N-甲氧基-1-甲基-N-[(1S)-1-甲基-2-(2,4,6-三氯苯基)乙基]吡唑-3-甲酰胺(XIII-1-ent):


(II-1-ent) (XII) (XIII-1-ent)

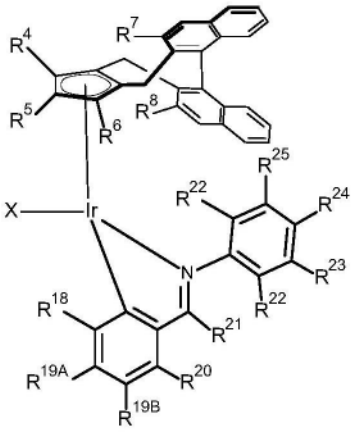
15.一种具有式(IIIc)、(IIId)、(IIIc-ent)或(IIId-ent)的化合物:



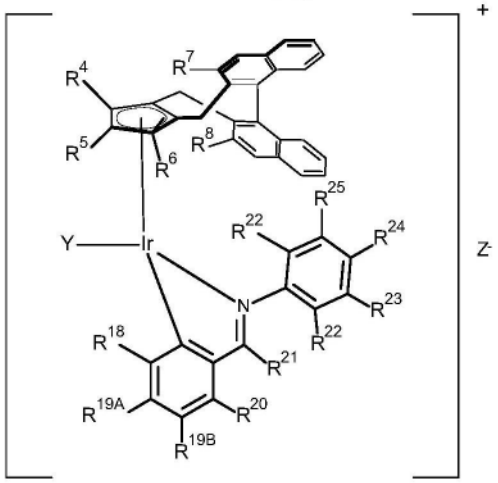
(IIIc)



(IIId)



(IIIc-ent)



(IIId-ent)

其中,R^4、R^5和R^6各自独立地是氢或C_1-C_3烷基;

R^7和R^8各自独立地是氢、羟基、C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、C_3-C_8环烷基、苯基、苯氧基、萘基、苄基、或叔丁基二苯基甲硅烷基氧基,其中每个苯基、萘基或苄基部分的芳香族环任选地被1至5个选自以下的基团取代:C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6烷氧基;

R^{18}、R^{19A}、R^{19B}、R^{20}、R^{22}、R^{23}、R^{24}和R^{25}各自独立地是氢、卤素、C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8卤代烷氧基、C_1-C_8烷氧基羰基,其中每个C_1-C_8烷氧基部分任选地被1至2个选自以下的基团取代:羟基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基羰基和苯基;

R^{21}是氢、C_1-C_8烷基或苯基,其中每个苯基部分任选地被1至5个选自以下的基团取代:C_1-C_8烷基和C_1-C_8烷氧基;或

R^{20}和R^{21}与它们所附接的碳原子一起可以形成6元至8元部分饱和的环烷基或杂环基环,其中所述杂环部分是包含1或2个杂原子的非芳香族环,并且其中这些杂原子单独地选自N、O和S;

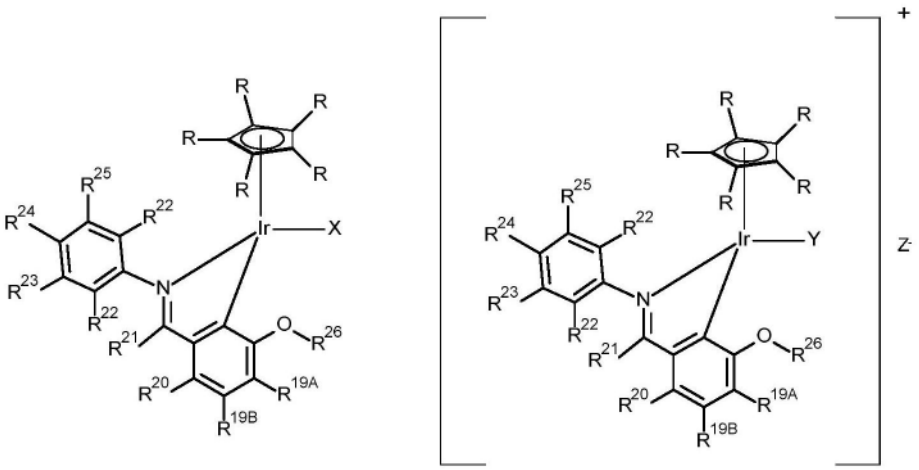
X是甲磺酸根、甲苯磺酸根、间硝基苯磺酸根、硫酸根、硫酸氢根、三氟甲磺酸根或三氟乙酸根;

Y是H_2O、PhCN或MeCN;并且

Z是甲磺酸根、甲苯磺酸根、间硝基苯磺酸根、硫酸根、硫酸氢根、三氟甲磺酸根、四氟硼

酸根、六氟磷酸根、四苯基硼酸根或四(3,5-双(三氟甲基)苯基)硼酸根。

16.一种具有式(IIIe)或(IIIf)的化合物:



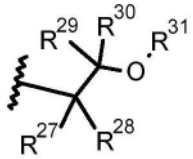
(IIIe) (IIIf)

其中,每个R独立地是氢或C_1-C_8烷基;

R^{19A}、R^{19B}、R^{20}、R^{22}、R^{23}、R^{24}和R^{25}各自独立地是氢、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、或C_1-C_6烷氧基羰基,其中每个C_1-C_6烷氧基部分任选地被1或2个选自以下的基团取代:羟基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基羰基和苯基;

R^{21}是氢、C_1-C_8烷基或苯基,其中每个苯基部分任选地被1至5个选自以下的基团取代:C_1-C_8烷基和C_1-C_8烷氧基;或

R^{20}和R^{21}与它们所附接的碳原子一起可以形成6元至8元部分饱和的环烷基或杂环基环,其中所述杂环部分是包含1或2个杂原子的非芳香族环,并且其中这些杂原子单独地选自N、O和S;

R^{26}是具有以下结构的衍生物:R^{26} = 

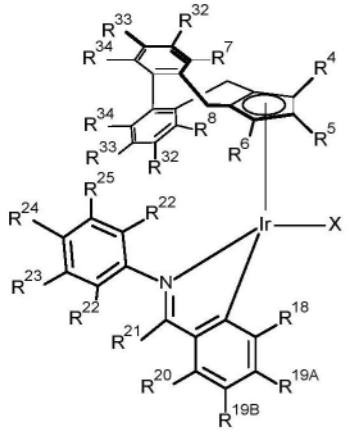
其中R^{27}、R^{28}、R^{29}、R^{30}和R^{31}各自独立地选自氢、C_1-C_8烷基、C_3-C_6环烷基和苯基,其中每个苯基部分任选地被1至5个选自以下的基团取代:C_1-C_3烷基、卤素和C_1-C_3烷氧基;并且其中,R^{27}和R^{28}可以是不相同的,或R^{29}和R^{30}可以是不相同的;

X表示阴离子基团;

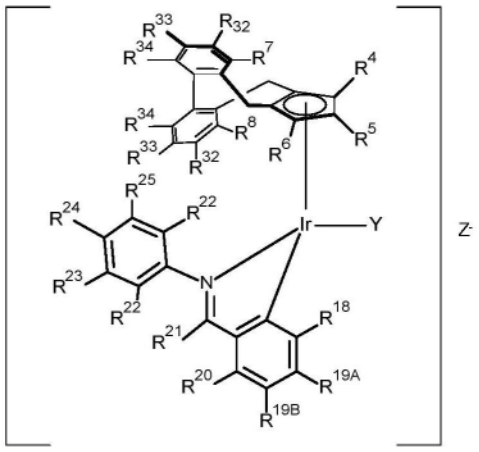
Y表示中性配体;并且

Z表示阴离子基团。

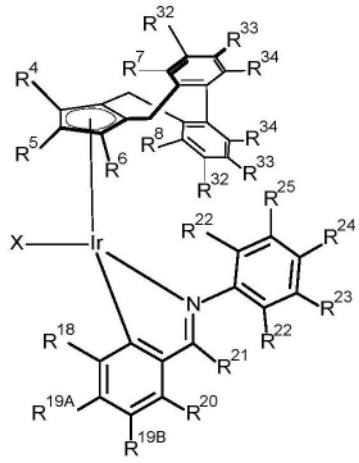
17.一种具有式(IIIg)、(IIIh)、(IIIg-ent)或(IIIh-ent)的化合物:



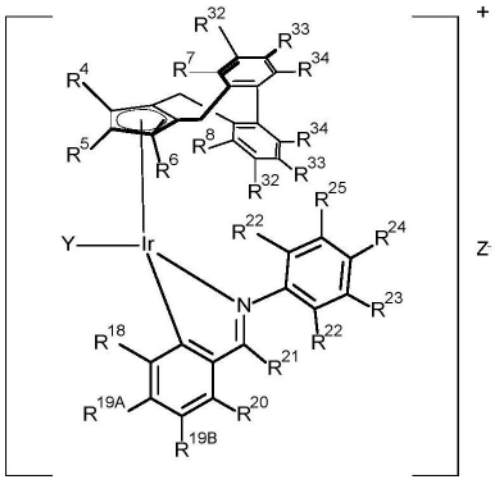
(IIIg)



(IIIh)



(IIIg-ent)



(IIIh-ent)

其中,R^4、R^5和R^6各自独立地是氢或C_1-C_3烷基;

R^7和R^8各自独立地是氢、羟基、C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、C_3-C_8环烷基、苯基、苯氧基、萘基、苄基、或叔丁基二苯基甲硅烷基氧基,其中每个苯基、萘基或苄基部分的芳香族环任选地被1至5个选自以下的基团取代:C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6烷氧基;

R^{18}、R^{19A}、R^{19B}、R^{20}、R^{22}、R^{23}、R^{24}和R^{25}各自独立地是氢、卤素、C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8卤代烷氧基、或C_1-C_8烷氧基羰基,其中每个C_1-C_8烷氧基部分任选地被1或2个选自以下的基团取代:羟基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基羰基和苯基;

R^{21}是氢、C_1-C_8烷基或苯基,其中每个苯基部分任选地被1至5个选自以下的基团取代:C_1-C_8烷基和C_1-C_8烷氧基;或

R^{20}和R^{21}与它们所附接的碳原子一起可以形成6元至8元部分饱和的环烷基或杂环基环,其中所述杂环部分是包含1或2个杂原子的非芳香族环,并且其中这些杂原子单独地选自N、O和S;

R^{32}和R^{33}各自独立地是氢、卤素、C_1-C_3烷基、或C_1-C_3烷氧基;

R^{34}是卤素、C_1-C_3烷基、或C_1-C_3烷氧基;或

R^{32}和R^{33}、或R^{33}和R^{34}、或R^{34}和R^{34}与它们所附接的碳原子一起可以形成5元至10元碳环基或杂环基环,其中所述杂环部分是包含1、2或3个杂原子的单环,其中这些杂原子单独地选

自N、O和S；

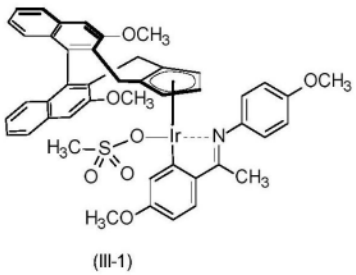
X是甲磺酸根、甲苯磺酸根、间硝基苯磺酸根、硫酸根、硫酸氢根、三氟甲磺酸根或三氟乙酸根；

Y是H_2O、PhCN或MeCN；并且

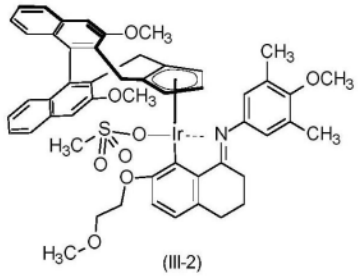
Z是甲磺酸根、甲苯磺酸根、间硝基苯磺酸根、硫酸根、硫酸氢根、三氟甲磺酸根、四氟硼酸根、六氟磷酸根、四苯基硼酸根或四(3,5-双(三氟甲基)苯基)硼酸根。

18.根据权利要求17的化合物，其中每个C_1-C_8烷氧基部分任选地被1或2个选自以下的基团取代：羟基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8烷基和苯基。

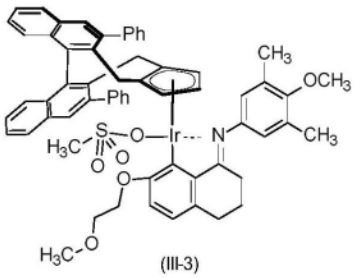
19.一种具有式(III-1)、(III-2)、(III-3)、(III-4)、(III-15)、(III-16)、(III-24)、(III-1-ent)、(III-2-ent)、(III-3-ent)、(III-4-ent)、(III-16-ent)、(III-24-ent)或(III-15-ent)的化合物：



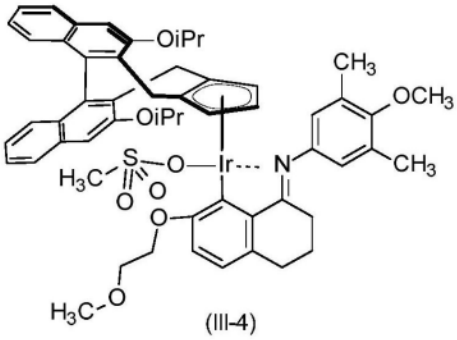
(III-1)



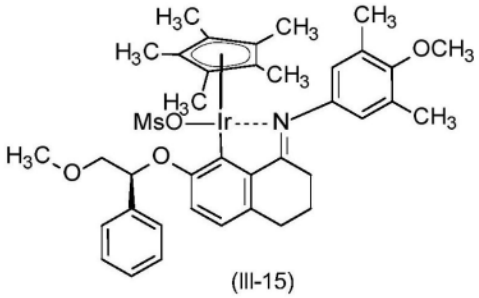
(III-2)



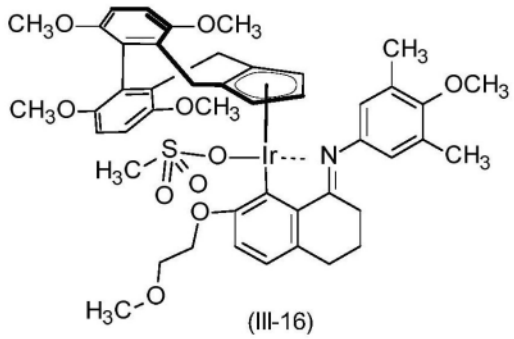
(III-3)



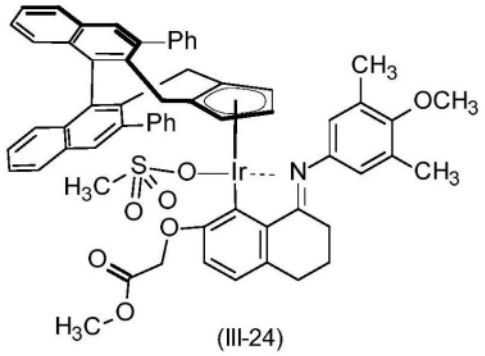
(III-4)



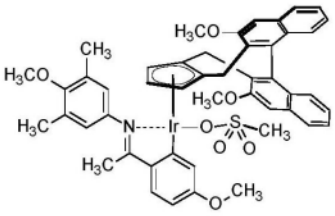
(III-15)



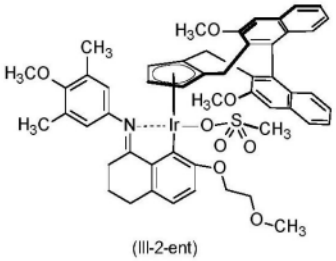
(III-16)



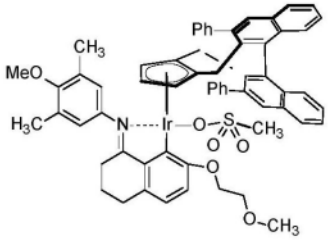
(III-24)



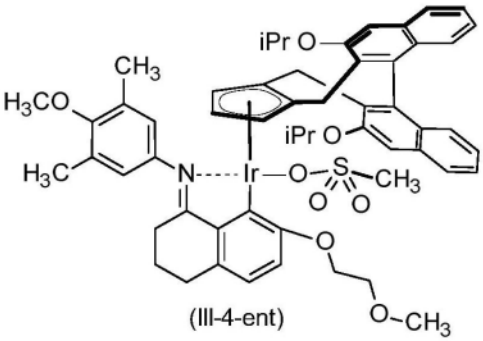
(III-1-ent)



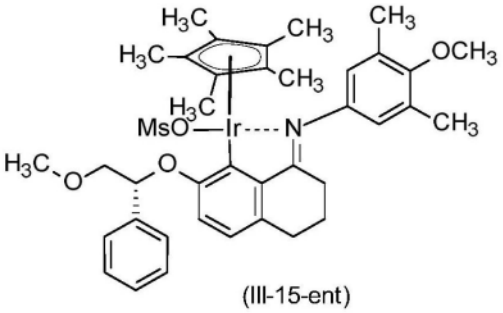
(III-2-ent)



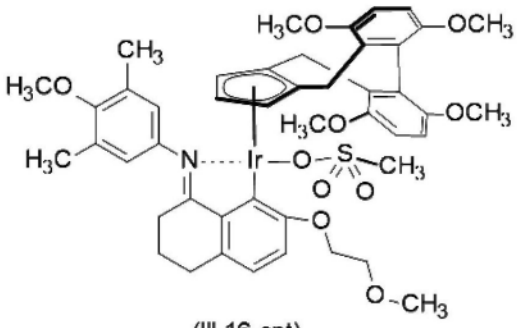
(III-3-ent)



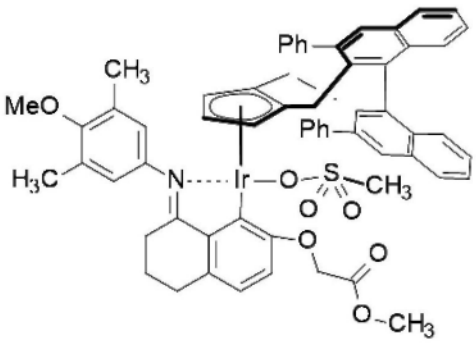
(III-4-ent)



(III-15-ent)



(III-16-ent)

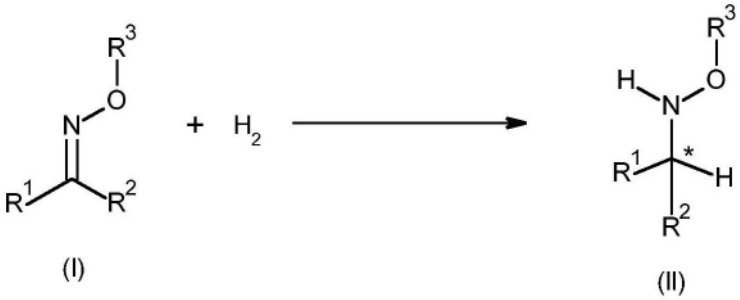


(III-24-ent)

对映选择性方法

[0001] 本发明涉及一种用于肟的对映选择性铱催化氢化的新颖方法。

[0002] 更确切地,本发明涉及用于在铱催化剂和酸的存在下氢化具有式(I)的肟以产生具有式(II)的羟胺及其盐的方法:

[0003] 

(I) (II)

[0004] 其中用星号标记的位置是不对称中心并且以过量产生具有式(II)的羟胺的一种立体异构体。

[0005] 从WO 14/206855和WO 15/052076已知一些具有通式(II)的手性羟胺是杀有害生物活性化合物的中间体。

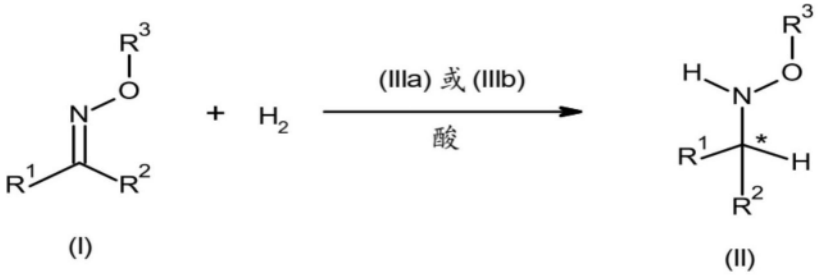
[0006] 与通过均相金属催化亚胺氢化生产手性胺的众多现有方法(Chem.Rev.[化学评论]2011,111,1713)相比,类似的通过肟还原合成手性羟胺仍不清楚。

[0007] 在文献中在J.Org.Chem.[有机化学杂志]1997,5385和WO 14/206855中描述了在手性氨基醇的存在下使用硼烷络合物作为还原剂的肟醚的不对称还原。与氢化相比,硼烷还原法的主要缺点是还原剂的成本高,方法的低原子经济性导致形成化学计量量的废物。进一步在许多情况下,如J.Chem.Soc.Perkin Trans.I[化学会志柏尔金汇刊第I辑],1985,2039;Tetrahedron:Asymmetry[四面体:不对称性]2003,14,1463,硼烷肟还原经受过度还原成对应的伯胺。

[0008] 肟和肟醚均相氢化成羟胺的报道很少。肟的过渡金属催化氢化通常受到过度还原为相应伯胺以及催化效率低的困扰(钴催化-Bull.Chem.Soc.Jpn.[日本化学学会通报]1963,36,763;钌催化-Tetrahedron:Asymmetry[四面体:不对称性]1992,3,1283;铑催化-J.Chem.Soc.Chem.Commun.[化学学会化学通讯杂志]1995,1767;Org.Lett.[有机快报]2013,15,484;Tetrahedron:Asymmetry[四面体:不对称性]2016,27,268;铱催化-Synth.Commun.[合成通讯]2001,31,2767)。

[0009] EP 1862446披露了使用氢、双(1,5-环辛二烯)铱(I)四氟硼酸盐或双(1,5-环辛二烯)铑(I)四氟硼酸盐和(R)-1-[(S)-2-二苯基膦基二茂铁基]乙基二叔丁基膦的组合对3-甲氧基亚氨基酯进行均相对映选择性氢化。然而,在实践中该方法限于3-酮酯的肟的范围。此种底物可以互变异构为2,3-不饱和酯,因此所述肟氢化反应其实是碳-碳双键还原。

[0010] 出人意料地,现在已经发现对映异构体富集的具有式(II)的化合物可以在具有式(IIIa)或式(IIIb)的手性铱催化剂和酸的存在下通过肟和氢的还原制备:

[0011] 

(I) (II)

[0012] 其中用星号标记的位置是不对称中心并且以过量产生具有式(II)的羟胺的一种立体异构体;

[0013] R^1和R^2各自独立地是C_1-C_8烷基、C_1-C_8羟烷基、C_1-C_8氰基烷基、C_1-C_6烷氧基C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_2-C_6烯基、C_3-C_8环烷基、苯基、苯基C_1-C_3烷基、苯基磺酰基C_1-C_3烷基、C_1-C_6烷氧基羰基、桥连碳环基、杂环基或杂芳基,并且其中这些环烷基、苯基、杂环基和杂芳基部分各自任选地被1至5个选自以下的基团取代:羟基、卤素、C_1-C_6烷基、C_3-C_8环烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、苯基、杂芳基、C_1-C_6烷氧基羰基、酰氨基、酰胺基、氰基、硝基、叠氮基和C_2-C_6烯基;或选自以下的单个基团:频哪醇硼烷、苯基磺酰基、苯基C_1-C_3烷基、或苯基C_1-C_3烷氧基;

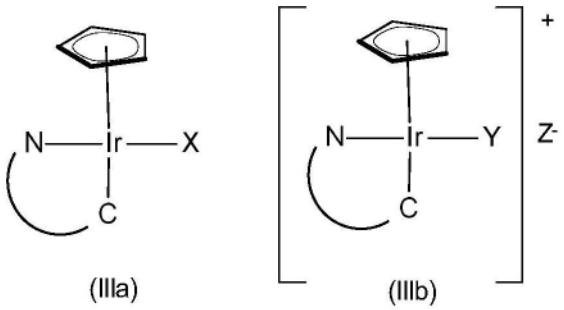
[0014] R^3是氢、C_1-C_8烷基、C_1-C_8羟烷基、C_1-C_8氰基烷基、C_1-C_6烷氧基C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_2-C_6烯基、C_3-C_8环烷基、苯基C_1-C_3烷基、杂环基C_1-C_3烷基或杂双环基C_1-C_3烷基,其中这些环烷基和杂环基部分各自任选地被1至5个选自以下的基团取代:羟基、卤素、C_1-C_6烷基、C_3-C_8环烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、苯基、杂芳基、C_1-C_6烷氧基羰基、酰氨基、酰胺基、氰基、叠氮基、硝基和C_2-C_6烯基;

[0015] 并且其中R^1和R^2不能相同;或

[0016] R^1和R^2与它们所附接的碳原子一起可以形成4元至9元饱和或部分饱和的不对称的环烷基或不对称的杂环基环,其中所述杂环部分是包含1、2或3个杂原子的非芳香族单环,其中所述杂原子单独地选自N、O和S;或

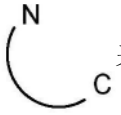
[0017] R^1和R^3与它们分别附接的碳和氧原子一起可以形成5元至8元非芳香族杂环基环、或8元至10元部分饱和的杂双环基环。

[0018] 其中具有式(IIIa)和(IIIb)的铱催化剂是:

[0019] 

(IIIa) (IIIb)

[0020] 其中表示任选地取代的环戊二烯基配体;

[0021] 

表示包含至少一个与铱配位的碳原子和至少一个与铱配位的氮原子的二齿螯合配体;

[0022] X表示阴离子基团;

[0023] Y表示中性配体;并且

[0024] Z表示阴离子基团。

[0025] 在取代基被指示为“任选地取代”时,这意味着它们可以带有或可以不带有一个或多个相同的或不同的取代基。例如,被1、2或3个卤素取代的C_1-C_8烷基可以包括但不限于-CH_2Cl、-$CHCl_2$、-CCl_3、-CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-CH_2CF_3或-CF_2CH_3基团。作为另一个实例,被1、2或3个卤素取代的C_1-C_6烷氧基可以包括但不限于CH_2ClO-、$CHCl_2O$-、CCl_3O-、CH_2FO-、CHF_2O-、CF_3O-、CF_3CH_2O-或CH_3CF_2O-基团。

[0026] 如本文使用的,术语“卤素(halogen或halo)”是指氟(fluorine,fluoro)、氯(chlorine,chloro)、溴(bromine,bromo)或碘(iodine,iodo),优选氟、氯或溴。最优选地,卤素是氯。

[0027] 如本文使用的,氰基意指-CN基团。

[0028] 如本文使用的,术语“羟基(hydroxyl)”或“羟基(hydroxy)”意指-OH基团。

[0029] 如本文使用的,氨基意指-NH_2基团。

[0030] 如本文使用的,酰胺基意指-(C=O)NR_aR_a基团,其中R_a是如下一般地定义的C_1-C_4烷基基团。

[0031] 如本文使用的,硝基意指-NO_2基团。

[0032] 如本文使用的,叠氮基意指-N_3基团。

[0033] 如本文中所使用的,术语“C_1-C_8烷基”是指仅由碳原子和氢原子组成的直链的或支链的烃链基团,所述烃链基团不含不饱和度、具有从一至八个碳原子、并且通过单键附接至分子的剩余部分。C_1-C_6烷基、C_1-C_4烷基、C_1-C_3烷基和C_1-C_2烷基应相应地解释。C_{1-8}烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基和1-二甲基乙基(叔丁基)。“C_1-C_2亚烷基”基团是指C_1-C_2烷基的相应定义,不同之处在于此种基团是通过两个单键附接至分子的剩余部分。C_1-C_2亚烷基的实例是-CH_2-和-CH_2CH_2-。

[0034] 如本文使用的,术语“C_2-C_6烯基”是指仅由碳原子和氢原子组成的直链或支链的烃链基团,所述烃链基团含有至少一个可以具有(E)-或(Z)-构型的双键,具有从二至六个碳原子,通过单键附接至分子的剩余部分。C_2-C_6烯基的实例包括但不限于乙烯基(ethenyl(vinyl))、丙-1-烯基、丙-2-烯基(烯丙基)和丁-1-烯基。

[0035] 如本文使用的,术语“C_1-C_8烷氧基”是指具有式-OR_a的基团,其中R_a是如上一般定义的C_{1-8}烷基基团。术语C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_3烷氧基和C_1-C_2烷氧基应相应地解释。C_1-C_8烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基和叔丁氧基。

[0036] 如本文使用的,术语“C_1-C_8羟烷基”是指被一个或多个羟基取代的如以上一般定义的C_1-C_8烷基基团。C_1-C_8羟烷基的实例包括但不限于羟甲基、羟乙基和羟丁基。

[0037] 如本文使用的,术语“C_1-C_8氰基烷基”是指被一个或多个氰基取代的如以上一般定义的C_1-C_8烷基基团。C_1-C_8氰基烷基的实例包括但不限于氰基甲基、氰基乙基和氰基丁基。

[0038] 如本文使用的,术语“C_1-C_6烷氧基C_1-C_8烷基”是指具有式R_aOR_b-的基团,其中R_a是如上一般定义的C_1-C_6烷基,并且R_b是如上一般定义的C_1-C_8亚烷基基团。C_1-C_6烷氧基C_1-C_8烷基的实例包括但不限于甲氧基甲基、甲氧基乙基、甲氧基丁基、乙氧基甲基、以及乙氧基乙基。

[0039] 如本文使用的,术语“C_1-C_8卤代烷氧基”是指被一个或多个相同或不同的卤素原子取代的如上定义的-OR_a基团。C_1-C_8卤代烷氧基的实例包括但不限于氟甲氧基、氟乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基和3,3,3-三氟丙氧基。

[0040] 如本文使用的,术语“(羟基)-C_1-C_8烷氧基”是指被一个或多个羟基取代的如上定义的-OR_a基团。(羟基)-C_1-C_8烷氧基的实例包括但不限于2-羟基乙氧基。

[0041] 如本文使用的,术语“(C_1-C_8烷氧基)-C_1-C_8烷氧基”是指-OR_a基团,其中R_a是如上定义的被单个如上定义的C_1-C_8烷氧基取代的C_1-C_8烷基基团。(C_1-C_8烷氧基)-C_1-C_8烷氧基的实例包括但不限于2-甲氧基乙氧基。

[0042] 如本文使用的,术语“(C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷氧基)-C_1-C_8烷氧基”是指具有式(R_aOR_bO)R_cO-基团的基团,其中R_a、R_b和R_c各自独立地是如上一般定义的C_1-C_8烷基基团。(C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷氧基)-C_1-C_8烷氧基的实例包括但不限于2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基。

[0043] 如本文使用的,术语“C_1-C_4烷氧基(C_1-C_4烷氧基C_1-C_4烷基)-C_1-C_4烷氧基”是指具有式R_aO(R_bOR_c)R_dO-的基团,其中R_a、R_b、R_c和R_d各自独立地是如上一般定义的C_1-C_4烷基基团。C_1-C_4烷氧基(C_1-C_4烷氧基C_1-C_4烷基)-C_1-C_4烷氧基的实例包括但不限于[2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)乙氧基]。

[0044] 如本文使用的,术语“C_1-C_8卤代烷基”是指如上一般定义的C_1-C_8烷基基团,其被一个或多个相同或不同的卤素原子取代。C_1-C_8卤代烷基的实例包括但不限于氟甲基、氟乙基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基和3,3,3-三氟丙基。

[0045] 如本文使用的,术语“C_1-C_6烷氧基羰基”是指具有式R_aOC(O)-的基团,其中R_a是如上一般定义的C_1-C_6烷基基团。

[0046] 如本文使用的,术语“(C_1-C_3烷氧基羰基)-C_1-C_3烷氧基”是指具有式(R_aOC(O))R_bO-的基团,其中R_a和R_b各自独立地是如上一般定义的C_1-C_3烷基基团。(C_1-C_3烷氧基羰基)-C_1-C_3烷氧基的实例包括但不限于2-甲氧基-2-氧代-乙氧基。

[0047] 如本文使用的,术语“C_3-C_8环烷基”是单环基团,其是饱和的或部分不饱和的并且含有3至8个碳原子。C_3-C_6环烷基和C_3-C_5环烷基应相应地解释。C_3-C_8环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯-1-基、环戊烯-3-基和环己烯-3-基。

[0048] 如本文使用的,术语“碳双环基”是指包含两个环并含有从5至9个碳原子的部分不饱和环体系。碳双环基的实例包括但不限于茚满基。

[0049] 如本文使用的,术语“桥连碳环基”是指含有从7至10个碳原子的饱和体系,其包含两个或更多个环,例如三个环,并且进一步包含至少一个桥,即,连接两个桥头原子的单个原子或无分支原子链。桥连碳环基的实例包括但不限于降冰片基、双环[2.2.2]辛烷基和金刚烷基。

[0050] 如本文使用的,术语“苯基C_1-C_3烷基”是指通过如以上定义的C_1-C_3亚烷基基团附接至分子的剩余部分的苯环。苯基C_1-C_3烷基的实例包括但不限于苄基。

[0051] 如本文使用的,术语“苯基磺酰基”是指通过S(O)$_2$-基团附接至分子的剩余部分的苯基环。

[0052] 如本文使用的,术语“苯基磺酰基C_1-C_3烷基”是指如上定义的通过如上定义的C_1-C_3亚烷基基团附接至分子的剩余部分的苯基磺酰基。苯基磺酰基C_1-C_3烷基的实例包括但不限于苯基磺酰基甲基。

[0053] 如本文使用的,术语“杂环基”是指稳定的4元、5元或6元非芳香族单环,其包含1、2或3个杂原子,其中所述杂原子单独地选自N、O和S。所述杂环基可以经碳原子或杂原子键合至分子的剩余部分。杂环基的实例包括但不限于吖丙啶基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、四氢呋喃基、二氢吡喃基、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、二氧戊环基、二硫戊烷基和噻唑烷基。

[0054] 如本文使用的,术语“杂环基C_1-C_3烷基”是指通过如上定义的C_1-C_3亚烷基连接基附接至分子的剩余部分的如上定义的杂环基环。

[0055] 如本文使用的,术语“杂双环基”是指包含两个环并含有从4至10个碳原子的部分不饱和环体系。杂双环基的实例包括但不限于3,4-二氢-1H-2,3-苯并噁嗪。

[0056] 如本文使用的,术语“杂双环基C_1-C_3烷基”是指通过如上定义的C_1-C_3亚烷基连接基附接至分子的剩余部分的如上定义的杂双环体系。

[0057] 如本文使用的,术语“杂芳基”一般是指包含1或2个单独地选自氮、氧和硫的杂原子的5元或6元单环芳香族环基团。该杂芳基基团可以经由碳原子或杂原子键合至分子的剩余部分。杂芳基的实例包括但不限于呋喃基、吡咯基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基和吡啶基。

[0058] 如本文中所使用的,=O表示氧代基(oxo),例如如在羰基(-C(=O)-)基团中所见。

[0059] 如本文使用的,O-甲磺酰基或甲磺酸酯是指具有式-OS(O)$_2CH_3$的基团。

[0060] 如本文使用的,O-甲苯磺酰基或甲苯磺酸酯是指具有式-OS(O)$_2C_6H_4$-对CH_3的基团。

[0061] 如本文使用的,O-间硝基苯磺酰基或间硝基苯磺酸酯是指具有式-OS(O)$_2C_6H_4$-p-NO_2的基团。

[0062] 如本文使用的,O-三氟甲磺酰基或三氟甲磺酸酯是指具有式-OS(O)$_2CF_3$的基团。

[0063] 如本文使用的,O-三氟乙酰基或三氟乙酸酯是指具有式-OC(O)CF_3的基团。

[0064] 如本文使用的,四氟硼酸根是指具有式BF_4^-的基团。

[0065] 如本文使用的,四苯基硼酸根是指具有式$B(C_6H_5)_4^-$的基团。

[0066] 如本文使用的,四(3,5-双(三氟甲基)苯基)硼烷基是指具有式$B(3,5-(CF_3)_2C_6H_3)_4^-$的基团。

[0067] 如本文使用的,六氟磷酸根是指具有式PF_6^-的基团。

[0068] 如本文使用的,硫酸根是指具有式SO_4^{2-}的基团。

[0069] 如本文使用的,硫酸氢根是指具有式HSO_4^-的基团。

[0070] 如本文使用的,术语“芳香族”或“芳基”是指仅由碳原子和氢原子组成的芳香族环体系,该芳香族环体系可以是单环的、二环的或三环的。此类环体系的实例包括苯基、萘基、蒽基、茚基或菲基。

[0071] 以下清单提供了关于本文披露的化合物的取代基R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^{18}、R^{19A}、R^{19B}、R^{20}、R^{21}、R^{22}、R^{23}、R^{24}、R^{25}、R^{26}、R^{27}、R^{28}、R^{29}、R^{30}、R^{31}、R^{32}、R^{33}、R^{34}、X、Y和Z的定义,包括优选定义。对于这些取代基中的任何一个,以下给出的任何定义都可以结合以下或在本文件中的其他地方给出的任何其他取代基的任何定义。

[0072] R^1和R^2各自独立地是C_1-C_8烷基、C_1-C_8羟烷基、C_1-C_8氰基烷基、C_1-C_6烷氧基C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_2-C_6烯基、C_3-C_8环烷基、苯基、苯基C_1-C_3烷基、苯基磺酰基C_1-C_3烷基、C_1-

C_6烷氧基羰基、桥连碳环基、杂环基或杂芳基,其中这些环烷基、苯基、杂环基和杂芳基部分各自任选地被1至5个选自以下的基团取代:羟基、卤素、C_1-C_6烷基、C_3-C_8环烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、苯基、杂芳基、C_1-C_6烷氧基羰基、酰氨基、酰胺基、氰基、硝基、叠氮基和C_2-C_6烯基;或选自以下的单个基团:频哪醇硼烷、苯基磺酰基、苯基C_1-C_3烷基、以及苯基C_1-C_3烷氧基。

[0073] 在一个实施例中,R^1是C_1-C_6烷基、C_1-C_4羟烷基、C_1-C_4氰基烷基、C_1-C_4烷氧基C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_2-C_6烯基、C_5-C_8环烷基、苯基、苯基C_1-C_3烷基、苯基磺酰基C_1-C_3烷基、C_1-C_2烷氧基羰基、桥连C_7-C_{10}碳环基、杂环基或杂芳基,其中这些环烷基、苯基、杂环基和杂芳基部分各自任选地被1至3个选自以下的基团取代:羟基、卤素、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3烷氧基、苯基、杂芳基、C_1-C_3烷氧基羰基、酰氨基、酰胺基、氰基、硝基、叠氮基和C_2-C_6烯基;或选自以下的单个基团:频哪醇硼烷、苯基磺酰基、苯基C_1-C_2烷基、以及苯基C_1-C_2烷氧基。

[0074] 优选地,R^1是C_1-C_6烷基、C_1-C_3羟烷基、C_1-C_3烷氧基C_1-C_3烷基、C_2-C_4烯基、C_5-C_6环烷基、苯基、苯基C_1-C_3烷基、C_1-C_2烷氧基羰基、桥连C_8-C_{10}碳环基、杂环基或杂芳基,其中这些环烷基、苯基、杂环基和杂芳基部分各自任选地被1至3个选自以下的基团取代:羟基、卤素、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3烷氧基、酰氨基、酰胺基、氰基、硝基、叠氮基和C_2-C_6烯基;或选自以下的单个基团:频哪醇硼烷、苯基磺酰基、苯基C_1-C_2烷基、以及苯基C_1-C_2烷氧基。

[0075] 更优选地,R^1是C_1-C_6烷基、环已基、苯基、苯基C_1-C_2烷基、金刚烷基或杂芳基,其中这些苯基和杂芳基部分各自任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、羟基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3烷氧基、硝基、叠氮基和C_2-C_6烯基;或选自以下的单个基团:频哪醇硼烷、苯基磺酰基和苯基C_1-C_3烷氧基。

[0076] 甚至更优选地,R^1是C_1-C_4烷基、环已基、苯基、苄基、金刚烷基或杂芳基,其中这些苯基和杂芳基部分各自任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素、羟基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3烷氧基、硝基、叠氮基和C_2-C_6烯基;或选自以下的单个基团:频哪醇硼烷和苯基磺酰基。

[0077] 还更优选地,R^1是异丙基、叔丁基、环已基、金刚烷基、苯基、2-甲氧基苯基、2-硝基苯基、4-甲氧基苯基、4-三氟苯基、4-叠氮基苯基、4-乙烯基苯基、2-萘基甲氧基苯基、[4-(4,4,5,5-四甲基-1,2,3-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基]、1-羟基苄基、2-溴苄基、4-甲氧基苄基、1,1-二苯基甲基、1,1-二甲基苄基、2,4,6-三甲基苄基、2,4,6-三氯苄基、2-噻吩基、或1-(苯磺酰基)吡咯-3-基。

[0078] 在一个实施例中,R^2是C_1-C_6烷基、羟基C_1-C_4烷基、C_1-C_4氰基烷基、C_1-C_4烷氧基C_1-C_6烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_2-C_4烯基、C_1-C_4烷氧基羰基、C_3-C_8环烷基、苯基、苯基C_1-C_3烷基、苯基磺酰基C_1-C_3烷基、杂环基或杂芳基,其中这些环烷基、苯基、杂环基和杂芳基部分各自任选地被1至3个选自以下的基团取代:羟基、卤素、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4烷氧基、苯基、杂芳基、C_1-C_3烷氧基羰基、酰氨基、酰胺基、氰基、硝基、叠氮基和C_2-C_4烯基。

[0079] 优选地,R^2是C_1-C_4烷基、羟基C_1-C_3烷基、C_1-C_3氰基烷基、C_1-C_3烷氧基C_1-C_4烷基、C_1-C_3卤代烷基、C_2-C_3烯基、C_1-C_3烷氧基羰基、C_3-C_6环烷基、苯基磺酰基C_1-C_3烷基、杂环基或杂芳基,其中这些环烷基、苯基、杂环基和杂芳基部分各自任选地被1至3个选自以下的基团取代:羟基、卤素、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3烷氧基和C_1-C_2烷氧基羰基。

[0080] 更优选地，R^2是C_1-C_4烷基、羟基C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基C_1-C_4烷基、C_1-C_3烷氧基羰基、C_3-C_6环烷基、苯基磺酰基C_1-C_3烷基或杂环基，其中该苯基部分任选地被1或2个选自以下的基团取代：羟基、卤素、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、甲氧基羰基和乙氧基羰基。

[0081] 甚至更优选地，R^2是C_1-C_4烷基、羟甲基、羟乙基、甲氧基丁基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、C_5-C_6环烷基、苯基磺酰基C_1-C_2烷基或杂环基，其中该苯基部分任选地被选自以下的单个基团取代：卤素、甲基、三氟甲基和甲氧基。

[0082] 还更优选地，R^2是甲基、异丙基、叔丁基、羟甲基、甲氧基丁基、乙氧基羰基、环戊基、环己基、四氢吡喃基、或对甲苯磺酰基甲基。

[0083] 在一个实施例中，R^1和R^2与它们所附接的碳原子一起可以形成4元至9元饱和或部分饱和的不对称的环烷基、不对称的双环基、或不对称的杂环基环，其中该杂环部分是包含1、2或3个杂原子的非芳香族单环，其中这些杂原子单独地选自N、O和S，并且其中这些环烷基、双环基和杂环基环体系可以各自任选地被1至3个选自以下的基团取代：羟基、卤素、C_1-C_3烷基、C_3-C_4环烷基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷氧基羰基、氰基和硝基。

[0084] 优选地，R^1和R^2与它们所附接的碳原子一起可以形成4元至9元饱和或部分饱和的不对称的环烷基、不对称的双环基、或不对称的杂环基环，其中该杂环部分是包含1或2个杂原子的非芳香族单环，其中这些杂原子单独地选自N和O，并且其中这些环烷基、双环基和杂环基环体系可以各自任选地被1至3个选自以下的基团取代：羟基、卤素、C_1-C_3烷基、C_3-C_4环烷基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷氧基羰基、氰基和硝基。

[0085] 更优选地，R^1和R^2与它们所附接的碳原子一起可以形成4元至9元饱和或部分饱和的不对称的环烷基或不对称的碳双环基，并且其中这些环烷基和双环基环体系可以各自任选地被1至3个选自以下的基团取代：羟基、卤素、C_1-C_3烷基、C_3-C_4环烷基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷氧基羰基、氰基和硝基。

[0086] 甚至更优选地，R^1和R^2与它们所附接的碳原子一起可以形成8元至9元饱和或部分饱和的不对称的碳双环基，其任选地被1至3个选自以下的基团取代：羟基、卤素、C_1-C_3烷基、C_3-C_4环烷基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷氧基羰基、氰基和硝基。

[0087] 还更优选地，R^1和R^2与它们所附接的碳原子一起可以形成不对称的茚满基部分，其任选地被1至3个选自以下的基团取代：羟基、卤素、C_1-C_3烷基、C_3-C_4环烷基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷氧基羰基、氰基和硝基。在一组特别优选的实施例中，R^1和R^2与它们所附接的碳原子一起可以形成不对称的茚满基部分，其任选地被选自以下的单个基团取代：羟基、卤素、甲基、乙基、环丙基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基和甲氧基羰基。在另一组特别优选的实施例中，R^1和R^2与它们所附接的碳原子一起可以形成不对称的2-甲基茚满-1-基或不对称的2-甲氧基羰基茚满-1-基。

[0088] 在一组实施例中，R^3是氢、C_1-C_8烷基、C_1-C_8羟烷基、C_1-C_8氰基烷基、C_1-C_6烷氧基C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_2-C_6烯基、C_3-C_8环烷基、苯基C_1-C_3烷基、杂环基C_1-C_3烷基或杂双环基C_1-C_3烷基，其中这些环烷基和杂环基部分各自任选地被1至5个选自以下的基团取代：羟基、卤素、C_1-C_6烷基、C_3-C_8环烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、苯基、杂芳基、C_1-C_6烷氧基羰基、酰氨基、酰胺基、氰基、叠氮基、硝基、氧代基和C_2-C_6烯基。

[0089] 优选地，R^3是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_4羟烷基、C_1-C_4氰基烷基、C_1-C_2烷氧基C_1-C_4烷基、

C_1-C_4卤代烷基、C_2-C_4烯基、C_3-C_6环烷基、苯基C_1-C_3烷基、杂环基C_1-C_3烷基或杂双环基C_1-C_3烷基,其中这些环烷基和杂环基部分各自任选地被1至3个选自以下的基团取代:羟基、卤素、C_1-C_3烷基、C_3-C_6环烷基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3烷氧基羰基、氰基、硝基、氧代基和C_2-C_4烯基。

[0090] 更优选地,R^3是氢、C_1-C_4烷基、苯基C_1-C_2烷基、杂环基C_1-C_2烷基或杂双环基C_1-C_2烷基,其中这些杂环基部分各自任选地被1或2个选自以下的基团取代:卤素、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、氰基、硝基、氧代基和C_2-C_4烯基。

[0091] 甚至更优选地,R^3是氢、C_1-C_4烷基、苄基、2-甲基-1,3,-二氧戊环基、或异吲哚啉-1,3-二酮-N-乙基。更优选地,R^3是氢、甲基、叔丁基、苄基、2-甲基-1,3,-二氧戊环基、或异吲哚啉-1,3-二酮-N-乙基。

[0092] 在一组实施例中,R^1和R^3与它们分别附接的碳和氧原子一起可以形成部分饱和的10元杂双环基团(包含选自氧和氮的2至3个杂原子)。优选地,R^1和R^3与它们分别附接的碳和氧原子一起可以形成3,4-二氢-1H-2,3-苯并噁嗪环。

[0093] 在另一组实施例中,R^1和R^2各自独立地是C_1-C_8烷基、C_1-C_8羟烷基、C_1-C_8氰基烷基、C_1-C_6烷氧基C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_2-C_6烯基、C_3-C_8环烷基、苯基、苯基C_1-C_3烷基或杂芳基,并且其中这些环烷基和苯基部分各自任选地被1至5个选自以下的基团取代:羟基、卤素、C_1-C_6烷基、C_3-C_8环烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、苯基、杂芳基、C_1-C_6烷氧基羰基、酰氨基、酰胺基、氰基、硝基和C_2-C_6烯基;

[0094] R^3是氢、C_1-C_8烷基、C_1-C_8羟烷基、C_1-C_8氰基烷基、C_1-C_6烷氧基C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_2-C_6烯基、C_3-C_8环烷基、苯基、苯基C_1-C_3烷基和杂芳基,并且其中这些环烷基和苯基部分各自任选地被1至5个选自以下的基团取代:羟基、卤素、C_1-C_6烷基、C_3-C_8环烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6烷氧基、苯基、杂芳基、C_1-C_6烷氧基羰基、酰氨基、酰胺基、氰基、硝基和C_2-C_6烯基;

[0095] 并且其中R^1和R^2不能相同;或

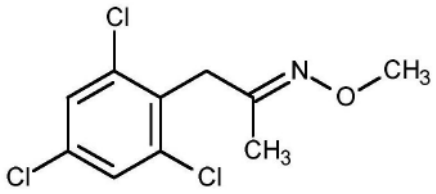
[0096] R^1和R^2与它们所附接的碳原子一起可以形成4元至8元不对称的饱和环烷基或不对称的杂环基环,其中该杂环部分是包含1、2或3个杂原子的非芳香族单环,其中这些杂原子单独地选自N、O和S。

[0097] 在另一组实施例中,R^1是苯基或苄基,其中每个苯基或苄基部分的芳香族环任选地被独立地选自氯、甲基、甲氧基、甲氧羰基和硝基的1、2或3个基团取代;

[0098] R^2表示甲基或异丙基;并且

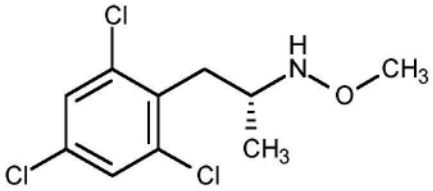
[0099] R^3表示氢、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、烯丙基或苄基,优选地氢、甲基、乙基、异丙基、叔丁基或苄基。

[0100] 优选地,具有式(I)的肟是N-甲氧基-1-(2,4,6-三氯苯基)丙烷-2-亚胺(即,具有式I-1的化合物);

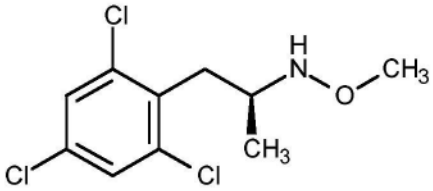
[0101] 

(I-1)。

[0102] 优选地,具有式(II)的羟胺是(2R)-N-甲氧基-1-(2,4,6-三氯苯基)丙烷-2-胺(即,具有式II-1的化合物)或(2S)-N-甲氧基-1-(2,4,6-三氯苯基)丙烷-2-胺(即,具有式II-1-ent的化合物),最优选地,(2S)-N-甲氧基-1-(2,4,6-三氯苯基)丙烷-2-胺(即,具有式II-1-ent的化合物):

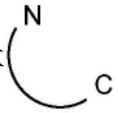
[0103] 

(II-1)



(II-1-ent)。

[0104] 在具有式(IIIa)或式(IIIb)的手性铱催化剂中,环戊二烯基配体是手性环戊二烯基配体;或

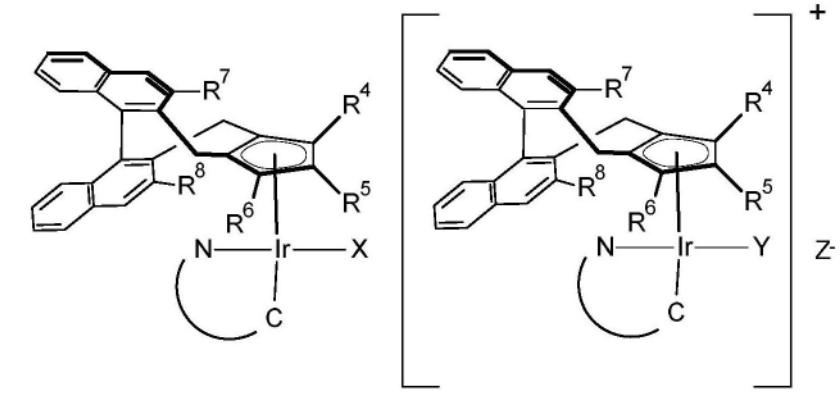
[0105] 二齿螯合配体是手性二齿螯合配体;或

[0106] 环戊二烯基配体和二齿螯合配体二者都是手性的。

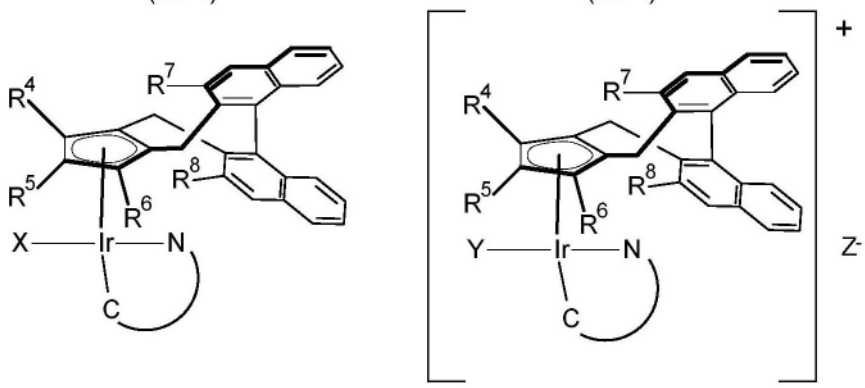
[0107] 在一个实施例中,环戊二烯基配体是手性环戊二烯基配体,此类配体例如描述于Angew.Chem.Int.Ed.[应用化学国际版]2018,57,5459;J.Am.Chem.Soc.[美国化学会会志]2016,138,5242;J.Am.Chem.Soc.[美国化学会会志]2016,138,3935;Acc.Chem.Res.[化学研究分析]2015,48,1308;J.Am.Chem.Soc.[美国化学会会志]2015,137,12478;Angew.Chem.Int.Ed.[应用化学国际版]2015,54,12149;Organometallics[有机金属]2019,38,3939;和Synlett[合成快报]2015,26,1490中。本领域技术人员会认识到,手性环戊二烯基配体的两种对映异构体都可以使用基本上相同的制备方法来制备,但是从起始材料的相反对映异构体开始。

[0108] 优选地,该铱催化剂具有式(IIIa-1)(IIIb-1)或对应的对映异构体式(IIIa-1-ent)或(IIIb-1-ent):

[0109]



(IIIa-1) (IIIb-1)



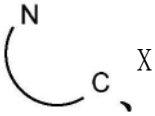
(IIIa-1-ent) (IIIb-1-ent)

[0110] 其中R^4、R^5和R^6各自独立地是氢或C_1-C_3烷基。优选地,R^4、R^5和R^6各自独立地是氢、甲基或异丙基,更优选地,R^4、R^5和R^6各自表示氢。

[0111] R^7和R^8各自独立地是氢、羟基、C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、C_3-C_8环烷基、苯基、苯氧基、萘基、苄基、或叔丁基二苯基甲硅烷基氧基,其中每个苯基、萘基或苄基部分的芳香族环任选地被1至5个选自以下的基团取代:C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6烷氧基。

[0112] 优选地,R^7和R^8各自独立地是C_1-C_6烷氧基、苯基、萘基、苯氧基、或叔丁基二苯基甲硅烷基氧基,其中这些苯基部分各自任选地被1至3个选自以下的基团取代:C_1-C_3烷基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_3烷氧基。更优选地,R^7和R^8各自独立地是C_1-C_6烷氧基、苯基、苯氧基、或叔丁基二苯基甲硅烷基氧基,其中这些苯基部分各自任选地被1至3个选自以下的基团取代:C_1-C_3烷基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_3烷氧基。甚至更优选地,C_1-C_3烷氧基和苯基,其中这些苯基部分各自任选地被1至3个选自以下的基团取代:C_1-C_3烷基和C_1-C_3烷氧基。还更优选地,R^7和R^8各自独立地是甲氧基、异丙氧基、苯基、苯氧基或叔丁基二苯基甲硅烷基氧基。甚至还更优选地,R^7和R^8各自独立地是甲氧基、异丙氧基或苯基。

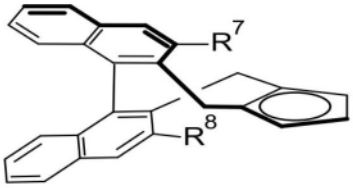
[0113] 在一组实施例中,R^7和R^8各自独立地是甲氧基、异丙氧基、苯基、4-甲氧基苯基或萘基。

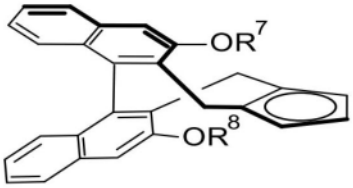
[0114] 其中

X、Y和Z是如上定义的。

[0115] 环戊二烯基配体的特别优选的实例是具有如下示出的式(IX-1)、(IX-2)、(IX-3)、(IX-4)、(IX-5)、(X-1)或(X-2):

[0116]



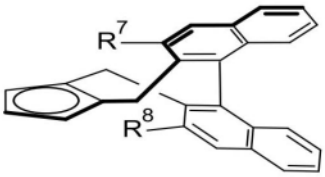


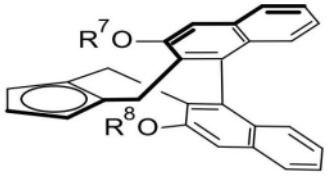
(IX-1) R^7, R^8 = Ph
(IX-2) R^7, R^8 = 4-OMe-Ph
(IX-3) R^7, R^8 = 3,5-双 CF_3-Ph
(IX-4) R^7, R^8 = 3,5-双 CH_3-Ph
(IX-5) R^7, R^8 = 2-萘基

(X-1) R^7, R^8 = Me
(X-2) R^7, R^8 = iPr

[0117] 及其相反的对映异构体(IX-1-ent)、(IX-2-ent)、(IX-3-ent)、(IX-4-ent)、(IX-5-ent)、(X-1-ent)或(X-2-ent)的C_2-对称手性环戊二烯基配体：

[0118]

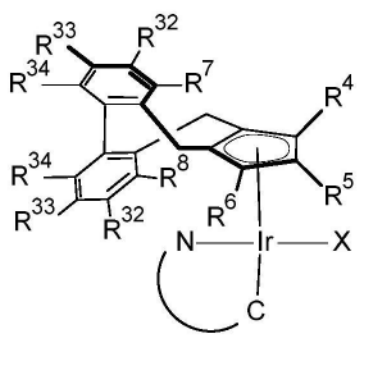




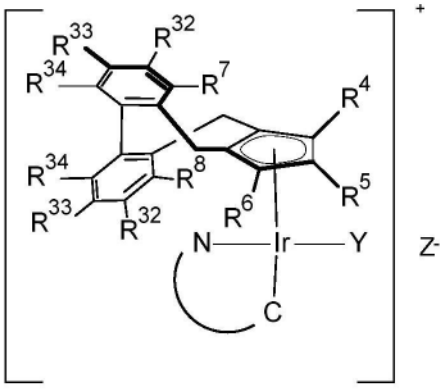
(IX-1-ent) R^7, R^8 = Ph
(IX-2-ent) R^7, R^8 = 4-OMe-Ph
(IX-3-ent) R^7, R^8 = 3,5-双 CF_3-Ph
(IX-4-ent) R^7, R^8 = 3,5-双 CH_3-Ph
(IX-5-ent) R^7, R^8 = 2-萘基

(X-1-ent) R^7, R^8 = Me
(X-2-ent) R^7, R^8 = iPr

[0119] 在本发明的另一个实施例中,还提供了具有式(IIIa-2)和(IIIb-2)以及对应的对映异构体式(IIIa-2-ent)或(IIIb-2-ent)的铱催化剂：

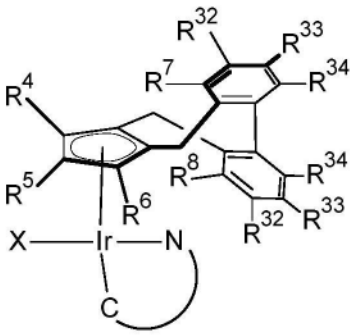


(IIIa-2)

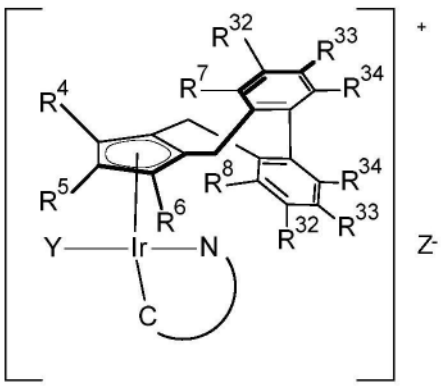


(IIIb-2)

[0120]



(IIIa-2-ent)



(IIIb-2-ent)

[0121] 其中R^4、R^5和R^6各自独立地是氢或C_1-C_3烷基。优选地,R^4、R^5和R^6各自独立地是氢、甲基或异丙基,更优选地,R^4、R^5和R^6各自表示氢。

[0122] R^7和R^8各自独立地是氢、羟基、C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、C_3-C_8环烷基、苯基、苯氧基、萘基、苄基、或叔丁基二苯基甲硅烷基氧基,其中每个苯基、萘基或苄基部分的芳香族环任选地被1至5个选自以下的基团取代:C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6烷氧基。

[0123] 优选地,R^7和R^8各自独立地是C_1-C_6烷氧基、苯基、萘基、苯氧基、或叔丁基二苯基甲硅烷基氧基,其中这些苯基部分各自任选地被1至3个选自以下的基团取代:C_1-C_3烷基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_3烷氧基。更优选地,R^7和R^8各自独立地是C_1-C_6烷氧基、苯基、苯氧基、或叔丁基二苯基甲硅烷基氧基,其中这些苯基部分各自任选地被1至3个选自以下的基团取代:C_1-C_3烷基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_3烷氧基。甚至更优选地,C_1-C_3烷氧基和苯基,其中这些苯基部分各自任选地被1至3个选自以下的基团取代:C_1-C_3烷基和C_1-C_3烷氧基。甚至更优选地,R^7和R^8各自独立地是甲氧基、异丙氧基、苯基、苯氧基或叔丁基二苯基甲硅烷基氧基。还更优选地,甲氧基、异丙氧基或苯基。

[0124] 在一组实施例中,R^7和R^8各自独立地是甲氧基、异丙氧基、苯基、4-甲氧基苯基或萘基。

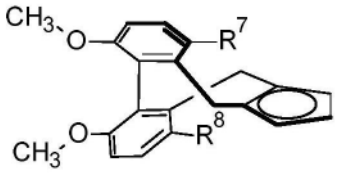
[0125] R^{32}和R^{33}各自独立地是氢、卤素、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_3-C_8环烷基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基或苯基。优选地,R^{32}和R^{33}各自独立地是氢、卤素、C_1-C_3烷基、或C_1-C_3烷氧基,更优选地,R^{32}和R^{33}各自独立地是氢、甲基或甲氧基。最优选地,R^{32}和R^{33}都是氢。

[0126] R^{34}是卤素、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_3-C_8环烷基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基或苯基。优选地,R^{34}是卤素、C_1-C_3烷基、或C_1-C_3烷氧基,更优选地,R^{34}是甲基或甲氧基,最优选地甲氧基。

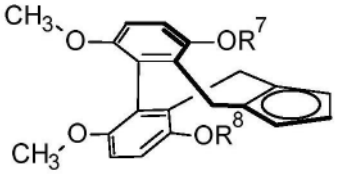
[0127] 或,R^{32}和R^{33}、或R^{33}和R^{34}、或R^{32}和R^{34}与它们所附接的碳原子一起可以形成5元至10元碳环基或杂环基环,其中该杂环部分是包含1、2或3个杂原子的单环,其中这些杂原子单独地选自N、O和S。

[0128] 环戊二烯基配体的特别优选的实例是具有式(IX-6)、(IX-7)、(X-3)或(X-4):

[0129]

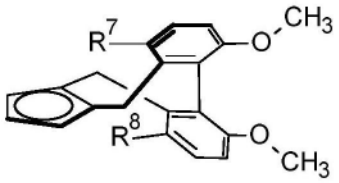


(IX-6) R^7, R^8 = Ph
(IX-7) R^7, R^8 = 4-OMe-Ph

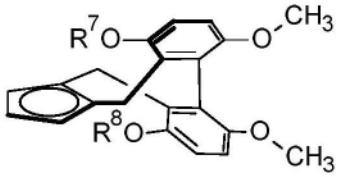


(X-3) R^7, R^8 = Me
(X-4) R^7, R^8 = iPr

[0130] 及其相反的对映异构体(IX-6-ent)、(IX-7-ent)、(X-3-ent)或(X-4-ent)的C_2-对称手性环戊二烯基配体:

[0131] 

(IX-6-ent) R^7, R^8 = Ph
(IX-7-ent) R^7, R^8 = 4-OMe-Ph

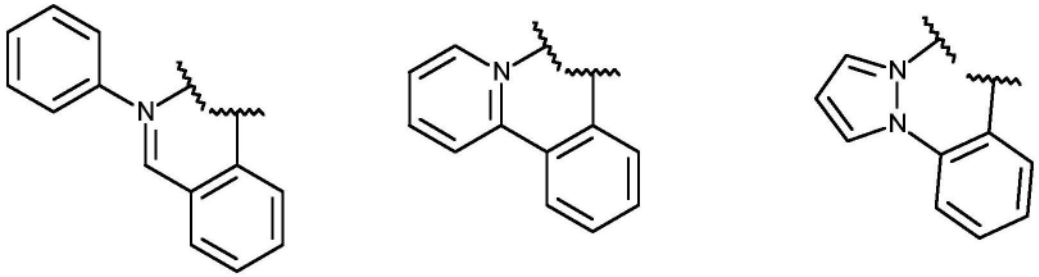


(X-3-ent) R^7, R^8 = Me
(X-4-ent) R^7, R^8 = iPr

[0132] 在对映选择性催化领域中常见并且技术人员已知,如果使用催化剂(III)的特定对映异构体获得富含特定对映异构体(II或II-ent)的具有式(II)的化合物,则使用催化剂的相反对映异构体(III-ent)获得具有式(II)的化合物的相反对映异构体。本发明涉及对映选择性制备富含任一种手性异构体的具有式(II)的化合物及其盐的方法。对应的手性异构体(II):(II-ent)的比率可以是例如从1:100至100:1,更特别地60:40、70:30、80:20、90:10、95:5、99:1,或对应的手性异构体(II):(II-ent)的比率可以是例如40:60、30:70、20:80、10:90、5:95、1:99。

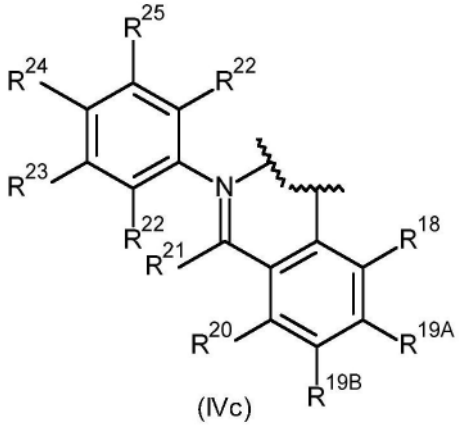
[0133] 表示包含至少一个与铱配位的碳原子和至少一个与铱配位的氮原子的二齿螯合配体。许多金属螯合配体是本领域技术人员已知的,并且将适用于本发明。特别合适的二齿螯合配体是那些配位氮与碳原子之间具有1,4-关系的配体,优选地,那些配位碳原子形成芳香族环一部分的配体,其中所述芳香族环在邻位被取代。

[0134] 合适的二齿螯合配体的实例是具有结构(IV)、(IVa)或(IVb)的衍生物:

[0135] 

(IV) (IVa) (IVb)

[0136] 优选的二齿螯合C,N配体是具有结构(IVc)的配体:

[0137] 

(IVc)

[0138] 其中R^{18}、R^{19A}、R^{19B}、R^{20}、R^{22}、R^{23}、R^{24}和R^{25}各自独立地是氢、卤素、C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷

氧基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8卤代烷氧基、或C_1-C_8烷氧基羰基，其中每个C_1-C_8烷氧基部分任选地被1或2个选自以下的基团取代：羟基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基羰基和苯基，优选地每个C_1-C_8烷氧基部分任选地被1或2个选自以下的基团取代：羟基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8烷基和苯基。

[0139] 优选地，R^{18}、R^{19A}、R^{19B}、R^{20}、R^{22}、R^{23}、R^{24}和R^{25}各自独立地是氢、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、或C_1-C_6烷氧基羰基，其中每个C_1-C_6烷氧基部分任选地被1或2个选自以下的基团取代：羟基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基羰基和苯基，优选地每个C_1-C_6烷氧基部分任选地被1或2个选自以下的基团取代：羟基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基和苯基。

[0140] 优选地，R^{18}是氢、C_1-C_3烷氧基、(羟基)-C_1-C_3烷氧基、(C_1-C_3烷氧基)-C_1-C_3烷氧基、(C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷氧基)-C_1-C_8烷氧基、C_1-C_4烷氧基(C_1-C_4烷氧基C_1-C_4烷基)-C_1-C_4烷氧基、或(C_1-C_3烷氧基羰基)-C_1-C_3烷氧基，更优选地，氢、C_1-C_3烷氧基、(羟基)-C_1-C_3烷氧基或(C_1-C_3烷氧基)-C_1-C_3烷氧基。甚至更优选地，R^{18}是氢、甲氧基、乙氧基、2-羟基乙氧基、2-甲氧基乙氧基、[2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)乙氧基]、2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基、2-甲氧基-2-氧代-乙氧基、或(2-异丙氧基-2-氧代-甲氧基)。还更优选地，R^{18}是氢、甲氧基、乙氧基、2-羟基乙氧基、2-甲氧基乙氧基、[2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)乙氧基]或2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基。

[0141] 优选地，R^{19A}是氢、C_1-C_3烷氧基、(羟基)-C_1-C_3烷氧基、或(C_1-C_3烷氧基)-C_1-C_3烷氧基。更优选地，R^{19A}是氢或C_1-C_3烷氧基，并且还更优选地，氢或甲氧基。

[0142] 优选地，R^{19B}是氢、C_1-C_3烷氧基、(羟基)-C_1-C_3烷氧基、或(C_1-C_3烷氧基)-C_1-C_3烷氧基。更优选地，R^{19B}是氢或C_1-C_3烷氧基，并且还更优选地，氢或甲氧基。

[0143] 优选地，R^{20}是氢、C_1-C_3烷基、或C_1-C_3烷氧基。更优选地，R^{20}是氢、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基。甚至更优选地，R^{20}是氢、甲基或甲氧基。还更优选地，R^{20}是氢。

[0144] R^{21}是氢、C_1-C_8烷基或苯基，其中每个苯基部分任选地被1至5个选自以下的基团取代：C_1-C_8烷基和C_1-C_8烷氧基。优选地，R^{21}是氢、C_1-C_6烷基或苯基，其中每个苯基部分任选地被1至3个选自以下的基团取代：C_1-C_3烷基和C_1-C_3烷氧基。更优选地，R^{21}是氢、C_1-C_3烷基或苯基，并且甚至更优选地，C_1-C_3烷基。还更优选地，R^{21}是甲基。

[0145] 优选地，R^{22}是氢或C_1-C_3烷基，更优选地，R^{22}是氢。

[0146] 优选地，R^{23}是氢、C_1-C_3烷基、或C_1-C_3烷氧基，更优选地，氢、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基。甚至更优选地，R^{23}是氢或甲基。还更优选地，R^{23}是甲基。

[0147] 优选地，R^{24}是C_1-C_3烷氧基，更优选地，甲氧基。

[0148] 优选地，R^{25}是氢、C_1-C_3烷基、或C_1-C_3烷氧基。更优选地，R^{25}是氢、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基。甚至更优选地，R^{25}是氢或甲基，并且还更优选地，甲基。

[0149] 在一个实施例中，R^{20}和R^{21}与它们所附接的碳原子一起可以形成6元至8元部分饱和的环烷基或杂环基环，其中该杂环部分是包含1或2个杂原子的非芳香族环，并且其中这些杂原子单独地选自N、O和S。优选地，R^{20}和R^{21}与它们所附接的碳原子一起可以形成6元或7元部分饱和的环烷基或杂环基环，其中该杂环部分是包含1个杂原子的非芳香族环，其中该杂原子选自O和S。甚至更优选地，R^{20}和R^{21}与它们所附接的碳原子一起可以形成6元或7元部分饱和的环烷基环，或6元部分饱和的二氢吡喃基环；

[0150] 在一个实施例中,R^{24}和R^{25}与它们所附接的碳原子一起可以形成6元不饱和环。

[0151] 在根据结构(IVc)的二齿螯合配体中,优选地:

[0152] R^{18}是氢、甲氧基、2-甲氧基乙氧基、[2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)乙氧基]、2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基、2-羟基乙氧基、2-甲氧基-2-氧代-乙氧基、或(2-异丙氧基-2-氧代-甲氧基);

[0153] R^{19A}和R^{19B}各自独立地选自氢和甲氧基;

[0154] R^{20}是氢、甲基或甲氧基;

[0155] R^{21}是甲基;或

[0156] R^{20}和R^{21}与它们所附接的碳原子一起可以形成6元或7元部分饱和的环烷基环或包含1个氧的非芳香族杂环基环;

[0157] R^{22}是氢;

[0158] R^{23}是氢或甲基;

[0159] R^{24}是甲氧基;并且

[0160] R^{25}是氢或甲基。

[0161] 更优选地,R^{18}是氢、甲氧基、2-甲氧基乙氧基、[2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)乙氧基]或2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基;

[0162] R^{19A}和R^{19B}各自独立地选自氢和甲氧基;

[0163] R^{20}是氢、甲基或甲氧基;

[0164] R^{20}是氢;

[0165] R^{21}是甲基;或

[0166] R^{20}和R^{21}与它们所附接的碳原子一起可以形成6元或7元部分饱和的环烷基环;

[0167] R^{22}是氢;

[0168] R^{23}是氢或甲基;

[0169] R^{24}是甲氧基;并且

[0170] R^{25}是氢或甲基。

[0171] 在一组实施例中,R^{18}是氢、甲氧基、甲氧基乙氧基、2(2-甲氧基乙氧基)乙氧基、[2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)乙氧基]、2-羟基乙氧基、或2-甲氧基-2-氧代-乙氧基;

[0172] R^{19A}和R^{19B}各自独立地选自氢和甲氧基;

[0173] R^{20}是氢;

[0174] R^{21}是甲基;或

[0175] R^{20}和R^{21}与它们所附接的碳原子一起形成6元或7元部分饱和的环烷基,或6元部分饱和的二氢吡喃基环;

[0176] R^{22}是氢;

[0177] R^{23}和R^{25}各自独立地选自氢和甲基;并且

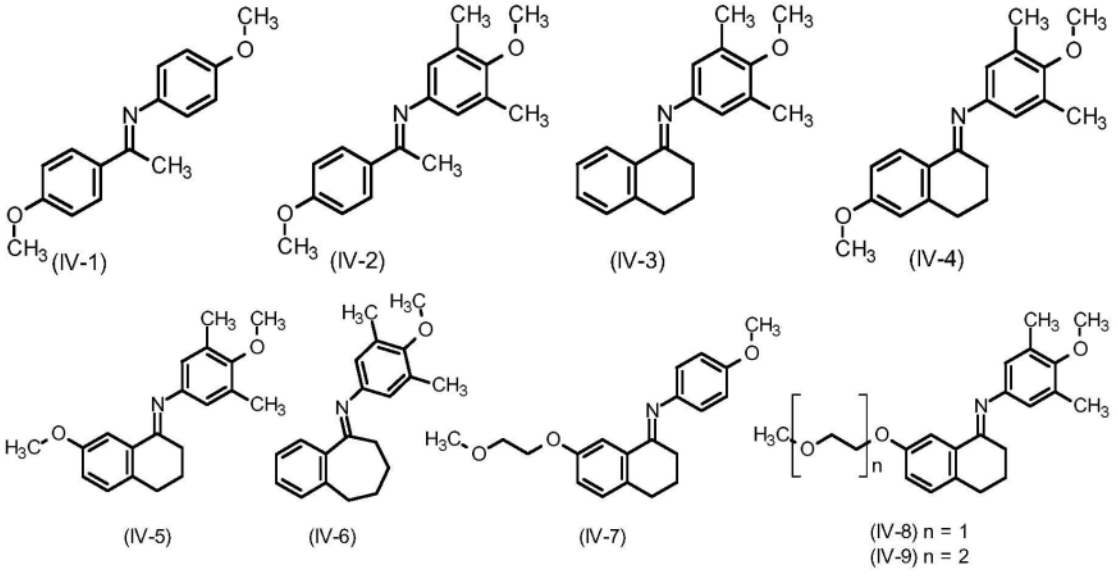
[0178] R^{24}是甲氧基;或

[0179] R^{24}和R^{25}与它们所附接的碳原子一起形成6元不饱和环。

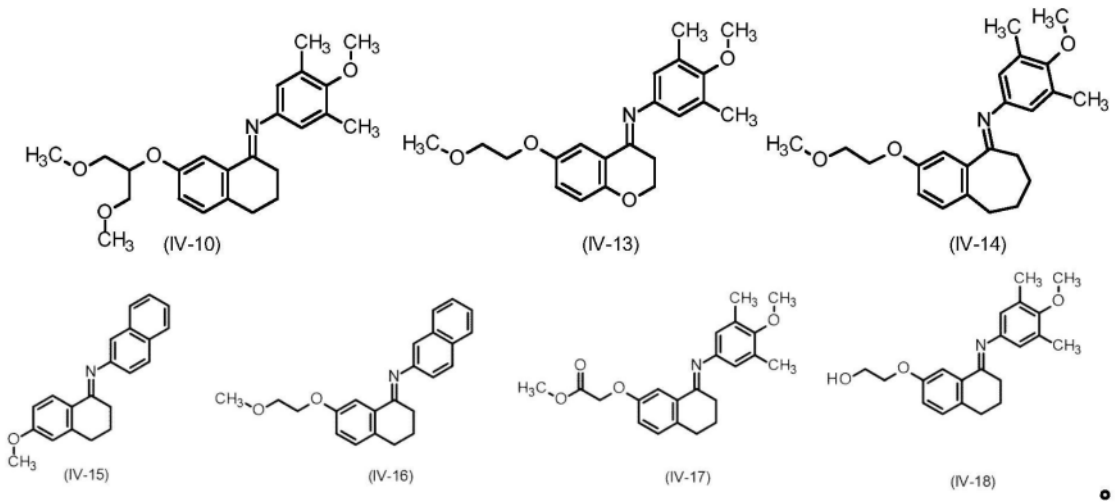
[0180] 二齿螯合配体的优选实例是具有式(IV-1)、(IV-2)、(IV-3)、(IV-4)、(IV-5)、(IV-6)、(IV-7)、(IV-8)、(IV-9)、(IV-10)、(IV-13)、(IV-14)、(IV-15)、(IV-16)、(IV-17)或(IV-18)的化合物,特别地,具有式(IV-1)、(IV-2)、(IV-3)、(IV-4)、(IV-5)、(IV-6)、(IV-7)、

(IV-8)、(IV-9)、(IV-10)、(IV-13)和(IV-14)的化合物,如下所示:

[0181]



[0182]



[0183] 根据本发明,X表示阴离子基团,即带有净负电荷的基团,并且其中X不是卤素。在(IIIa)的络合物中,其中X是卤素,已经发现阴离子基团与金属结合太紧密并且此种络合物在酸性氢化条件下不产生足够量的催化活性氢化物中间体。合适的阴离子基团X的实例包括具有式R^{14}-SO_2O^-或R^{15}-C(O)O^-的阴离子配体。

[0184] R^{14}是卤素、羟基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基或苯基,其中这些苯基部分任选地被1、2、3或4个可以是相同或不同的选自R^{16}的取代基取代。

[0185] R^{16}是C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、硝基或卤素,优选地甲基、乙基、三氟甲基、硝基或卤素,更优选地,甲基或卤素,甚至更优选地,甲基、氯或氟。

[0186] 优选地,R^{14}是羟基、甲基、三氟甲基、苯基或甲苯基。

[0187] R^{15}是C_1-C_6卤代烷基或苯基,其中这些苯基部分任选地被1、2、3或4个可以是相同或不同的选自R^{17}的取代基取代。

[0188] R^{17}是C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、硝基或卤素。

[0189] 优选地,R^{15}是三氟甲基。

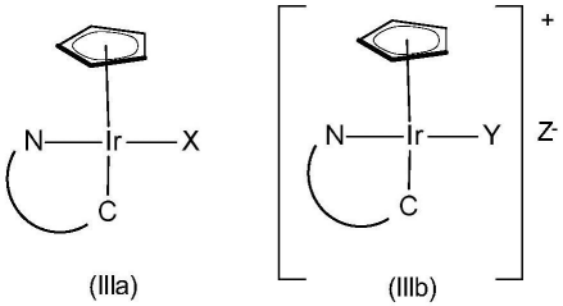
[0190] 在一个实施例中,X是甲磺酸根、甲苯磺酸根、间硝基苯磺酸根、硫酸根、硫酸氢根、三氟甲磺酸根或三氟乙酸根。

[0191] Y表示中性配体,即,不带总电荷的配体。中性配体的实例包括H_2O、醇、醚、酮、酯、酰胺和腈。优选地,Y是H_2O、PhCN或MeCN,更优选地H_2O或MeCN,并且最优选地Y是H_2O。

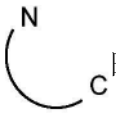
[0192] Z表示阴离子基团,即,带有净负电荷的基团,并且其中Z不是卤素或乙酸根。阴离子基团的实例包括具有式R^{14}-SO_2O^-的配体(其中R^{14}是以上所述的)、四氟硼酸根、六氟磷酸根、高氯酸根、四苯基硼酸根、四(3,5-双(三氟甲基)苯基)硼酸根、四(五氟苯基)硼酸根、氟化烷氧基铝酸根、甲磺酸根、三氟甲磺酸根、甲苯磺酸根、硝酸根、硫酸氢根或硫酸根,和其他弱配位阴离子基团。优选地,Z具有式R^{14}-SO_2O^-(其中R^{14}是以上所述的)的甲磺酸根、硫酸根、硫酸氢根、四氟硼酸根、六氟磷酸根、四苯基硼酸根或四(3,5-双(三氟甲基)苯基)硼酸根,更优选地甲磺酸根或四氟硼酸根。

[0193] 在另一个实施例中,其中手性铱催化剂是具有式(IIIa)或式(IIIb)的化合物,二齿螯合配体是手性二齿螯合配体。环戊二烯基配体是手性环戊二烯基配体(如上所述)或非手性环戊二烯基配体,此类非手性环戊二烯基配体例如描述于Hartwig,J.Organotransition Metal Chemistry:From Bonding to Catalysis[有机过渡金属化学杂志:从键合到催化];University Science Books:Sausalito,CA[大学科学书籍:索萨利托,加拿大],2010;Chem.Soc.Rev.[化学学会评论]2012,41,4484-4510;Coord.Chem.Rev.[配位化学评论]2015,296,45-90。合适的非手性环戊二烯基配体的实例是环戊二烯(Cp)和1,2,3,4,5-五甲基环戊二烯(Cp*)及其衍生物。

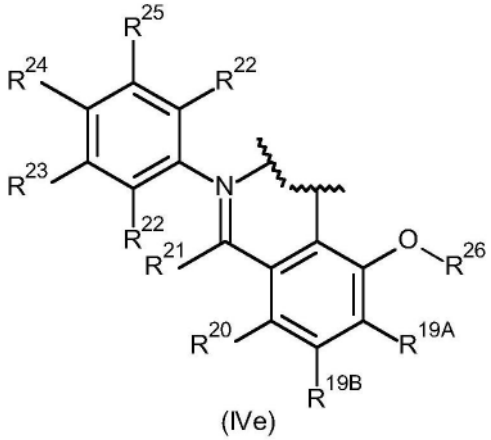
[0194]



(IIIa) (IIIb)

[0195] 合适的手性二齿螯合配体的实例是具有结构(Ive)的衍生物:

[0196]



(IVe)

[0197] 其中R^{19A}、R^{19B}、R^{20}、R^{22}、R^{23}、R^{24}和R^{25}各自独立地是氢、卤素、C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8卤代烷氧基、或C_1-C_8烷氧基羰基,其中每个C_1-C_8烷氧基部分任选地被1或2个选自以下的基团取代:羟基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基羰基和苯基,优选地

每个C_1-C_8烷氧基部分任选地被1或2个选自以下的基团取代:羟基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8烷基和苯基。

[0198] 优选地,R^{19A}、R^{19B}、R^{20}、R^{22}、R^{23}、R^{24}和R^{25}各自独立地是氢、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、或C_1-C_6烷氧基羰基,其中每个C_1-C_6烷氧基部分任选地被1或2个选自以下的基团取代:羟基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基羰基和苯基,优选地每个C_1-C_6烷氧基部分任选地被1或2个选自以下的基团取代:羟基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基和苯基。

[0199] 在一组实施例中,R^{19A}、R^{19B}、R^{20}、R^{23}、R^{24}和R^{25}各自独立地是氢、C_1-C_8烷基、或C_1-C_8烷氧基。

[0200] 优选地,R^{19A}是氢、C_1-C_3烷氧基、(羟基)-C_1-C_3烷氧基、或(C_1-C_3烷氧基)-C_1-C_3烷氧基。更优选地,R^{19A}是氢或C_1-C_3烷氧基,并且还更优选地,氢或甲氧基。

[0201] 优选地,R^{19B}是氢、C_1-C_3烷氧基、(羟基)-C_1-C_3烷氧基、或(C_1-C_3烷氧基)-C_1-C_3烷氧基。更优选地,R^{19B}是氢或C_1-C_3烷氧基,并且还更优选地,氢或甲氧基。

[0202] 优选地,R^{20}是氢、C_1-C_3烷基、或C_1-C_3烷氧基。更优选地,R^{20}是氢、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基。甚至更优选地,R^{20}是氢、甲基或甲氧基。还更优选地,R^{20}是氢。

[0203] R^{21}是氢、C_1-C_8烷基或苯基,其中每个苯基部分任选地被1至5个选自以下的基团取代:C_1-C_8烷基和C_1-C_8烷氧基。优选地,R^{21}是氢、C_1-C_6烷基或苯基,其中每个苯基部分任选地被1至3个选自以下的基团取代:C_1-C_3烷基和C_1-C_3烷氧基。更优选地,R^{21}是氢、C_1-C_3烷基或苯基,并且甚至更优选地,C_1-C_3烷基。还更优选地,R^{21}是甲基。

[0204] 优选地,R^{22}是氢或C_1-C_3烷基,更优选地,R^{22}是氢。

[0205] 优选地,R^{23}是氢、C_1-C_3烷基、或C_1-C_3烷氧基,更优选地,氢、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基。甚至更优选地,R^{23}是氢或甲基。还更优选地,R^{23}是甲基。

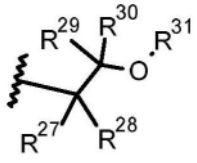
[0206] 优选地,R^{24}是C_1-C_3烷氧基,更优选地,甲氧基。

[0207] 优选地,R^{25}是氢、C_1-C_3烷基、或C_1-C_3烷氧基。更优选地,R^{25}是氢、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基。甚至更优选地,R^{25}是氢或甲基,并且还更优选地,甲基。

[0208] 在一个实施例中,R^{20}和R^{21}与它们所附接的碳原子一起可以形成6元至8元部分饱和的环烷基或杂环基环,其中该杂环部分是包含1或2个杂原子的非芳香族环,并且其中这些杂原子单独地选自N、O和S。优选地,R^{20}和R^{21}与它们所附接的碳原子一起可以形成6元或7元部分饱和的环烷基或杂环基环,其中该杂环部分是包含1个杂原子的非芳香族环,其中该杂原子选自O和S。甚至更优选地,R^{20}和R^{21}与它们所附接的碳原子一起可以形成6元或7元部分饱和的环烷基环,或6元部分饱和的二氢吡喃基环。

[0209] 在一个实施例中,R^{24}和R^{25}与它们所附接的碳原子一起可以形成6元不饱和环。

[0210] R^{26}是手性C_1-C_{20}烷基取代基。特别地,R^{26}是具有以下结构的衍生物:

R^{26} = 

,

[0211] 其中R^{27}、R^{28}、R^{29}、R^{30}和R^{31}各自独立地选自氢、C_1-C_8烷基、C_3-C_6环烷基和苯基,其中每个苯基部分任选地被1至5个选自以下的基团取代:C_1-C_3烷基、卤素和C_1-C_3烷氧基,并且

其中R^{27}和R^{28}可以是不相同的,或R^{29}和R^{30}可以是不相同的。优选地,R^{27}、R^{28}、R^{29}、R^{30}和R^{31}各自独立地选自氢、C_1-C_3烷基、C_3-C_6环烷基和苯基,其中每个苯基部分任选地被1至5个选自以下的基团取代:C_1-C_3烷基、卤素和C_1-C_3烷氧基。

[0212] 更优选地,R^{27}是任选地被1至5个选自以下的基团取代的苯基:甲基、氯、氟和甲氧基。R^{28}、R^{29}和R^{30}各自独立地选自氢和甲基,并且优选地是氢。R^{31}优选地是C_1-C_3烷基,更优选地是甲基。

[0213] 或,R^{27}和R^{29}与它们所附接的碳原子一起可以形成3元至8元饱和的环烷基或杂环基环,其中该杂环部分是包含1或2个杂原子的非芳香族环,其中这些杂原子单独地选自N、O和S。优选地,R^{27}和R^{29}与它们所附接的碳原子一起可以形成3元至6元饱和的环烷基或杂环基环,其中该杂环部分是包含1个杂原子的非芳香族环,该杂原子选自N和O。甚至更优选地,R^{27}和R^{29}与它们所附接的碳原子一起可以形成5元或6元碳环。

[0214] 或,R^{29}和R^{30}与它们所附接的碳一起形成氧代基(=O)。

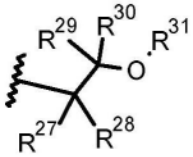
[0215] 在根据本发明的具有结构(Ive)的手性二齿螯合配体中,优选地:

[0216] R^{19A}和R^{19B}是氢;

[0217] R^{20}和R^{21}与它们所附接的碳原子一起可以形成6元至8元部分饱和的环烷基环;

[0218] R^{22}、R^{23}和R^{25}各自独立地是氢或甲基;

[0219] R^{24}是甲氧基;

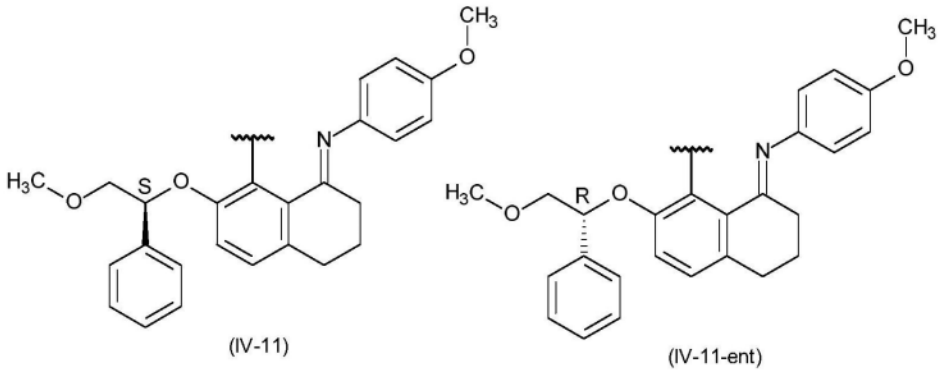
[0220] R^{26}是

[0221] 其中R^{27}是苯基;

[0222] R^{28}、R^{29}和R^{30}各自独立地是氢;并且

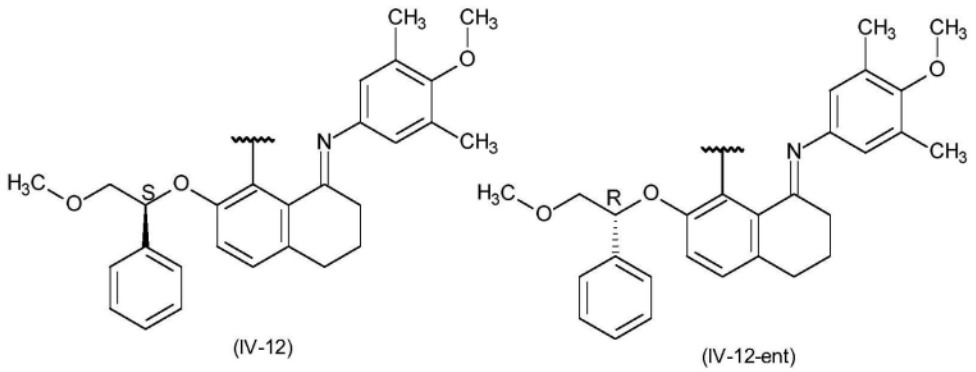
[0223] R^{31}是甲基或氢,特别地R^{31}是甲基。

[0224] 二齿螯合配体的特别优选的实例是具有如下所示的式(IV-11)、(IV-11-ent)、(IV-12)或(IV-12-ent)的化合物:



(IV-11) (IV-11-ent)

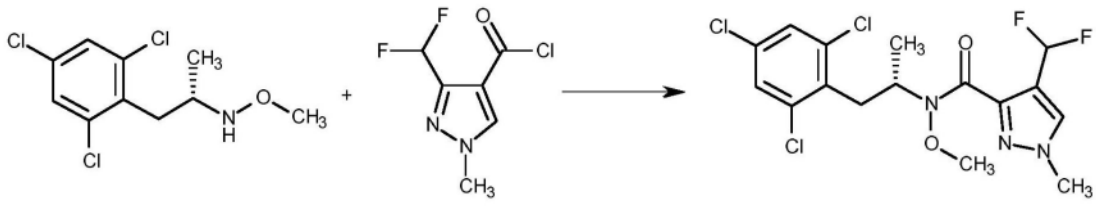
[0225]



(IV-12) (IV-12-ent)

[0226] 另外提供了一种方法,其中通过以上方法产生的(2S)-N-甲氧基-1-(2,4,6-三氯苯基)丙烷-2-胺(II-1-ent)进一步与3-(二氟甲基)-1-甲基-吡唑-4-甲酰氯(XII)反应以提供4-(二氟甲基)-N-甲氧基-1-甲基-N-[(1S)-1-甲基-2-(2,4,6-三氯苯基)乙基]吡唑-3-甲酰胺(XIII-1-ent):

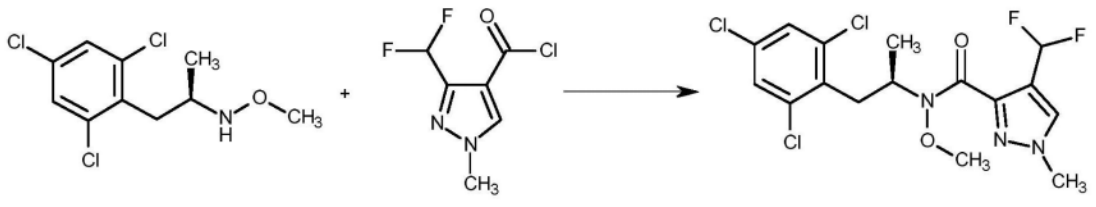
[0227]



(II-1-ent) (XII) (XIII-1-ent)

[0228] 还提供了一种方法,其中通过以上方法产生的(2R)-N-甲氧基-1-(2,4,6-三氯苯基)丙烷-2-胺(II-1)进一步与3-(二氟甲基)-1-甲基-吡唑-4-甲酰氯(XII)反应以提供4-(二氟甲基)-N-甲氧基-1-甲基-N-[(1R)-1-甲基-2-(2,4,6-三氯苯基)乙基]吡唑-3-甲酰胺(XIII-1):

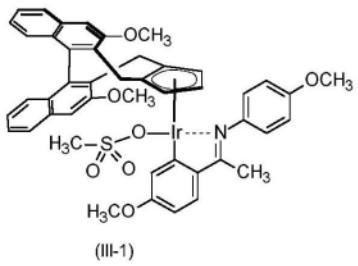
[0229]

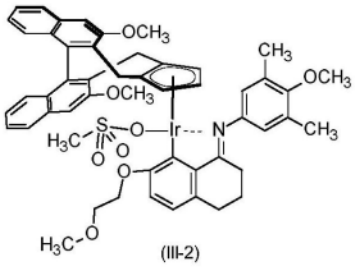


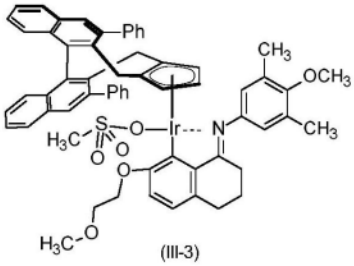
(II-1) (XII) (XIII-1)

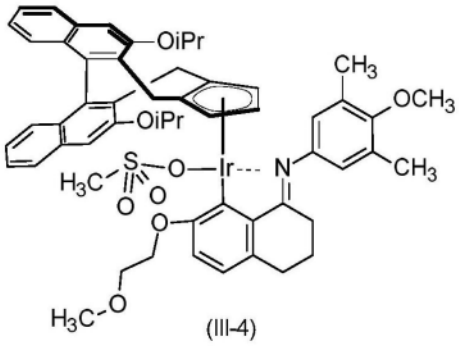
[0230] 在本发明的一个实施例中,铱催化剂是具有式(III-1)、(III-2)、(III-3)、(III-4)、(III-15)、(III-16)或(III-24)的化合物,特别地,具有式(III-1)、(III-2)、(III-3)或(III-15)的化合物;还提供了具有式(III-1)、(III-2)、(III-3)、(III-4)、(III-15)、(III-16)或(III-24)的化合物,特别地,具有式(III-1)、(III-2)、(III-3)或(III-15)的化合物;

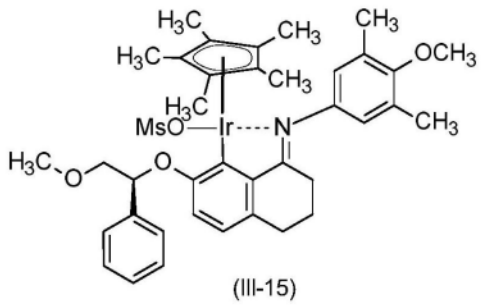
[0231]

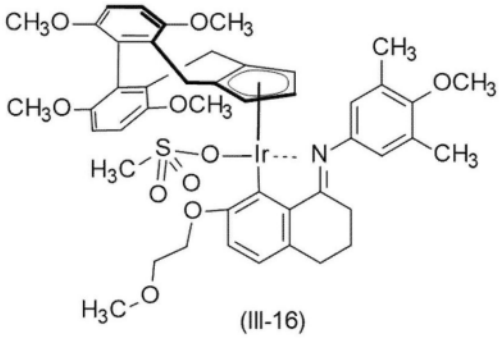

(III-1)

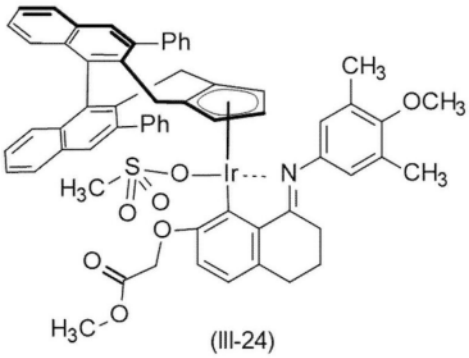

(III-2)


(III-3)


(III-4)

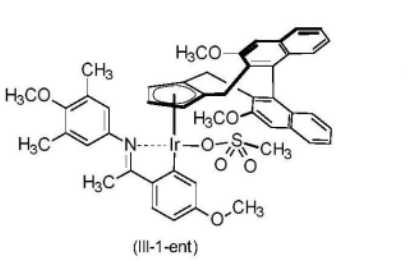

(III-15)

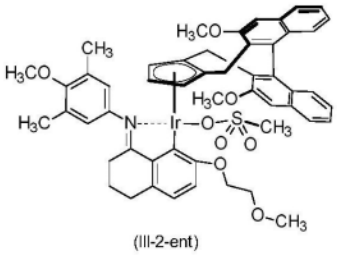

(III-16)

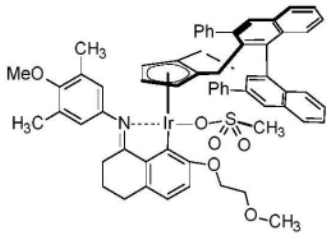

(III-24)

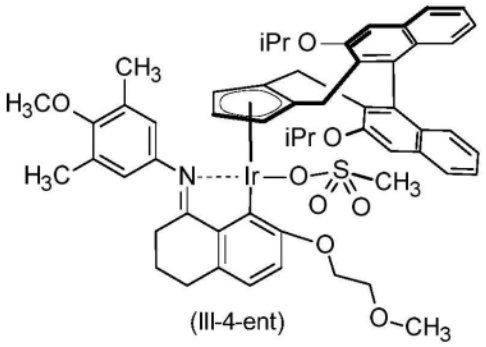
[0232] 在本发明的另一个实施例中,铱催化剂是具有式(III-1-ent)、(III-2-ent)、(III-3-ent)、(III-4-ent)、(III-15-ent)、(III-16-ent)或(III-24-ent)的化合物,特别地,具有式(III-1-ent)、(III-2-ent)、(III-3-ent)或(III-15-ent)的化合物;还提供了具有式(III-1-ent)、(III-2-ent)、(III-3-ent)、(III-4-ent)、(III-15-ent)、(III-16-ent)或(III-24-ent)的化合物,特别地,具有式(III-1-ent)、(III-2-ent)、(III-3-ent)或(III-15-ent)的化合物:

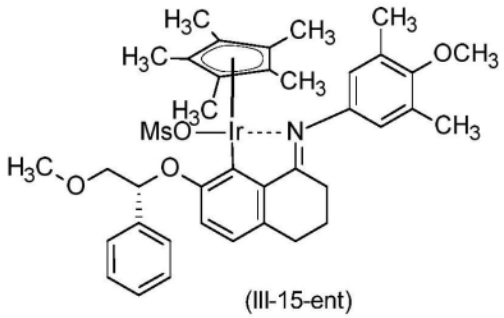
[0233]

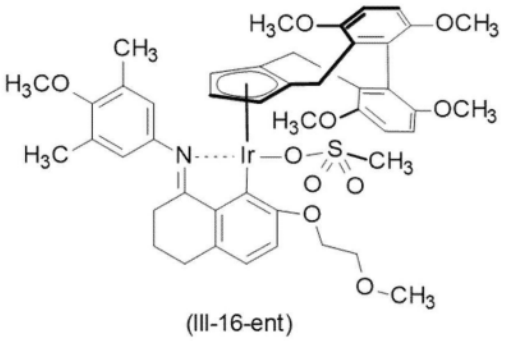

(III-1-ent)

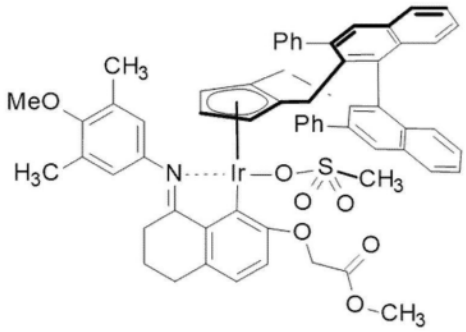

(III-2-ent)


(III-3-ent)


(III-4-ent)

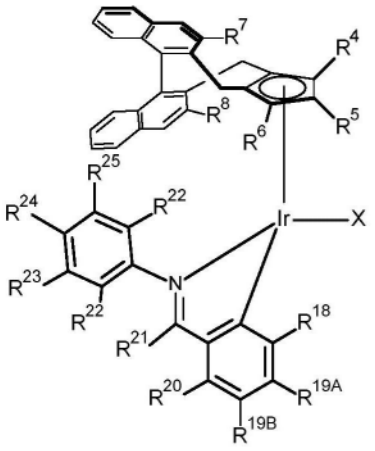

(III-15-ent)

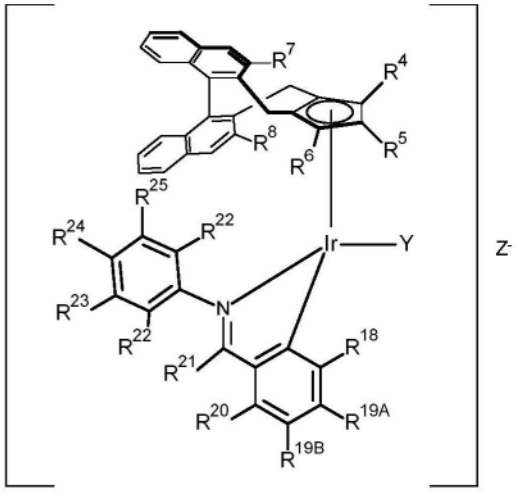

(III-16-ent)


(III-24-ent)

[0234] 在本发明的另一个实施例中,提供了具有式(IIIc)或(IIId)的化合物:

[0235]


(IIIc)


(IIId)

[0236] 其中R^4、R^5和R^6各自独立地是氢或C_1-C_3烷基。优选地,R^4、R^5和R^6各自独立地是氢、甲基或异丙基,更优选地,R^4、R^5和R^6各自表示氢。

[0237] R^7和R^8各自独立地是氢、羟基、C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、C_3-C_8环烷基、苯基、苯氧基、萘基、苄基、或叔丁基二苯基甲硅烷基氧基,其中每个苯基、萘基或苄基部分的芳香族环任

选地被1至5个选自以下的基团取代:C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6烷氧基。

[0238] 优选地,R^7和R^8各自独立地是C_1-C_6烷氧基、苯基、萘基、苯氧基、或叔丁基二苯基甲硅烷基氧基,其中这些苯基部分各自任选地被1至3个选自以下的基团取代:C_1-C_3烷基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_3烷氧基。更优选地,R^7和R^8各自独立地是C_1-C_6烷氧基、苯基、苯氧基、或叔丁基二苯基甲硅烷基氧基,其中这些苯基部分各自任选地被1至3个选自以下的基团取代:C_1-C_3烷基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_3烷氧基。甚至更优选地,C_1-C_3烷氧基和苯基,其中这些苯基部分各自任选地被1至3个选自以下的基团取代:C_1-C_3烷基和C_1-C_3烷氧基。甚至更优选地,R^7和R^8各自独立地是甲氧基、异丙氧基、苯基、苯氧基或叔丁基二苯基甲硅烷基氧基。还更优选地,甲氧基、异丙氧基或苯基。

[0239] 在一组实施例中,R^7和R^8各自独立地是甲氧基、异丙氧基、苯基、4-甲氧基苯基或萘基。

[0240] R^{18}、R^{19A}、R^{19B}、R^{20}、R^{22}、R^{23}、R^{24}和R^{25}各自独立地是氢、卤素、C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8卤代烷氧基、或C_1-C_8烷氧基羰基,其中每个C_1-C_8烷氧基部分任选地被1或2个选自以下的基团取代:羟基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基羰基和苯基,优选地每个C_1-C_8烷氧基部分任选地被1或2个选自以下的基团取代:羟基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8烷基和苯基。

[0241] 优选地,R^{18}、R^{19A}、R^{19B}、R^{20}、R^{22}、R^{23}、R^{24}和R^{25}各自独立地是氢、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、或C_1-C_6烷氧基羰基,其中每个C_1-C_6烷氧基部分任选地被1或2个选自以下的基团取代:羟基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基羰基和苯基,优选地每个C_1-C_6烷氧基部分任选地被1或2个选自以下的基团取代:羟基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基和苯基。

[0242] 优选地,R^{18}是氢、C_1-C_3烷氧基、(羟基)-C_1-C_3烷氧基、(C_1-C_3烷氧基)-C_1-C_3烷氧基、(C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷氧基)-C_1-C_8烷氧基、C_1-C_4烷氧基(C_1-C_4烷氧基C_1-C_4烷基)-C_1-C_4烷氧基、或(C_1-C_3烷氧基羰基)-C_1-C_3烷氧基,更优选地,氢、C_1-C_3烷氧基、(羟基)-C_1-C_3烷氧基或(C_1-C_3烷氧基)-C_1-C_3烷氧基。甚至更优选地,R^{18}是氢、甲氧基、乙氧基、2-羟基乙氧基、2-甲氧基乙氧基、[2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)乙氧基]、2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基、2-甲氧基-2-氧代-乙氧基、或(2-异丙氧基-2-氧代-甲氧基)。还更优选地,R^{18}是氢、甲氧基、乙氧基、2-羟基乙氧基、2-甲氧基乙氧基、[2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)乙氧基]或2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基。

[0243] 优选地,R^{19A}是氢、C_1-C_3烷氧基、(羟基)-C_1-C_3烷氧基、或(C_1-C_3烷氧基)-C_1-C_3烷氧基。更优选地,R^{19A}是氢或C_1-C_3烷氧基,并且还更优选地,氢或甲氧基。

[0244] 优选地,R^{19B}是氢、C_1-C_3烷氧基、(羟基)-C_1-C_3烷氧基、或(C_1-C_3烷氧基)-C_1-C_3烷氧基。更优选地,R^{19B}是氢或C_1-C_3烷氧基,并且还更优选地,氢或甲氧基。

[0245] 优选地,R^{20}是氢、C_1-C_3烷基、或C_1-C_3烷氧基。更优选地,R^{20}是氢、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基。甚至更优选地,R^{20}是氢、甲基或甲氧基。还更优选地,R^{20}是氢。

[0246] R^{21}是氢、C_1-C_8烷基或苯基,其中每个苯基部分任选地被1至5个选自以下的基团取代:C_1-C_8烷基和C_1-C_8烷氧基。优选地,R^{21}是氢、C_1-C_6烷基或苯基,其中每个苯基部分任选地被1至3个选自以下的基团取代:C_1-C_3烷基和C_1-C_3烷氧基。更优选地,R^{21}是氢、C_1-C_3烷基或苯基,并且甚至更优选地,C_1-C_3烷基。还更优选地,R^{21}是甲基。

[0247] 优选地，R^{22}是氢或C_1-C_3烷基，更优选地，R^{22}是氢。

[0248] 优选地，R^{23}是氢、C_1-C_3烷基、或C_1-C_3烷氧基，更优选地，氢、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基。甚至更优选地，R^{23}是氢或甲基。还更优选地，R^{23}是甲基。

[0249] 优选地，R^{24}是C_1-C_3烷氧基，更优选地，甲氧基。

[0250] 优选地，R^{25}是氢、C_1-C_3烷基、或C_1-C_3烷氧基。更优选地，R^{25}是氢、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基。甚至更优选地，R^{25}是氢或甲基，并且还更优选地，甲基。

[0251] 在一个实施例中，R^{20}和R^{21}与它们所附接的碳原子一起可以形成6元至8元部分饱和的环烷基或杂环基环，其中该杂环部分是包含1或2个杂原子的非芳香族环，并且其中这些杂原子单独地选自N、O和S。优选地，R^{20}和R^{21}与它们所附接的碳原子一起可以形成6元或7元部分饱和的环烷基或杂环基环，其中该杂环部分是包含1个杂原子的非芳香族环，其中该杂原子选自O和S。甚至更优选地，R^{20}和R^{21}与它们所附接的碳原子一起可以形成6元或7元部分饱和的环烷基环，或6元部分饱和的二氢吡喃基环。

[0252] 在一个实施例中，R^{24}和R^{25}与它们所附接的碳原子一起可以形成6元不饱和环。

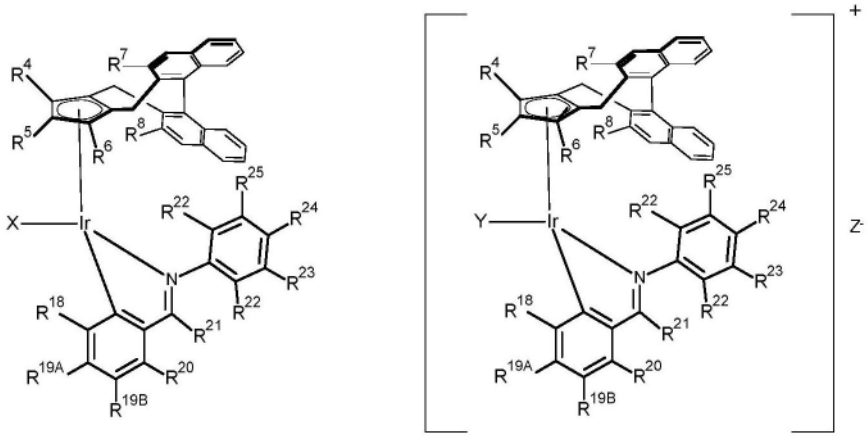
[0253] X是甲磺酸根、甲苯磺酸根、间硝基苯磺酸根、硫酸根、硫酸氢根、三氟甲磺酸根或三氟乙酸根；

[0254] Y是H_2O、PhCN或MeCN；并且

[0255] Z是甲磺酸根、甲苯磺酸根、间硝基苯磺酸根、硫酸根、硫酸氢根、三氟甲磺酸根、四氟硼酸根、六氟磷酸根、四苯基硼酸根或四(3,5-双(三氟甲基)苯基)硼酸根。

[0256] 在本发明的另一个实施例中，提供了具有式(IIIc-ent)或(IIId-ent)的化合物：

[0257]



(IIIc-ent) (IIId-ent)

[0258] 其中R^4、R^5和R^6各自独立地是氢或C_1-C_3烷基。优选地，R^4、R^5和R^6各自独立地是氢、甲基或异丙基，更优选地，R^4、R^5和R^6各自表示氢。

[0259] R^7和R^8各自独立地是氢、羟基、C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、C_3-C_8环烷基、苯基、苯氧基、萘基、苄基、或叔丁基二苯基甲硅烷基氧基，其中每个苯基、萘基或苄基部分的芳香族环任选地被1至5个选自以下的基团取代：C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6烷氧基。

[0260] 优选地，R^7和R^8各自独立地是C_1-C_6烷氧基、苯基、萘基、苯氧基、或叔丁基二苯基甲硅烷基氧基，其中这些苯基部分各自任选地被1至3个选自以下的基团取代：C_1-C_3烷基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_3烷氧基。更优选地，R^7和R^8各自独立地是C_1-C_6烷氧基、苯基、苯氧基、或叔丁基二苯基甲硅烷基氧基，其中这些苯基部分各自任选地被1至3个选自以下的基团取代：

C_1-C_3烷基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_3烷氧基。甚至更优选地，C_1-C_3烷氧基和苯基，其中这些苯基部分各自任选地被1至3个选自以下的基团取代：C_1-C_3烷基和C_1-C_3烷氧基。甚至更优选地，R^7和R^8各自独立地是甲氧基、异丙氧基、苯基、苯氧基或叔丁基二苯基甲硅烷基氧基。还更优选地，甲氧基、异丙氧基或苯基。

[0261] 在一组实施例中，R^7和R^8各自独立地是甲氧基、异丙氧基、苯基、4-甲氧基苯基或萘基。

[0262] R^{18}、R^{19A}、R^{19B}、R^{20}、R^{22}、R^{23}、R^{24}和R^{25}各自独立地是氢、卤素、C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8卤代烷氧基、或C_1-C_8烷氧基羰基，其中每个C_1-C_8烷氧基部分任选地被1或2个选自以下的基团取代：羟基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基羰基和苯基，优选地每个C_1-C_8烷氧基部分任选地被1或2个选自以下的基团取代：羟基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8烷基和苯基。

[0263] 优选地，R^{18}、R^{19A}、R^{19B}、R^{20}、R^{22}、R^{23}、R^{24}和R^{25}各自独立地是氢、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、或C_1-C_6烷氧基羰基，其中每个C_1-C_6烷氧基部分任选地被1或2个选自以下的基团取代：羟基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基羰基和苯基，优选地每个C_1-C_6烷氧基部分任选地被1或2个选自以下的基团取代：羟基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基和苯基。

[0264] 优选地，R^{18}是氢、C_1-C_3烷氧基、(羟基)-C_1-C_3烷氧基、(C_1-C_3烷氧基)-C_1-C_3烷氧基、(C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷氧基)-C_1-C_8烷氧基、C_1-C_4烷氧基(C_1-C_4烷氧基C_1-C_4烷基)-C_1-C_4烷氧基、或(C_1-C_3烷氧基羰基)-C_1-C_3烷氧基，更优选地，氢、C_1-C_3烷氧基、(羟基)-C_1-C_3烷氧基或(C_1-C_3烷氧基)-C_1-C_3烷氧基。甚至更优选地，R^{18}是氢、甲氧基、乙氧基、2-羟基乙氧基、2-甲氧基乙氧基、[2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)乙氧基]、2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基、2-甲氧基-2-氧代-乙氧基、或(2-异丙氧基-2-氧代-甲氧基)。还更优选地，R^{18}是氢、甲氧基、乙氧基、2-羟基乙氧基、2-甲氧基乙氧基、[2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)乙氧基]或2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基。

[0265] 优选地，R^{19A}是氢、C_1-C_3烷氧基、(羟基)-C_1-C_3烷氧基、或(C_1-C_3烷氧基)-C_1-C_3烷氧基。更优选地，R^{19A}是氢或C_1-C_3烷氧基，并且还更优选地，氢或甲氧基。

[0266] 优选地，R^{19B}是氢、C_1-C_3烷氧基、(羟基)-C_1-C_3烷氧基、或(C_1-C_3烷氧基)-C_1-C_3烷氧基。更优选地，R^{19B}是氢或C_1-C_3烷氧基，并且还更优选地，氢或甲氧基。

[0267] 优选地，R^{20}是氢、C_1-C_3烷基、或C_1-C_3烷氧基。更优选地，R^{20}是氢、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基。甚至更优选地，R^{20}是氢、甲基或甲氧基。还更优选地，R^{20}是氢。

[0268] R^{21}是氢、C_1-C_8烷基或苯基，其中每个苯基部分任选地被1至5个选自以下的基团取代：C_1-C_8烷基和C_1-C_8烷氧基。优选地，R^{21}是氢、C_1-C_6烷基或苯基，其中每个苯基部分任选地被1至5个选自以下的基团取代：C_1-C_3烷基和C_1-C_3烷氧基。更优选地，R^{21}是氢、C_1-C_3烷基或苯基，并且甚至更优选地，C_1-C_3烷基。还更优选地，R^{21}是甲基。

[0269] 优选地，R^{22}是氢或C_1-C_3烷基，更优选地，R^{22}是氢。

[0270] 优选地，R^{23}是氢、C_1-C_3烷基、或C_1-C_3烷氧基，更优选地，氢、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基。甚至更优选地，R^{23}是氢或甲基。还更优选地，R^{23}是甲基。

[0271] 优选地，R^{24}是C_1-C_3烷氧基，更优选地，甲氧基。

[0272] 优选地，R^{25}是氢、C_1-C_3烷基、或C_1-C_3烷氧基。更优选地，R^{25}是氢、甲基、乙基、甲氧基

或乙氧基。甚至更优选地，R^{25}是氢或甲基，并且还更优选地，甲基。

[0273] 在一个实施例中，R^{20}和R^{21}与它们所附接的碳原子一起可以形成6元至8元部分饱和的环烷基或杂环基环，其中该杂环部分是包含1或2个杂原子的非芳香族环，并且其中这些杂原子单独地选自N、O和S。优选地，R^{20}和R^{21}与它们所附接的碳原子一起可以形成6元或7元部分饱和的环烷基或杂环基环，其中该杂环部分是包含1个杂原子的非芳香族环，其中该杂原子选自O和S。甚至更优选地，R^{20}和R^{21}与它们所附接的碳原子一起可以形成6元或7元部分饱和的环烷基环，或6元部分饱和的二氢吡喃基环。

[0274] 在一个实施例中，R^{24}和R^{25}与它们所附接的碳原子一起可以形成6元不饱和环。

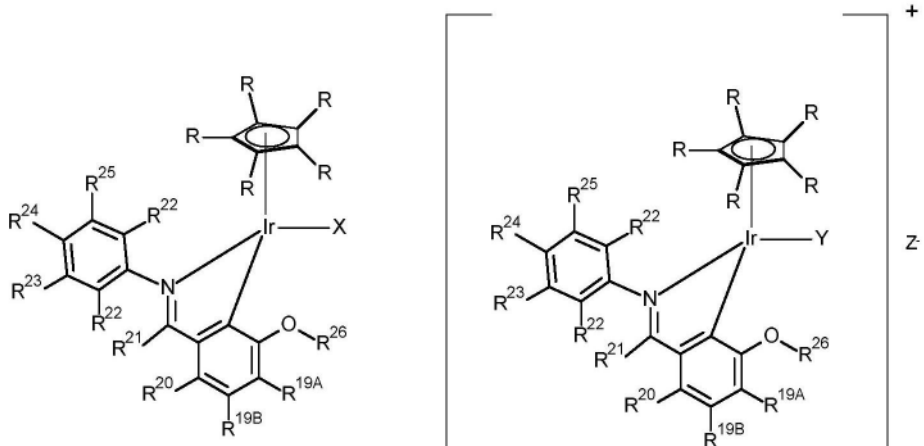
[0275] X是甲磺酸根、甲苯磺酸根、间硝基苯磺酸根、硫酸根、硫酸氢根、三氟甲磺酸根或三氟乙酸根；

[0276] Y是H_2O、PhCN或MeCN；并且

[0277] Z是甲磺酸根、甲苯磺酸根、间硝基苯磺酸根、硫酸根、硫酸氢根、三氟甲磺酸根、四氟硼酸根、六氟磷酸根、四苯基硼酸根或四(3,5-双(三氟甲基)苯基)硼酸根。

[0278] 在本发明的另一个实施例中，提供了具有式(IIIe)或(IIIf)的化合物：

[0279]



(IIIe) (IIIf)

[0280] 其中每个R独立地是氢或C_1-C_8烷基，优选地氢或C_1-C_3烷基，并且更优选地氢或甲基。

[0281] R^{19A}、R^{19B}、R^{20}、R^{22}、R^{23}、R^{24}和R^{25}各自独立地是氢、卤素、C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8卤代烷氧基、或C_1-C_8烷氧基羰基，其中每个C_1-C_8烷氧基部分任选地被1或2个选自以下的基团取代：羟基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基羰基和苯基，优选地每个C_1-C_8烷氧基部分任选地被1或2个选自以下的基团取代：羟基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8烷基和苯基。

[0282] 优选地，R^{19A}、R^{19B}、R^{20}、R^{22}、R^{23}、R^{24}和R^{25}各自独立地是氢、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、或C_1-C_6烷氧基羰基，其中每个C_1-C_6烷氧基部分任选地被1或2个选自以下的基团取代：羟基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基羰基和苯基，优选地每个C_1-C_6烷氧基部分任选地被1或2个选自以下的基团取代：羟基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基和苯基。

[0283] 优选地，R^{19A}是氢、C_1-C_3烷氧基、(羟基)-C_1-C_3烷氧基、或(C_1-C_3烷氧基)-C_1-C_3烷氧基。更优选地，R^{19A}是氢或C_1-C_3烷氧基，并且还更优选地，氢或甲氧基。

[0284] 优选地，R^{19B}是氢、C_1-C_3烷氧基、(羟基)-C_1-C_3烷氧基、或(C_1-C_3烷氧基)-C_1-C_3烷氧基。更优选地，R^{19B}是氢或C_1-C_3烷氧基，并且还更优选地，氢或甲氧基。

[0285] 优选地，R^{20}是氢、C_1-C_3烷基、或C_1-C_3烷氧基。更优选地，R^{20}是氢、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基。甚至更优选地，R^{20}是氢、甲基或甲氧基。还更优选地，R^{20}是氢。

[0286] R^{21}是氢、C_1-C_8烷基或苯基，其中每个苯基部分任选地被1至5个选自以下的基团取代：C_1-C_8烷基和C_1-C_8烷氧基。优选地，R^{21}是氢、C_1-C_6烷基或苯基，其中每个苯基部分任选地被1至5个选自以下的基团取代：C_1-C_3烷基和C_1-C_3烷氧基。更优选地，R^{21}是氢、C_1-C_3烷基或苯基，并且甚至更优选地，C_1-C_3烷基。还更优选地，R^{21}是甲基。

[0287] 优选地，R^{22}是氢或C_1-C_3烷基，更优选地，R^{22}是氢。

[0288] 优选地，R^{23}是氢、C_1-C_3烷基、或C_1-C_3烷氧基，更优选地，氢、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基。甚至更优选地，R^{23}是氢或甲基。还更优选地，R^{23}是甲基。

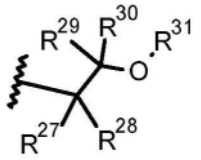
[0289] 优选地，R^{24}是C_1-C_3烷氧基，更优选地，甲氧基。

[0290] 优选地，R^{25}是氢、C_1-C_3烷基、或C_1-C_3烷氧基。更优选地，R^{25}是氢、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基。甚至更优选地，R^{25}是氢或甲基，并且还更优选地，甲基。

[0291] 在一个实施例中，R^{20}和R^{21}与它们所附接的碳原子一起可以形成6元至8元部分饱和的环烷基或杂环基环，其中该杂环部分是包含1或2个杂原子的非芳香族环，并且其中这些杂原子单独地选自N、O和S。优选地，R^{20}和R^{21}与它们所附接的碳原子一起可以形成6元或7元部分饱和的环烷基或杂环基环，其中该杂环部分是包含1个杂原子的非芳香族环，其中该杂原子选自O和S。甚至更优选地，R^{20}和R^{21}与它们所附接的碳原子一起可以形成6元或7元部分饱和的环烷基环，或6元部分饱和的二氢吡喃基环。

[0292] 在一个实施例中，R^{24}和R^{25}与它们所附接的碳原子一起可以形成6元不饱和环。

[0293] R^{26}是手性C_1-C_{20}烷基取代基。特别地，R^{26}是具有以下结构的衍生物：

R^{26} = 

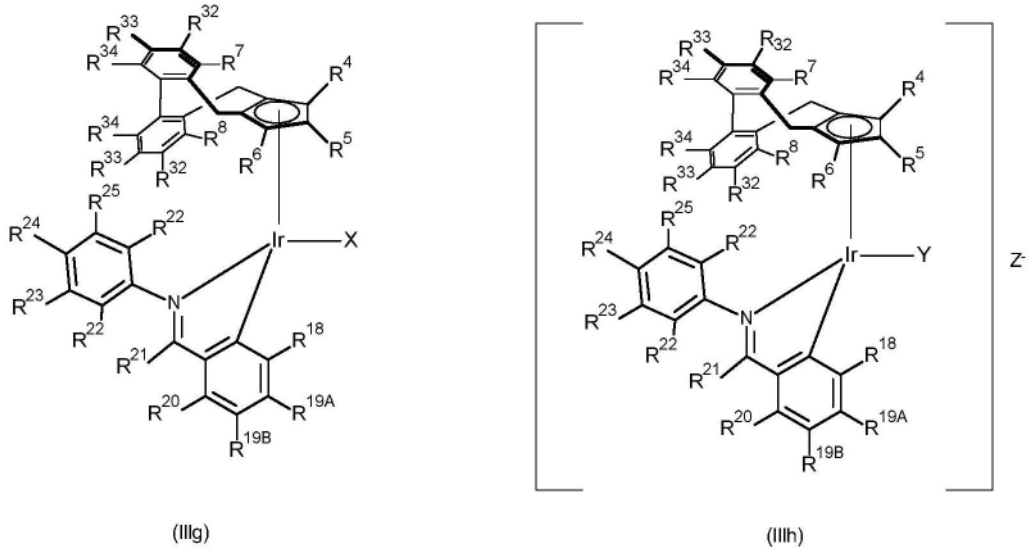
，

[0294] 其中R^{27}、R^{28}、R^{29}、R^{30}和R^{31}各自独立地选自氢、C_1-C_8烷基、C_3-C_6环烷基和苯基，其中每个苯基部分任选地被1至5个选自以下的基团取代：C_1-C_3烷基、卤素和C_1-C_3烷氧基，并且其中R^{27}和R^{28}可以是不相同的，或R^{29}和R^{30}可以是不相同的。优选地，R^{27}、R^{28}、R^{29}、R^{30}和R^{31}各自独立地选自氢、C_1-C_3烷基、C_3-C_6环烷基和苯基，其中每个苯基部分任选地被1至5个选自以下的基团取代：C_1-C_3烷基、卤素和C_1-C_3烷氧基。

[0295] 更优选地，R^{27}是任选地被1至5个选自以下的基团取代的苯基：甲基、氯、氟和甲氧基。R^{28}、R^{29}和R^{30}各自独立地选自氢和甲基，并且优选地是氢。R^{31}优选地是C_1-C_3烷基，更优选地是甲基。

[0296] 或，R^{27}和R^{29}与它们所附接的碳原子一起可以形成3元至8元饱和的环烷基或杂环基环，其中该杂环部分是包含1或2个杂原子的非芳香族环，其中这些杂原子单独地选自N、O和S。优选地，R^{27}和R^{29}与它们所附接的碳原子一起可以形成3元至6元饱和的环烷基或杂环基环，其中该杂环部分是包含1个杂原子的非芳香族环，该杂原子选自N和O。甚至更优选地，R^{27}和R^{29}与它们所附接的碳原子一起可以形成5元或6元碳环。

[0297] 在本发明的另一个实施例中,提供了具有式(IIIg)或(IIIh)的化合物:

[0298] 

(IIIg) (IIIh)

[0299] 其中R^4、R^5和R^6各自独立地是氢或C_1-C_3烷基。优选地,R^4、R^5和R^6各自独立地是氢、甲基或异丙基,更优选地,R^4、R^5和R^6各自表示氢。

[0300] R^7和R^8各自独立地是氢、羟基、C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、C_3-C_8环烷基、苯基、苯氧基、萘基、苄基、或叔丁基二苯基甲硅烷基氧基,其中每个苯基、萘基或苄基部分的芳香族环任选地被1至5个选自以下的基团取代:C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6烷氧基。

[0301] 优选地,R^7和R^8各自独立地是C_1-C_6烷氧基、苯基、萘基、苯氧基、或叔丁基二苯基甲硅烷基氧基,其中这些苯基部分各自任选地被1至3个选自以下的基团取代:C_1-C_3烷基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_3烷氧基。更优选地,R^7和R^8各自独立地是C_1-C_6烷氧基、苯基、苯氧基、或叔丁基二苯基甲硅烷基氧基,其中这些苯基部分各自任选地被1至3个选自以下的基团取代:C_1-C_3烷基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_3烷氧基。甚至更优选地,C_1-C_3烷氧基和苯基,其中这些苯基部分各自任选地被1至3个选自以下的基团取代:C_1-C_3烷基和C_1-C_3烷氧基。甚至更优选地,R^7和R^8各自独立地是甲氧基、异丙氧基、苯基、苯氧基或叔丁基二苯基甲硅烷基氧基。还更优选地,甲氧基、异丙氧基或苯基。

[0302] 在一组实施例中,R^7和R^8各自独立地是甲氧基、异丙氧基、苯基、4-甲氧基苯基或萘基。

[0303] R^{18}、R^{19A}、R^{19B}、R^{20}、R^{22}、R^{23}、R^{24}和R^{25}各自独立地是氢、卤素、C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8卤代烷氧基、或C_1-C_8烷氧基羰基,其中每个C_1-C_8烷氧基部分任选地被1或2个选自以下的基团取代:羟基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基羰基和苯基,优选地每个C_1-C_8烷氧基部分任选地被1或2个选自以下的基团取代:羟基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8烷基和苯基。

[0304] 优选地,R^{18}、R^{19A}、R^{19B}、R^{20}、R^{22}、R^{23}、R^{24}和R^{25}各自独立地是氢、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、或C_1-C_6烷氧基羰基,其中每个C_1-C_6烷氧基部分任选地被1或2个选自以下的基团取代:羟基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基羰基和苯基,优选地每个C_1-C_6烷氧基部分任选地被1或2个选自以下的基团取代:羟基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基和苯基。

[0305] 优选地,R^{18}是氢、C_1-C_3烷氧基、(羟基)-C_1-C_3烷氧基、(C_1-C_3烷氧基)-C_1-C_3烷氧基、

(C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷氧基)-C_1-C_8烷氧基、C_1-C_4烷氧基(C_1-C_4烷氧基C_1-C_4烷基)-C_1-C_4烷氧基、或(C_1-C_3烷氧基羰基)-C_1-C_3烷氧基,更优选地,氢、C_1-C_3烷氧基、(羟基)-C_1-C_3烷氧基或(C_1-C_3烷氧基)-C_1-C_3烷氧基。甚至更优选地,R^{18}是氢、甲氧基、乙氧基、2-羟基乙氧基、2-甲氧基乙氧基、[2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)乙氧基]、2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基、2-甲氧基-2-氧代-乙氧基、或(2-异丙氧基-2-氧代-甲氧基)。还更优选地,R^{18}是氢、甲氧基、乙氧基、2-羟基乙氧基、2-甲氧基乙氧基、[2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)乙氧基]或2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基。

[0306] 优选地,R^{19A}是氢、C_1-C_3烷氧基、(羟基)-C_1-C_3烷氧基、或(C_1-C_3烷氧基)-C_1-C_3烷氧基。更优选地,R^{19A}是氢或C_1-C_3烷氧基,并且还更优选地,氢或甲氧基。

[0307] 优选地,R^{19B}是氢、C_1-C_3烷氧基、(羟基)-C_1-C_3烷氧基、或(C_1-C_3烷氧基)-C_1-C_3烷氧基。更优选地,R^{19B}是氢或C_1-C_3烷氧基,并且还更优选地,氢或甲氧基。

[0308] 优选地,R^{20}是氢、C_1-C_3烷基、或C_1-C_3烷氧基。更优选地,R^{20}是氢、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基。甚至更优选地,R^{20}是氢、甲基或甲氧基。还更优选地,R^{20}是氢。

[0309] R^{21}是氢、C_1-C_8烷基或苯基,其中每个苯基部分任选地被1至5个选自以下的基团取代:C_1-C_8烷基和C_1-C_8烷氧基。优选地,R^{21}是氢、C_1-C_6烷基或苯基,其中每个苯基部分任选地被1至5个选自以下的基团取代:C_1-C_3烷基和C_1-C_3烷氧基。更优选地,R^{21}是氢、C_1-C_3烷基或苯基,并且甚至更优选地,C_1-C_3烷基。还更优选地,R^{21}是甲基。

[0310] 优选地,R^{22}是氢或C_1-C_3烷基,更优选地,R^{22}是氢。

[0311] 优选地,R^{23}是氢、C_1-C_3烷基、或C_1-C_3烷氧基,更优选地,氢、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基。甚至更优选地,R^{23}是氢或甲基。还更优选地,R^{23}是甲基。

[0312] 优选地,R^{24}是C_1-C_3烷氧基,更优选地,甲氧基。

[0313] 优选地,R^{25}是氢、C_1-C_3烷基、或C_1-C_3烷氧基。更优选地,R^{25}是氢、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基。甚至更优选地,R^{25}是氢或甲基,并且还更优选地,甲基。

[0314] 在一个实施例中,R^{20}和R^{21}与它们所附接的碳原子一起可以形成6元至8元部分饱和的环烷基或杂环基环,其中该杂环部分是包含1或2个杂原子的非芳香族环,并且其中这些杂原子单独地选自N、O和S。优选地,R^{20}和R^{21}与它们所附接的碳原子一起可以形成6元或7元部分饱和的环烷基或杂环基环,其中该杂环部分是包含1个杂原子的非芳香族环,其中该杂原子选自O和S。甚至更优选地,R^{20}和R^{21}与它们所附接的碳原子一起可以形成6元或7元部分饱和的环烷基环,或6元部分饱和的二氢吡喃基环。

[0315] 在一个实施例中,R^{24}和R^{25}与它们所附接的碳原子一起可以形成6元不饱和环。

[0316] R^{32}和R^{33}各自独立地是氢、卤素、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_3-C_8环烷基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基或苯基。优选地,R^{32}和R^{33}各自独立地是氢、卤素、C_1-C_3烷基、或C_1-C_3烷氧基,更优选地,R^{32}和R^{33}各自表示氢、甲基或甲氧基。

[0317] R^{34}是卤素、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_3-C_8环烷基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基或苯基。优选地,R^{34}是卤素、C_1-C_3烷基、或C_1-C_3烷氧基,更优选地,R^{34}各自表示甲基或甲氧基;或

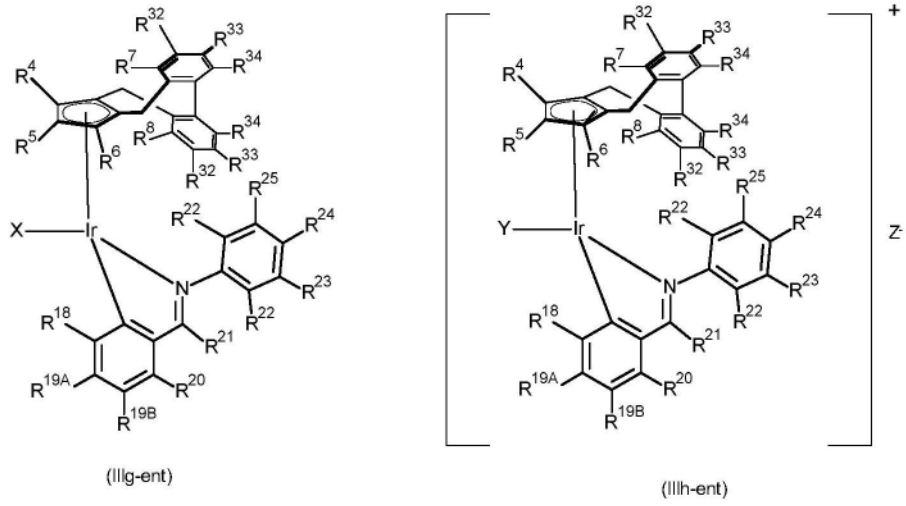
[0318] R^{32}和R^{33}、或R^{33}和R^{34}、或R^{34}和R^{34}与它们所附接的碳原子一起可以形成5元至10元碳环基或杂环基环,其中该杂环部分是包含1、2或3个杂原子的单环,其中这些杂原子单独地选自N、O和S。

[0319] X是甲磺酸根、甲苯磺酸根、间硝基苯磺酸根、硫酸根、硫酸氢根、三氟甲磺酸根或三氟乙酸根；

[0320] Y是H_2O、PhCN或MeCN；并且

[0321] Z是甲磺酸根、甲苯磺酸根、间硝基苯磺酸根、硫酸根、硫酸氢根、三氟甲磺酸根、四氟硼酸根、六氟磷酸根、四苯基硼酸根或四(3,5-双(三氟甲基)苯基)硼酸根。

[0322] 在本发明的另一个实施例中，提供了具有式(IIIg-ent)或(IIIh-ent)的化合物：

[0323] 

(IIIg-ent) (IIIh-ent)

[0324] 其中R^4、R^5和R^6各自独立地是氢或C_1-C_3烷基。优选地，R^4、R^5和R^6各自独立地是氢、甲基或异丙基，更优选地，R^4、R^5和R^6各自表示氢。

[0325] R^7和R^8各自独立地是氢、羟基、C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、C_3-C_8环烷基、苯基、苯氧基、萘基、苄基、或叔丁基二苯基甲硅烷基氧基，其中每个苯基、萘基或苄基部分的芳香族环任选地被1至5个选自以下的基团取代：C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_6烷氧基。

[0326] 优选地，R^7和R^8各自独立地是C_1-C_6烷氧基、苯基、萘基、苯氧基、或叔丁基二苯基甲硅烷基氧基，其中这些苯基部分各自任选地被1至3个选自以下的基团取代：C_1-C_3烷基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_3烷氧基。更优选地，R^7和R^8各自独立地是C_1-C_6烷氧基、苯基、苯氧基、或叔丁基二苯基甲硅烷基氧基，其中这些苯基部分各自任选地被1至3个选自以下的基团取代：C_1-C_3烷基、C_1-C_6卤代烷基和C_1-C_3烷氧基。甚至更优选地，C_1-C_3烷氧基和苯基，其中这些苯基部分各自任选地被1至3个选自以下的基团取代：C_1-C_3烷基和C_1-C_3烷氧基。甚至更优选地，R^7和R^8各自独立地是甲氧基、异丙氧基、苯基、苯氧基或叔丁基二苯基甲硅烷基氧基。还更优选地，甲氧基、异丙氧基或苯基。

[0327] 在一组实施例中，R^7和R^8各自独立地是甲氧基、异丙氧基、苯基、4-甲氧基苯基或萘基。

[0328] R^{18}、R^{19A}、R^{19B}、R^{20}、R^{22}、R^{23}、R^{24}和R^{25}各自独立地是氢、卤素、C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8卤代烷氧基、或C_1-C_8烷氧基羰基，其中每个C_1-C_8烷氧基部分任选地被1或2个选自以下的基团取代：羟基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基羰基和苯基，优选地每个C_1-C_8烷氧基部分任选地被1或2个选自以下的基团取代：羟基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8烷基和苯基。

[0329] 优选地，R^{18}、R^{19A}、R^{19B}、R^{20}、R^{22}、R^{23}、R^{24}和R^{25}各自独立地是氢、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6卤代烷氧基、或C_1-C_6烷氧基羰基，其中每个C_1-C_6烷氧基部分任

选地被1或2个选自以下的基团取代:羟基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基羰基和苯基,优选地每个C_1-C_6烷氧基部分任选地被1或2个选自以下的基团取代:羟基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基和苯基。

[0330] 优选地,R^{18}是氢、C_1-C_3烷氧基、(羟基)-C_1-C_3烷氧基、(C_1-C_3烷氧基)-C_1-C_3烷氧基、(C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷氧基)-C_1-C_8烷氧基、C_1-C_4烷氧基(C_1-C_4烷氧基C_1-C_4烷基)-C_1-C_4烷氧基、或(C_1-C_3烷氧基羰基)-C_1-C_3烷氧基,更优选地,氢、C_1-C_3烷氧基、(羟基)-C_1-C_3烷氧基或(C_1-C_3烷氧基)-C_1-C_3烷氧基。甚至更优选地,R^{18}是氢、甲氧基、乙氧基、2-羟基乙氧基、2-甲氧基乙氧基、[2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)乙氧基]、2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基、2-甲氧基-2-氧代-乙氧基、或(2-异丙氧基-2-氧代-甲氧基)。还更优选地,R^{18}是氢、甲氧基、乙氧基、2-羟基乙氧基、2-甲氧基乙氧基、[2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)乙氧基]或2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基。

[0331] 优选地,R^{19A}是氢、C_1-C_3烷氧基、(羟基)-C_1-C_3烷氧基、或(C_1-C_3烷氧基)-C_1-C_3烷氧基。更优选地,R^{19A}是氢或C_1-C_3烷氧基,并且还更优选地,氢或甲氧基。

[0332] 优选地,R^{19B}是氢、C_1-C_3烷氧基、(羟基)-C_1-C_3烷氧基、或(C_1-C_3烷氧基)-C_1-C_3烷氧基。更优选地,R^{19B}是氢或C_1-C_3烷氧基,并且还更优选地,氢或甲氧基。

[0333] 优选地,R^{20}是氢、C_1-C_3烷基、或C_1-C_3烷氧基。更优选地,R^{20}是氢、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基。甚至更优选地,R^{20}是氢、甲基或甲氧基。还更优选地,R^{20}是氢。

[0334] R^{21}是氢、C_1-C_8烷基或苯基,其中每个苯基部分任选地被1至5个选自以下的基团取代:C_1-C_8烷基和C_1-C_8烷氧基。优选地,R^{21}是氢、C_1-C_6烷基或苯基,其中每个苯基部分任选地被1至5个选自以下的基团取代:C_1-C_3烷基和C_1-C_3烷氧基。更优选地,R^{21}是氢、C_1-C_3烷基或苯基,并且甚至更优选地,C_1-C_3烷基。还更优选地,R^{21}是甲基。

[0335] 优选地,R^{22}是氢或C_1-C_3烷基,更优选地,R^{22}是氢。

[0336] 优选地,R^{23}是氢、C_1-C_3烷基、或C_1-C_3烷氧基,更优选地,氢、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基。甚至更优选地,R^{23}是氢或甲基。还更优选地,R^{23}是甲基。

[0337] 优选地,R^{24}是C_1-C_3烷氧基,更优选地,甲氧基。

[0338] 优选地,R^{25}是氢、C_1-C_3烷基、或C_1-C_3烷氧基。更优选地,R^{25}是氢、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基。甚至更优选地,R^{25}是氢或甲基,并且还更优选地,甲基。

[0339] 在一个实施例中,R^{20}和R^{21}与它们所附接的碳原子一起可以形成6元至8元部分饱和的环烷基或杂环基环,其中该杂环部分是包含1或2个杂原子的非芳香族环,并且其中这些杂原子单独地选自N、O和S。优选地,R^{20}和R^{21}与它们所附接的碳原子一起可以形成6元或7元部分饱和的环烷基或杂环基环,其中该杂环部分是包含1个杂原子的非芳香族环,其中该杂原子选自O和S。甚至更优选地,R^{20}和R^{21}与它们所附接的碳原子一起可以形成6元或7元部分饱和的环烷基环,或6元部分饱和的二氢吡喃基环。

[0340] 在一个实施例中,R^{24}和R^{25}与它们所附接的碳原子一起可以形成6元不饱和环。

[0341] R^{32}和R^{33}各自独立地是氢、卤素、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_3-C_8环烷基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基或苯基。优选地,R^{32}和R^{33}各自独立地是氢、卤素、C_1-C_3烷基、或C_1-C_3烷氧基,更优选地,R^{32}和R^{33}各自独立地是氢、甲基或甲氧基。最优选地,R^{32}和R^{33}都是氢。

[0342] R^{34}是卤素、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_3-C_8环烷基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3卤代烷氧基或苯基。优选地,R^{34}是卤素、C_1-C_3烷基、或C_1-C_3烷氧基,更优选地,R^{34}是甲基或甲氧基,最优

选地甲氧基。

[0343] 或,R^{32}和R^{33}、或R^{33}和R^{34}、或R^{32}和R^{34}与它们所附接的碳原子一起可以形成5元至10元碳环基或杂环基环,其中该杂环部分是包含1、2或3个杂原子的单环,其中这些杂原子单独地选自N、O和S。

[0344] X是甲磺酸根、甲苯磺酸根、间硝基苯磺酸根、硫酸根、硫酸氢根、三氟甲磺酸根或三氟乙酸根;

[0345] Y是H_2O、PhCN或MeCN;并且

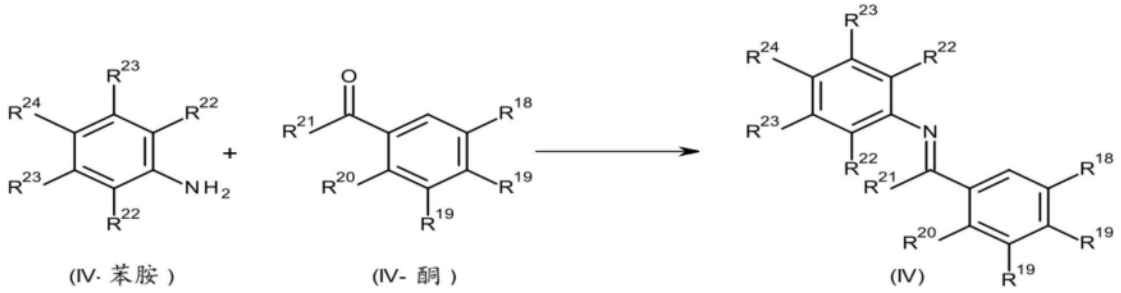
[0346] Z是甲磺酸根、甲苯磺酸根、间硝基苯磺酸根、硫酸根、硫酸氢根、三氟甲磺酸根、四氟硼酸根、六氟磷酸根、四苯基硼酸根或四(3,5-双(三氟甲基)苯基)硼酸根。

[0347] 在一个实施例中,具有式(II)的羟胺是(2S)-N-甲氧基-1-(2,4,6-三氯苯基)丙烷-2-胺(II-1-ent),并且通过以下方法提供,其中铱催化剂是具有式(III-1-ent)、(III-2-ent)、(III-3-ent)、(III-4-ent)、(III-16-ent)、(III-18-ent)、(III-19-ent)、(III-22-ent)、(III-23-ent)、(III-24-ent)或(III-15-ent)的化合物,特别地,铱催化剂是具有式(III-1-ent)、(III-2-ent)、(III-3-ent)或(III-15-ent)的化合物。

[0348] 在另一个实施例中,具有式(II)的羟胺是(2R)-N-甲氧基-1-(2,4,6-三氯苯基)丙烷-2-胺(II-1),并且通过以下方法提供,其中铱催化剂是具有式(III-1)、(III-2)、(III-3)、(III-4)、(III-16)、(III-18)、(III-19)、(III-22)、(III-23)、(III-24)或(III-15)的化合物,特别地,铱催化剂是具有式(III-1)、(III-2)、(III-3)或(III-15)的化合物。

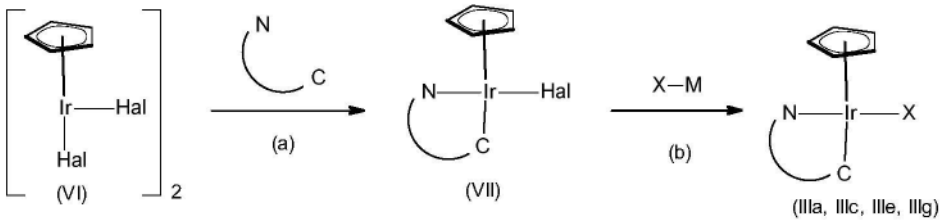
[0349] 如WO 14/206855和WO 15/052076中所述,具有通式(II)的一些手性羟胺和手性羟胺盐已知是杀有害生物活性化合物的中间体。

[0350] 合适的C,N配体(其中C,N配体在具有式(IV)、(IVc)和(IVe)的化合物中定义)可以由对应的酮或醛(IV-酮)和苯胺(IV-苯胺)通过缩合反应制备。缩合反应可以通过加热起始材料以热方式或通过使用脱水剂来进行。反应温度通常在-80℃与200℃之间并且可以任选地在溶剂的存在下和在催化剂的存在下进行。合适的脱水剂包括硫酸镁、硫酸钠、四氯化钛和分子筛。合适的催化剂包括硫酸和对甲苯磺酸。合适的溶剂是甲苯和二氯甲烷。缩合反应的另外的试剂和反应条件例如在WO 2013/153407中报告。

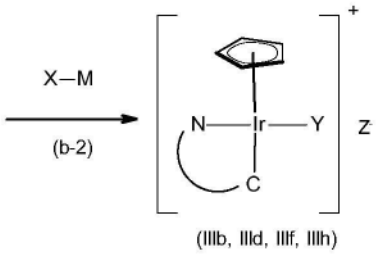
[0351] 

[0352] 具有式(IIIa)、(IIIc)、(IIIe)和(IIIg)的铱催化剂可以从已知的铱络合物(VI)开始制备,其中Hal是卤素(碘化物、溴化物、氯化物或氟化物),优选地碘化物、溴化物或氯化物。例如在Angew.Chem.Int.Ed.[应用化学国际版]2015,54,12149中描述了此类络合物。在步骤(a)中,铱络合物(VI)通过环金属化反应与合适的C,N配体反应,其中C,N配体在具有式(IIIa)、(IIIc)、(IIIe)和(IIIg)化合物中定义。环金属化反应优选地在碱例如乙酸钠或乙酸银和溶剂例如二氯甲烷的存在下进行。反应温度通常是在-20℃与150℃之间,优选地在0℃与120℃之间,更优选地在20℃与100℃之间。用于环金属化反应的另外的合适的碱、

溶剂和反应条件例如在Dalton Trans.[道尔顿汇刊]2003,4132;Org.Biomol.Chem.[有机与生物分子化学]2013,11,6934;WO 2013/153407;和Chem.Soc.Rev.[化学学会综述]2014,43,2799中报告。在步骤(b)中,铱络合物(VII)在卤素提取(配体交换)反应中使用合适的金属盐(X-M,其中X是如(IIIa-1)中定义的,且M表示金属)(如甲磺酸银、硫酸银、对甲苯磺酸银、四氟硼酸钠或甲磺酸钠)进行反应。此类反应优选地在非配位或弱配位溶剂(如二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷或四氢呋喃)中进行。反应温度通常是在-20℃与150℃之间,优选地在0℃与100℃之间,更优选地在0℃与80℃之间。



[0353]



[0354] 如果催化剂合成是在配位溶剂(步骤b-2)(例如乙腈或水)的存在下进行,则替代地具有结构(IIIb)、(IIId)、(IIIf)和(IIIh)的络合物可以被分离出来。用于卤素提取反应的另外的合适的试剂和条件例如在Chem.Rev.[化学综述]1988,88,1405;Chem.Rev.[化学综述]1993,93,927;Angew.Chem.Int.Ed.[应用化学国际版]2004,43,2066;和Organometallics[有机金属]2017,36,801中报告。与本文所述相同的条件适用于制备催化剂的相反对映异构体(IIIa-ent)、(IIIb-ent)、(IIIc-ent)、(IIId-ent)、(IIIe-ent)、(IIIf-ent)、(IIIg-ent)、(IIIh-ent)(从络合物(VI)的相反对映异构体和/或从C,N配体的相反对映异构体开始)。

[0355] 化合物(VII)可以被分离,或者它可以原位形成和使用,这意味着步骤(a)和(b)都在不分离的情况下进行。步骤(a)和(b)的顺序可以交换,其中步骤(b)或(b-2)在步骤(a)之前进行。

[0356] 根据本发明的方法,基于肟底物的摩尔数,铱催化剂的量通常在0.001mol%与5mol%之间、优选地在0.01mol%与1mol%之间。

[0357] 根据本发明的方法,氢气压力通常在1与100巴之间、优选地在5与80巴之间、更优选地在7与60巴之间、并且最优选地在10与50巴之间。

[0358] 根据本发明的方法,反应温度通常在-20℃与120℃之间、优选地在0℃与100℃之间、更优选地在0℃与80℃之间、并且甚至更优选地在10℃与60℃之间。

[0359] 肟氢化优选地在至少化学计量量的酸存在下进行。因此,酸的摩尔量应该等于或高于待还原肟底物的量,例如至少1至3摩尔当量、优选地1至2摩尔当量、并且特别是1、1.1或2摩尔当量。

[0360] 酸的pKa必须使得其能够至少部分质子化肟底物和羟胺产物。因此,酸的pKa优选

地低于产物羟胺盐(II)的pKa。适用于大多数肟底物的酸包括甲磺酸、对甲苯磺酸、樟脑磺酸、硫酸、三氟甲磺酸、三氟乙酸和四氟硼酸。优选地,该酸选自甲磺酸、对甲苯磺酸、樟脑磺酸、硫酸、三氟乙酸和三氟甲磺酸。更优选地,该酸选自甲磺酸、樟脑磺酸和硫酸。

[0361] 典型地,肟氢化反应在溶剂的存在下进行,优选的溶剂是有机溶剂,如醇、酯、醚或烃。最优选的溶剂是醇如甲醇、乙醇、三氟乙醇、异丙醇、2-丁醇、2-甲基-2-丁醇,和醚如四氢呋喃和甲基四氢呋喃。优选地,溶剂是异丙醇、2-甲基-2-丁醇、乙醇和甲醇。

[0362] 在一个实施例中,具有式(II)的羟胺的主要立体异构体以60%的对映异构体过量、更优选地80%的对映异构体过量、并且甚至更优选地90%的对映异构体过量产生。

[0363] 实例

[0364] 接下来的实例用来阐明本发明。

[0365] 使用了以下缩写:s=单峰;bs=宽单峰;d=二重峰;br d=宽二重峰,dd=双二重峰,dt=双三重峰,t=三重峰,tt=三三重峰,q=四重峰,hept=七重峰,m=多重峰,ddd=双二倍二重峰,dtd=双三倍二重峰,dddt=双二倍双三重峰,RT=室温,R_t=保留时间,MH^+=分子阳离子+质子的质量。

[0366] 在Bruker Avance III 400光谱仪(400MHz)和Bruker DRX600(600MHz)光谱仪上记录^1H、^{13}C和^{19}F NMR光谱。

[0367] 熔点在Büchi熔点仪型号B-540上测量并且未校正。

[0368] 在Alpha-P Bruker FT-IR光谱仪上记录红外光谱法。仅报告了强和相关的吸收。

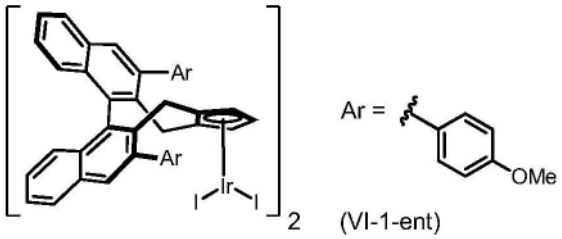
[0369] 在Polartronic M旋光仪上,使用0.5cm池用Na 589nm滤光片测量旋光度。

[0370] HRMS测量值记录在Agilent LC-MS TOF质谱仪(ESI)上。高分辨率质量以m/z给出,仅报告了分子离子[M-I]+、[M-OMs]+、[M+H]+和[M+Na]+。

[0371] 如果没有另外说明,则手性分析在Waters UPLC-HClass、Waters SFC Acquity UPC^2/QDa、Agilent HPLC和Shimadzu UPLC系统上进行。

[0372] 根据以下文献程序制备手性环戊二烯基碘化铱二聚体络合物(VI):Angew.Chem.Int.Ed.[应用化学国际版]2015,54,12149;Angew.Chem.Int.Ed.[应用化学国际版]2018,57,5459;Organometallics[有机金属](DOI:10.1021/acs.organomet.9b00365)。(VI-ent)的相反对映异构体根据相同的程序但从起始材料的相反对映异构体开始制备。甲磺酸购自西格玛奥德里奇公司(Sigma Aldrich),呈>99%的超纯等级并储存在干燥器中。

[0373] 实例1:通用程序1:手性环戊二烯基碘化铱二聚体络合物(VI-1-ent)的制备

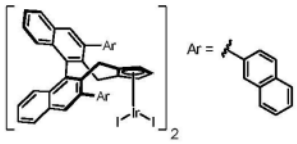
[0374] 

(VI-1-ent)

[0375] 将手性环戊二烯基配体(根据J.Am.Chem.Soc.[美国化学会会志]2015,137,12478制备;双键异构体的混合物,350mg,0.629mmol,1.00当量)溶解在苯(4.0mL,通过泵送-冷冻-融化脱气,3个循环)中并且作为在苯(2.0mL,脱气的)中的溶液在氮气气氛下和室温下在没有光的情况下添加乙醇铊(220mg,0.880mmol,1.40当量)。将混合物在密封管中加热至

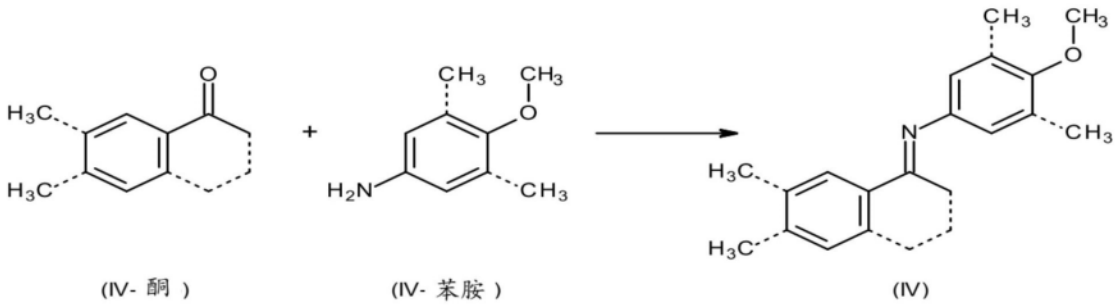
80℃持续2h。同时,在0℃下将乙烯气体鼓泡通过[Ir(coe)$_2$Cl]$_2$(394mg,0.440mmol,0.70当量)在THF(6.0mL)中的悬浮液,直到获得澄清的黄色溶液。在室温下在氮气气氛下,将这种"原位"生成的[Ir(ethylene)$_2$Cl]$_2$溶液添加到以上制备的反应混合物中并搅拌18h。将所得红色乳液通过快速柱色谱法(SiO2;nHex:甲苯70:30至0:100)纯化以产生呈淡黄色胶/固体的对应的[Cp^{x}Ir(乙烯)$_2$]络合物(409mg)。将[Cp^{x}Ir(乙烯)$_2$]络合物(409mg,0.491mmol,1.00当量)溶解在甲苯(3.0mL)中并且在0℃下在氮气气氛下,添加碘(137mg,0.540mmol,1.1当量)在甲苯(2.00mL)中的溶液。将所得棕色溶液在0℃下搅拌30min。添加正己烷(15mL)并将深色沉淀物滤出、用戊烷(3×5mL)洗涤并将其重新溶解在二氯甲烷中。除去溶剂后,获得呈亮深棕色固体的手性环戊二烯基碘化铱二聚体络合物(VI-1-ent)(489mg,78%产率)。^{1}H NMR(400MHz,CDCl$_3$):δ_H=8.08(d,J=8.2Hz,2H),7.94-7.88(m,2H),7.87(d,J=0.8Hz,2H),7.83(s,2H),7.49(dddd,J=17.5,8.1,6.8,1.2Hz,4H),7.36-7.27(m,8H),7.14-7.10(m,2H),7.10-7.03(m,8H),7.02-6.96(m,2H),6.76(d,J=8.6Hz,4H),5.17-5.12(m,2H),4.73(t,J=2.2Hz,2H),4.59(t,J=1.7Hz,2H),3.96(s,6H),3.84(s,6H),3.79(d,J=14.1Hz,2H),3.73(d,J=16.2Hz,2H),3.59(d,J=14.0Hz,2H),3.16(d,J=16.1Hz,2H);^{13}C NMR(101MHz,CDCl$_3$)δ_C=159.41,158.79,140.93,139.49,138.17,136.41,133.86,132.75,132.68,132.60,132.51,132.00,131.69,131.53,131.00,130.73,129.95,129.56,128.17,128.02,126.77,126.63,126.58,126.55,114.30,114.23,95.79,90.76,84.02,80.65,68.04,55.75,55.64,30.22,27.73;HRMS(ESI$^+$):对于$C_{82}H_{62}I_3Ir_2O_4$[M-I]$^+$计算的m/z是1877.1041,发现的是1877.1048。

[0376] 表1:根据通用程序1制备的化合物(VI)的物理数据:

化合物编号	结构	表征数据
(VI-3-ent)		亮深棕色固体。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ_H = 8.10 - 7.10 (m, 48H), 4.96 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.79 (br. d, J = 14.3 Hz, 2H), 3.73 (d, J = 16.2 Hz, 2H), 3.64 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 3.26 (d, J = 16.1 Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ_C = 141.25, 139.81, 138.16, 137.88, 136.50, 133.94, 133.35, 132.76, 132.66, 132.64, 132.58, 131.91, 131.76, 131.43, 130.04, 129.56, 128.88, 128.87, 128.80, 128.77, 128.49, 128.31, 128.15, 128.09, 128.07, 127.79, 127.05, 126.98, 126.80, 126.75, 126.66, 125.93, 125.73, 83.49, 30.34, 27.66; HRMS (ESI^+): $C_{94}H_{62}I_3Ir_2$ $[M-I]^+$计算的 *m/z* 是 1957.1244, 发现的是 1957.1250。

[0377]

[0378] 实例2:通用程序2A,具有式(IV)的配体的合成

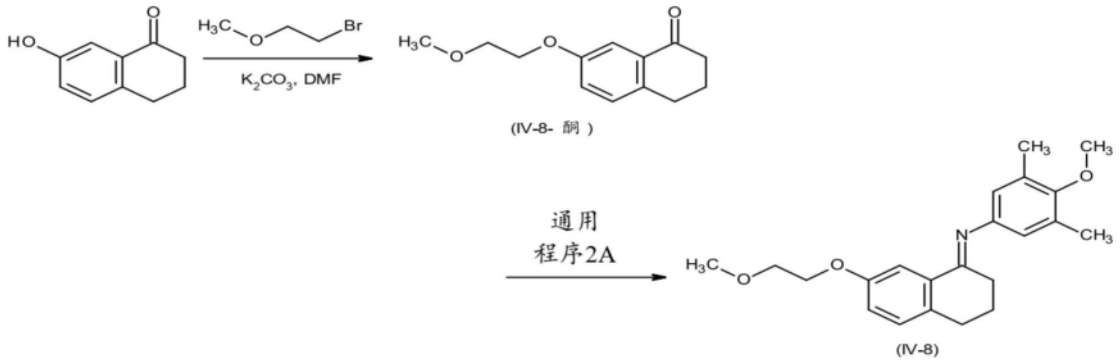
[0379] 

[0380] 在配备有冷凝器的圆底烧瓶中装入苯胺(IV-苯胺)(1当量)、酮(IV-酮)(1当量)、4Å分子筛和干燥的甲苯。将反应混合物搅拌并回流20h。冷却至室温后,将混合物通过硅藻土短垫过滤。在减压下浓缩所得滤液以提供粗亚胺,将其通过在己烷:Et_2O中研磨或通过快速柱色谱法纯化以提供所需亚胺产物(IV)。

[0381] 实例2:通用程序2B,具有式(IV)的配体的替代合成

[0382] 在氮气气氛下将苯胺(IV-苯胺)(1当量)、酮(IV-酮)(1当量)、三乙胺(2.5当量)和干燥二氯甲烷装入火焰干燥的圆底烧瓶中。冷却至-78℃后,滴加四氯化钛(0.5当量)在二氯甲烷中的溶液,并且将反应混合物升温至室温并搅拌2h。通过添加饱和Na_2CO_3水溶液淬灭反应混合物。用二氯甲烷稀释后,滤出固体并分离相。将水层用二氯甲烷萃取两次。将有机层合并、干燥、过滤并蒸发以提供粗亚胺,将其通过在己烷:Et_2O中研磨或快速柱色谱法纯化以提供所需亚胺产物(IV)。

[0383] 实例3:(E)-4-甲氧基-N-(7-(2-甲氧基乙氧基)-3,4-二氢萘-1(2H)-亚基)-3,5-二甲基苯胺(IV-8)的制备

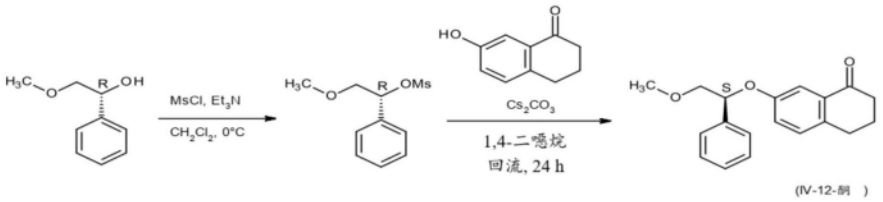
[0384] 

[0385] 步骤1:在火焰干燥的密封管中装入7-羟基-1-四氢萘酮(100mg,0.617mmol)和干燥碳酸钾(256mg,1.850mmol)。添加DMF(1.2mL)并将混合物在室温搅拌10min。添加1-溴-2-甲氧基乙烷溴化物(0.12mL,1.233mmol)并将反应混合物在65℃下搅拌16h。将反应混合物在水与二乙醚之间分配。将水相用二乙醚萃取三次,合并的有机层用水然后盐水洗涤两次、经无水Na_2SO_4干燥、过滤并在减压下浓缩以提供呈棕色油状物的粗产物(IV-8-酮)(139mg)。Rf 0.15(SiO_2;nHex:EtOAc 90:10);^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ=7.51(d,J=2.8Hz,1H),7.16(d,J=8.4Hz,1H),7.11(dd,J=8.4,2.8Hz,1H),4.17-4.14(m,2H),3.77-3.73(m,2H),3.45(s,3H),2.89(t,J=6.1Hz,2H),2.63(dd,J=7.2,5.8Hz,2H),2.11(p,J=6.5Hz,2H)。

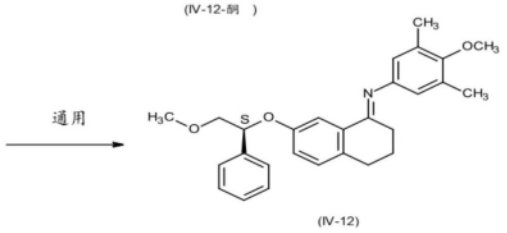
[0386] 步骤2:按照通用程序2A,使4-甲氧基-3,5-二甲基苯胺(30.0mg,0.198mmol)与7-(2-甲氧基乙氧基)-3,4-二氢萘-1(2H)-酮(IV-8-酮)(43.7mg,0.198mmol)和分子筛(4Å)在干燥甲苯(2.0mL)中在回流下搅拌下反应20h。通过快速柱色谱法(SiO_2;nHex:Et_2O:

Et_3N80:20:1至60:40:1)纯化粗亚胺产物以提供呈淡黄色固体的标题化合物(50mg,71%>95:5E:Z)。Rf 0.4(nHex:Et_2O:Et_3N 60:40:1);m.p.=86℃-88℃;IR(纯,cm-1):ν_{max}=2927,1627,1600,1492,1480,1219;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ=7.81(d,J=2.8Hz,1H),7.09(d,J=8.4Hz,1H),7.00(dd,J=8.4,2.8Hz,1H),6.44(s,2H),4.21-4.16(m,2H),3.77-3.73(m,2H),3.72(s,3H),3.44(s,3H),2.82(t,J=6.1Hz,2H),2.55-2.49(m,2H),2.27(s,6H),1.88(p,J=6.3Hz,2H);^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ=165.44,157.43,152.97,147.22,134.87,134.16,131.32,129.93,119.76,119.65,109.19,71.19,67.47,59.99,59.27,29.88,29.30,23.36,16.30;HRMS(ESI+):对于$C_{22}H_{28}NO_3$[M+H]+计算的m/z是354.2064,发现的是354.2060。

[0387] 实例4:(S,E)-4-甲氧基-N-(7-(2-甲氧基-1-苯基乙氧基)-3,4-二氢-萘-1(2H)-亚基)-3,5-二甲基苯胺(IV-12)的制备



[0388]



[0389] 步骤1:在火焰干燥的圆底烧瓶中,将甲磺酰氯(37μL,0.473mmol)滴加到0℃下的(R)-2-甲氧基-1-苯基乙醇(60mg,0.394mmol)和三乙胺(66μL,0.473mmol)在无水二氯甲烷(2.0mL)中的溶液中。将反应混合物在0℃下搅拌2h。将反应混合物在H_2O与CH_2Cl_2之间分配。将水相进一步用CH_2Cl_2萃取两次。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥、过滤并在减压下除去溶剂以提供粗产物(R)-2-甲氧基-1-苯基乙基甲磺酸酯(85mg),将其用于下一步骤而无需进一步纯化。

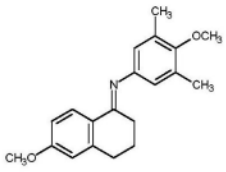
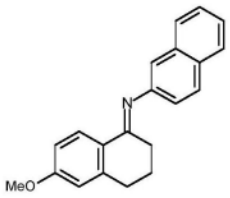
[0390] 步骤2:在火焰干燥的密封管中装入7-羟基-1-四氢萘酮(40mg,0.247mmol)和干燥碳酸铯(121mg,0.370mmol)。添加无水1,4-二噁烷(1.0mL)并将混合物在室温下搅拌10min。添加(R)-2-甲氧基-1-苯基乙基甲磺酸酯(85mg)在1,4-二噁烷(0.5mL)中的溶液并将反应混合物在100℃下搅拌24h。将溶剂在减压下去除。将剩余的残余物在水与二乙醚之间分配。将水相用二乙醚萃取三次,将合并的有机层用水然后盐水洗涤两次、经无水Na_2SO_4干燥、过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法(SiO2;nHex:EtOAc 90:05至80:20)纯化粗产物以提供呈无色油状物的酮(IV-12-酮)(20mg,经2步骤的28%)。R_f 0.35(SiO_2;nHex:EtOAc 80:20);^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.53-7.48(m,1H),7.42-7.37(m,2H),7.36-7.30(m,2H),7.29-7.22(m,1H),7.08(d,J=1.6Hz,2H),5.41(dd,J=7.8,3.5Hz,1H),3.81(dd,J=10.8,7.8Hz,1H),3.63(dd,J=10.9,3.5Hz,1H),3.44(s,3H),2.83(t,J=6.1Hz,2H),2.59-2.52(m,2H),2.10-1.99(m,2H)。^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ198.16,156.69,138.15,137.36,133.41,129.97,128.78,128.23,126.64,122.74,112.70,79.56,59.53,39.08,28.98,23.51。手性HPLC:Chiralpak IA柱,4.6×250mm;nHex:iPrOH 90:10,流量=1.0mL/min;T=

25℃;λ=254nm。$t_{R,A}$=9.1min(次要),$t_{R,B}$=19.4min(主要);94:6er。

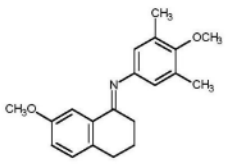
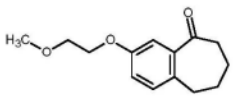
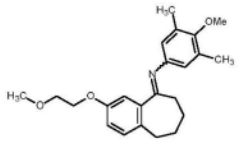
[0391] 步骤3:按照通用程序2A,使4-甲氧基-3,5-二甲基苯胺(10.2mg,0.067mmol)与(S)-7-(2-甲氧基-1-苯基乙氧基)-3,4-二氢萘-1(2H)-酮(IV-12-酮)(20.0mg,0.067mmol)和分子筛(4Å)在干燥甲苯(0.7mL)中在回流下搅拌下反应20h。通过快速柱色谱法(SiO_2;nHex:Et_2O:Et_3N 80:20:1至60:40:1)纯化粗亚胺产物以提供呈淡黄色油状物的标题化合物(IV-12)(9mg,31%>95:5E:Z)。R_f 0.5(nHex:Et_2O:Et_3N 60:40:1);^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ 7.87(d,J=2.8Hz,1H),7.45-7.39(m,2H),7.36-7.30(m,2H),7.29-7.22(m,2H),7.00(d,J=8.4Hz,1H),6.92(dd,J=8.4,2.7Hz,1H),6.40(s,2H),5.44(dd,J=7.6,3.7Hz,1H),3.80(dd,J=10.8,7.6Hz,1H),3.72(s,3H),3.64(dd,J=10.8,3.7Hz,1H),3.43(s,3H),2.75(t,J=6.1Hz,2H),2.54-2.39(m,2H),2.27(s,6H),1.83(p,J=6.4Hz,2H)。

[0392] 表2:根据通用程序2A或2B制备的具有式(IV)的另外的化合物的物理数据:

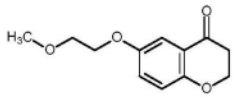
[0393]

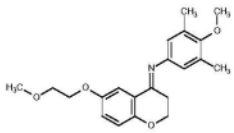
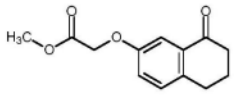
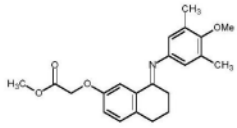
化合物编号	结构	表征数据
(IV-4)		根据通用程序 2A 合成的。m.p.= 97°C - 99°C;IR (纯, cm-1): ν_{max} = 2937, 1626, 1595, 1495, 1479, 1248, 1220; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.44 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.86 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.52 (dd, *J* = 7.2, 5.6 Hz, 2H), 2.27 (s, 6H), 1.89 (p, *J* = 6.5 Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 164.96, 161.49, 152.82, 147.46, 143.18, 131.22, 128.36, 127.34, 119.92, 113.05, 112.77, 60.01, 55.43, 30.51, 29.92, 23.24, 16.32; HRMS (ESI+): 对于 $C_{20}H_{24}NO_2$ [M+H]+计算的 m/z 是 310.1802, 发现的是 310.1811。
(IV-15)		根据通用程序 2A 合成的。米色固体。m.p.= 138°C - 140°C; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.5, 3.0 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.45 (ddd, *J* = 8.2, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.38 (ddd, *J* = 8.1, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 1H),

[0394]

化合物编号	结构	表征数据
		6.88 (dd, *J* = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.88 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.53 (dd, *J* = 7.1, 5.6 Hz, 2H), 1.91 (p, *J* = 6.3 Hz, 2H)。^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ = 165.58, 161.68, 149.66, 143.47, 134.33, 130.37, 128.85, 128.52, 127.86, 127.29, 127.11, 126.28, 124.30, 121.37, 115.44, 113.16, 112.82, 55.47, 30.48, 30.18, 23.19。HRMS (ESI+): 对于 $C_{21}H_{20}NO$ [M+H]+计算的 m/z 是 302.1539，发现的是 302.1537。
(IV-5)		根据通用程序 2A 合成的。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.81 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 6.45 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.83 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.53 (ddd, *J* = 7.4, 5.4, 1.5 Hz, 2H), 2.28 (s, 6H), 1.89 (p, *J* = 6.7 Hz, 2H)。
(IV-14-酮)		根据实例 3（步骤 1）由羟基-1-苯并环庚酮（*Chem. Commun. [化学通讯]* 2017, 53, 1490）合成的。黄色油状物。Rf 0.35（SiO_2；nHex : EtOAc 80 : 20）；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.27 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 8.3, 2.8 Hz, 1H), 4.13 (ddd, *J* = 6.2, 4.5, 1.2 Hz, 2H), 3.74 (ddd, *J* = 5.6, 3.2, 1.3 Hz, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.86 (dd, *J* = 6.9, 5.1 Hz, 2H), 2.72 (td, *J* = 6.6, 5.0, 1.3 Hz, 2H), 1.88-1.74 (m, 4H)；^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 205.69, 157.57, 139.54, 134.34, 131.18, 119.98, 112.91, 71.09, 67.58, 59.32, 40.92, 31.81, 25.47, 21.00。
(IV-14)		根据通用程序 2A 由 (IV-14-酮) 合成的。黄色油状物。*E/Z* 非对映异构体的混合物，呈 90 : 10 *E : Z* 比率。Rf 0.2（nHex : Et_2O : Et_3N 70 : 30 : 1）；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)（0.9 : 0.1 比率的 *E : Z* 立体异构体

[0395]

化合物编号	结构	表征数据
		的混合物）：δ = 7.29 (d, *J* = 2.8 Hz, 0.9H), 7.04 (d, *J* = 8.3 Hz, 0.9H), 7.00 (d, *J* = 8.2 Hz, 0.1H), 6.90 (dd, *J* = 8.3, 2.8 Hz, 0.9H), 6.65 (dd, *J* = 8.3, 2.7 Hz, 0.1H), 6.45 (s, 1.8H), 6.28 (s, 0.2H), 6.23 (d, *J* = 2.7 Hz, 0.1H), 4.18-4.14 (m, 1.8H), 3.81 - 3.77 (m, 0.2H), 3.77-3.73 (m, 1.8H), 3.72 (s, 2.7H), 3.61 (s, 0.3H), 3.55-3.52 (m, 0.2H), 3.45 (s, 2.7H), 3.35 (s, 0.3H), 2.90-2.75 (m, 2H), 2.75-2.67 (m, 0.2H), 2.51-2.46 (m, 1.8H), 2.28 (s, 5.4H), 2.10 (s, 0.6H), 2.02-1.94 (m, 0.2H), 1.83-1.75 (m, 1.8H), 1.68-1.59 (m, 1.8H), 1.34-1.27 (m, 0.2H)；^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 174.51 (Z), 173.84 (E), 157.51 (E), 156.58 (Z), 153.16 (Z), 152.95 (E), 147.02 (E), 146.24 (Z), 141.75 (E), 140.25 (Z), 132.52 (E), 132.32 (Z), 131.36 (E), 131.19 (Z), 130.65 (Z), 130.48 (E), 121.18 (Z), 119.04 (E), 116.75 (E), 115.09 (Z), 113.36 (E), 113.24 (Z), 71.22 (E), 70.81 (Z), 67.51 (E), 67.38 (Z), 59.99 (E), 59.83 (Z), 59.30 (E), 59.21 (Z), 32.45 (E), 31.75 (E), 31.71 (Z), 27.59 (Z), 26.38 (E), 24.48 (E), 22.78 (Z), 16.34 (E), 16.16 (Z), 11.75 (Z)。HRMS (ESI+)：对于 $C_{23}H_{30}NO_3$ [M+H]+计算的 m/z 是 368.2220，发现的是 368.2223
(IV-13-酮)		根据实例 3（步骤 1）由 6-羟基色满-4-酮（*Bioorg. Med. Chem. Lett. [生物有机与药物化学快报]* 1999, 9, 2773）合成的。棕色油状物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.31 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 9.0, 3.2 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.48 (dd, *J* = 7.0, 5.9 Hz, 2H), 4.10 (td, *J* = 5.5, 4.5, 1.2 Hz, 2H), 3.75 - 3.71 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.77 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H)；^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 191.95, 156.83, 153.31,

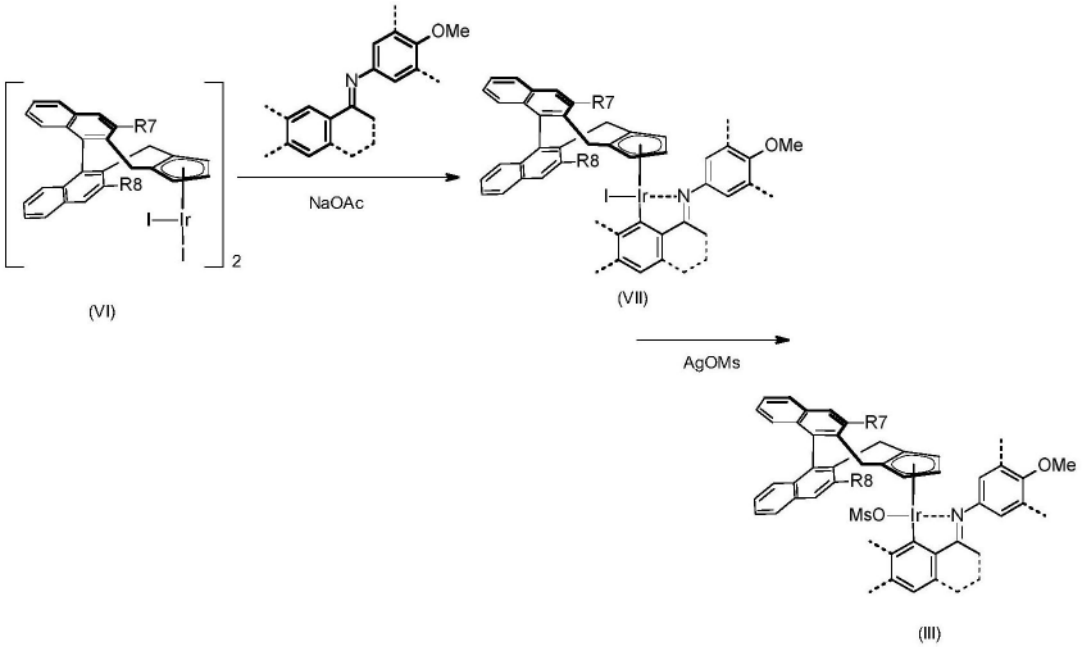
化合物编号	结构	表征数据
		125.98, 121.16, 119.31, 108.39, 71.05, 67.96, 67.20, 59.31, 37.82。
(IV-13)		根据通用程序 2B 由 (IV-13-酮) 合成的。IR (纯, cm^{-1}): ν_{max} = 2924, 1633, 1609, 1487, 1434, 1278; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.64 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 9.0, 3.2 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.46 (s, 2H), 4.22 (dd, *J* = 6.6, 5.6 Hz, 2H), 4.16-4.11 (m, 2H), 3.77 - 3.70 (m, 5H), 3.44 (s, 3H), 2.70 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.27 (s, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 159.63, 153.41, 153.36, 153.34, 146.10, 131.46, 122.42, 121.89, 120.27, 118.74, 108.40, 71.23, 67.97, 66.28, 60.01, 59.31, 28.97, 16.33。HRMS (ESI+): 对于 $C_{21}H_{26}NO_4$ [M+H]+计算的 m/z 是 356.1856，发现的是 356.1861。
[0396] (IV-17-酮)		根据实例 3（步骤 1）由 7-羟基-1-四氢萘酮合成的。Rf = 0.15（SiO_2; n-Hex : EtOAc 80 : 20）; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.44 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 8.4, 2.9 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.89 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.62 (dd, *J* = 7.3, 5.8 Hz, 2H), 2.10 (p, *J* = 6.5 Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 198.10, 169.19, 156.56, 138.31, 133.48, 130.43, 122.41, 109.86, 65.27, 52.39, 39.02, 28.99, 23.48。
(IV-17)		根据通用程序 2B（T = 0°C，反应时间= 5 h）由 (IV-17-酮) 合成的。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.71 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 8.4, 2.9 Hz, 1H), 6.36 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.76 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.48 - 2.41 (m, 2H), 2.21 (s, 6H), 1.82 (h, *J* = 6.3, 5.8 Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 169.55, 165.18,

[0397]

化合物编号	结构	表征数据
		156.43, 153.04, 147.15, 135.10, 135.04, 131.39, 130.22, 119.66, 119.60, 109.43, 65.43, 60.03, 52.35, 29.84, 29.33, 23.28, 16.34。HRMS (ESI+): 对于 $C_{22}H_{26}NO_4$ [M+H]+计算的 m/z 是 368.1856, 发现的是 368.1859。

[0398] 实例5:通用程序3,具有式(III)的手性催化剂的合成

[0399]

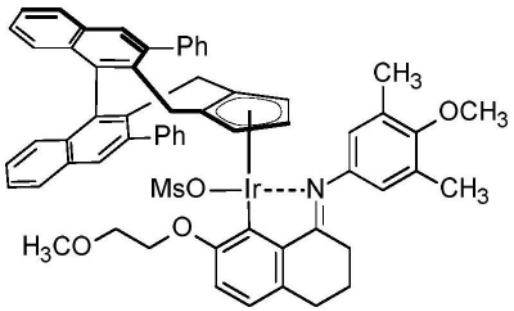


[0400] 步骤(1)-方法A:将铱络合物(VI)(1.0当量二聚体)、乙酸钠(20当量)和对应的亚胺配体(IV)(2.2当量)装入火焰干燥的密封管中。在氮气气氛下添加1,2-DCE(0.015-0.100M)并将反应混合物加热至50℃-80℃搅拌20h。冷却至室温后,将混合物直接通过快速柱色谱法纯化以提供对应的Cp*Ir(III)-碘化物络合物(VII)(典型地非对映异构体的混合物)。

[0401] 步骤(1)-方法B:将铱络合物(VI)(1.0当量二聚体)、乙酸钠(10当量)、乙酸银(2.0当量)和对应的亚胺配体(IV)(3.0当量)装入火焰干燥的密封微波管中。在氮气气氛下添加1,2-DCE(0.015-0.100M)并将反应混合物在微波反应器中加热至100℃搅拌3h。冷却至室温后,将混合物直接通过快速柱色谱法纯化以提供对应的Cp*Ir(III)-碘化物络合物(VII)(典型地非对映异构体的混合物)。

[0402] 步骤(2):将碘化铱络合物(VII)(1.0当量)和AgOMs(1.0至2.0当量)装入包裹在铝箔中的火焰干燥的密封管中。在氮气气氛下添加氯仿(0.015至0.100M)并将反应混合物在室温下搅拌20h。将混合物通过Celite®垫过滤。在减压下浓缩滤液以提供对应的CpIr(III)-OMs络合物(III)(典型地作为一种物种,或作为甲磺酸盐络合物(IIIa)和水性络合物(IIIb,还称为水性-III)的混合物),其在未进一步纯化的情况下用作肟还原中的催化剂。

[0403] 实例6:[(R)-联萘酚-二Ph]CpIr[(E)-4-甲氧基-N-(7-(2-甲氧基乙氧基)-3,4-二氢萘-1(2H)-亚基)-3,5-二甲基苯胺]甲磺酸盐(III-3)的制备

[0404] 

(III-3)

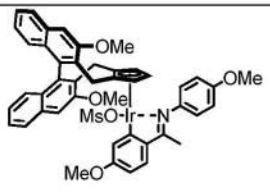
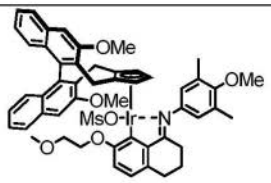
[0405] 按照通用程序3(步骤1-方法B),使对应的手性环戊二烯基碘化铱二聚体[(R)-联萘酚-二Ph]CpIrI$_2$]$_2$(200mg,0.106mmol;Angew.Chem.Int.Ed.[应用化学国际版]2015,54,12149)与NaOAc(87mg,1.062mmol)、AgOAc(36mg,0.212mmol)和(E)-4-甲氧基-N-(7-(2-甲氧基乙氧基)-3,4-二氢萘-1(2H)-亚基)-3,5-二甲基苯胺(113mg,0.319mmol)在1,2-DCE(2.1mL)中在100℃下在搅拌下反应3h。冷却至室温后,将混合物直接通过快速柱色谱法(SiO_2;nHex:Et_2O 80:20至65:35)纯化以提供呈橙色固体的对应的碘化铱络合物(VII-3)(200mg,81%,85:15dr)。R_f 0.35(SiO_2;nHex:Et_2O 60:40);$[\alpha]_D^{20}$= **+151.6** (c=0.1,$CHCl_3$);IR(纯,cm^{-1}):ν_{max}=2925,1588,1566,1480,1447,1402,1228,1211,704;^{1}H NMR(400MHz,CDCl3)(呈0.85:0.15比率的非对映异构体的混合物;除非另有说明,否则峰对应于主要的非对映异构体):δ=7.99(s,1H),7.97(d,J=7.8Hz,1H),7.82(d,J=8.3Hz,1H),7.79(s,1H),7.74(d,J=2.6Hz,1H),7.56-7.44(m,4H),7.38-7.29(m,3H),7.17(ddd,J=8.3,6.8,1.3Hz,1H),7.09(ddt,J=8.7,7.5,2.5Hz,4H),6.81(dd,J=8.3,3.2Hz,2H),6.73(d,J=8.0Hz,1H),6.60-6.48(m,3H),6.00(s,0.15H,次要非对映异构体),5.79(t,J=1.7,1.3Hz,1H),5.60(d,J=2.7Hz,1H),4.86(t,J=2.2Hz,0.15H,次要非对映异构体),4.79(t,J=2.2Hz,1H),4.21(t,J=1.6Hz,1H),4.07(dd,J=7.1,2.9Hz,2H),3.67-3.61(m,2H),3.31(s,3H),3.30(s,3H),3.24(s,0.45H,次要非对映异构体),3.20(s,0.45H,次要非对映异构体),2.93-2.78(m,2H),2.78-2.67(m,3H),2.65-2.52(m,1H),2.16(s,3H),2.14(s,0.3H),2.05(d,J=13.5Hz,1H),1.80-1.62(m,2H),1.02(s,0.45H,次要非对映异构体),1.00(s,3H);^{3}CNMR(151MHz,$CDCl_3$)(呈0.85:0.15比率的非对映异构体的混合物;除非另有说明,否则峰对应于主要的非对映异构体;对应于次要非对映异构体的一些峰由于低强度而丢失)δ_C=183.50,160.82,160.02(次要非对映异构体),155.06,152.10,151.64(次要非对映异构体),146.88(次要非对映异构体),146.32,145.70,145.38(次要非对映异构体),141.74,140.87,140.57,139.85,138.06,137.99,135.28,133.32,132.58,132.19,132.17,131.95,131.83,131.25,130.42,129.83,129.77,129.74,129.47,128.51,128.07,128.05,128.01,127.23,126.77,126.51,126.41,126.30,126.27,126.17,125.98,125.67(次要非对映异构体),122.58,122.19,115.70(次要非对映异构体),115.27,107.16(次要非对映异构体),106.36,90.67(次要非对映异构体),90.16,86.73,81.45,71.88,71.71(次要非对映异构体),68.16,64.14,59.70,58.91,34.40(次要非对映异构体),32.11(次要非对映异构

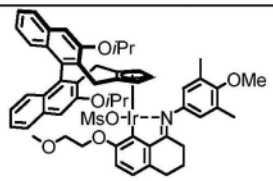
体),31.49,30.60,30.46,28.88,25.64,24.10,22.85(次要非对映异构体),21.37(次要非对映异构体),15.86,15.30,14.29(次要非对映异构体);HRMS(ESI+):对于$C_{61}H_{53}IrNO_3[M-I]^+$计算的m/z是1040.3655,发现的是1040.3654。

[0406] 然后,按照通用程序3(步骤2),使碘化铱络合物(VII-3)(180mg,0.154mmol)与AgOMs(32mg,0.154mmol)在$CDCl_3$(3.1mL)中在室温下在搅拌下反应20h。将混合物通过Celite®短垫过滤。在减压下浓缩滤液以提供呈浅棕色固体的对应的甲磺酸铱络合物(III-3)(168mg,96%,(III-3):(水性-III-3)的90:10NMR混合物)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)(除非另有说明,否则峰对应于(III-3)):δ=7.97(d,J=8.1Hz,2H),7.81(d,J=8.2Hz,1H),7.79(s,1H),7.55-7.44(m,4H),7.38-7.28(m,3H),7.24-7.15(m,3H),7.08(dddd,J=8.4,6.9,3.3,1.4Hz,2H),6.93(d,J=8.1Hz,1H),6.88(d,J=8.1Hz,0.15H,(水性-III-3)),6.78(d,J=8.5Hz,1H),6.73(d,J=8.2Hz,1H),6.63-6.47(m,3H),6.10(t,J=2.0Hz,0.85H),6.00(s,0.10H,(水性-III-3)),5.59(d,J=2.5Hz,1H),5.44(t,J=2.3Hz,0.85H),4.85(t,J=2.2Hz,0.10H,(水性-III-3)),4.54(s,1H),4.18-4.09(m,1H),3.99-3.91(m,1H),3.74-3.62(m,2H),3.33(s,2.5H),3.31(s,3H),3.30(s,0.3H,(水性-III-3)),2.90(d,J=16.2Hz,1H),2.86(d,J=13.9Hz,1H),2.79-2.68(m,2H),2.66-2.43(m,2H),2.17-2.11(m,4H),2.08(d,J=13.5Hz,1H),2.01(s,2.5H),1.98(s,0.3H,(水性-III-3)),1.84-1.66(m,2H),1.02(d,J=2.7Hz,3H);^{13}C NMR(151MHz,$CDCl_3$)(峰对应于物种(III-3)和(水性-III-3)二者;(水性-III-3)络合物的一些峰可能由于低强度而丢失)δ=185.87(水性-III-3)),183.60(III-3),160.13,160.01,155.15,154.90,153.90,148.18,146.84,145.36,144.43,141.72,141.50,140.86,140.56,140.53,139.94,139.91,138.07,138.04,137.94,137.55,135.25,135.22,133.28,132.85,132.57,132.23,132.18,132.11,131.89,131.84,131.57,131.50,130.63,130.53,130.18,129.87,129.78,129.75,129.62,129.43,128.60,128.52,128.50,128.34,128.06,128.00,127.91,127.22,127.19,126.77,126.75,126.50,126.44,126.40,126.37,126.29,126.24,126.03,125.96,125.67,124.48,124.44,124.03,123.00,122.19,122.10,115.59,114.33,107.63,107.13,90.69,83.21,82.89,82.78,73.86,71.75,71.68,71.08,68.10,67.58,67.23,66.08,64.01,59.71,59.05,58.89,31.17,30.45,30.08,29.72,28.80,28.69,25.81,24.04,23.90,22.82,22.78,15.93,15.82,15.30,15.27,14.29;HRMS(ESI+):对于$C_{61}H_{53}IrNO_3[M-OMs]^+$计算的m/z是1040.3655,发现的是1040.3662。

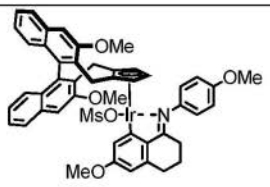
[0407] 表3:根据通用程序3制备的具有式(III)的另外的化合物的物理数据:

[0408]

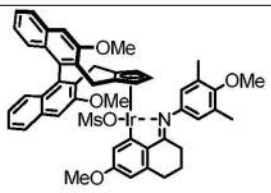
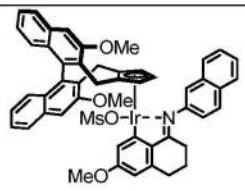
化合物编号	结构	表征数据
(III-1)		棕色固体。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.91 (br d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.28-7.80 (m, 6H), 6.70-7.24 (m, 9H), 6.60-6.68 (m, 1H), 5.85 (bs, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.26 (bs, 1H), 5.02 (bs, 2H); 3.93 (s, 3H); 3.93 (s, 3H); 3.43-3.53 (m, 6H); 3.25-3.30 (m, 4H); 2.83 (br d, *J* = 13.8Hz, 1H); 2.28 (bs, 3H); 2.23 (s, 3H); 1.84 (br d, *J* = 14.7Hz, 1H); 1.63 (br d, *J* = 13.8Hz, 1H) ppm。
(III-2)		棕色固体。$[\alpha]_D^{25}$ = -101.0（*c* = 0.18, $CHCl_3$）; IR (纯, cm^{-1}): ν_{max} = 2930, 1618, 1596, 1568, 1451, 1228, 749; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)（呈 0.9 : 0.1 比率的(III-2 和(水性-III-2) 的混合物；除非另有说明，否则峰对应于 (III-2)）: δ = 7.86 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.59 (br. s, 1H), 7.41 (ddd, *J* = 8.5, 6.6, 1.2 Hz, 1H), 7.31 (ddd, *J* = 8.1, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.05 (ddd, *J* = 8.2, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 6.97 (ddd, *J* = 8.3, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.46 (br. s, 1H), 5.97 (t, *J* = 2.0, 1.6 Hz, 0.1H, (水性-III-2), 5.90 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.22 (dt, *J* = 10.3, 5.0 Hz, 1H), 4.08-4.00 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.79 - 3.73 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.29-3.22 (m, 4H), 2.92-2.51 (m, 6H), 2.35 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.97-1.86 (m, 2H), 1.82 - 1.69 (m, 1H), 0.94 (s, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$)

			（峰对应于 (III-2) 和 (水性-III-2) 二者）δ = 185.04, 182.71, 160.45 (水性-III-2), 159.98 (III-2), 155.97, 155.58, 155.12, 154.92, 147.96, 146.83, 144.15, 143.32, 138.06, 137.91, 137.80, 136.61, 136.09, 135.88, 133.76, 133.65, 127.68, 127.30, 127.24, 126.94, 126.90, 126.87, 126.76, 126.57, 126.57, 126.37, 126.08, 124.86, 124.55, 124.21, 124.06, 123.85, 123.57, 122.66, 119.78, 116.45, 105.71, 104.19, 104.05, 96.20, 88.76, 85.55, 82.95, 73.50, 73.09, 71.91, 70.26, 69.08, 68.33, 59.75, 59.15, 59.04, 55.65, 55.59, 54.84, 54.72, 37.20, 32.07, 32.04, 31.57, 31.54, 30.46, 29.52, 29.48, 29.24, 29.02, 25.03, 24.90, 24.28, 24.08, 22.87, 22.08, 16.38, 16.29, 14.33, 14.28；HRMS (ESI+)：对于 $C_{51}H_{49}IrNO_5$ $[M-OMs]^+$计算的 *m/z* 是 948.3240，发现的是 904.3246。
[0409]	(III-4)		棕色固体。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.39 (ddd, *J* = 8.1, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.01 (ddd, *J* = 8.2, 6.7, 1.2 Hz, 1H), 6.93 (ddd, *J* = 8.2, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 6.84 - 6.78 (m, 2H), 6.71 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.76 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.73 (p, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.37 (p, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.21 (ddd, *J* = 10.4, 7.2, 3.3 Hz, 1H), 4.04 - 3.97 (m, 1H), 3.82 - 3.69 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.26 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 2.83 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 2.80 - 2.70 (m, 1H), 2.66 - 2.48 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.94 - 1.66 (m, 4H), 1.54 - 1.48 (m, 1H), 1.46 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.41 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.96 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.93 - 0.88 (m, 6H)；^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$)

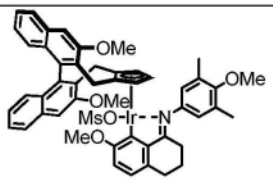
[0410]

		185.37, 160.03, 155.06, 154.92, 153.44, 151.38, 148.30, 143.77, 138.39, 136.72, 135.96, 133.71, 133.64, 132.09, 129.16, 128.03, 127.96, 127.81, 127.29, 127.02, 126.91, 126.73, 126.71, 126.36, 125.88, 124.37, 124.11, 123.59, 123.02, 115.29, 110.05, 109.07, 107.00, 90.56, 83.28, 71.90, 71.82, 70.09, 69.88, 67.88, 59.67, 59.09, 37.01, 31.28, 28.88, 25.42, 24.08, 22.40, 22.32, 22.11, 21.87, 21.85, 16.21, 14.30, 1.16。HRMS (ESI+): 对于 $C_{55}H_{57}IrNO_5$ $[M-OMs]^+$计算的 *m/z* 是 1004.3866，发现的是 1004.3861。
(III-6)		棕色固体。$[\alpha]_D^{25}$= -29.6（*c* = 0.06，$CHCl_3$）；IR (纯, cm^{-1}): ν_{max} = 2935, 2177, 1736, 1594, 1563, 1543, 1505, 1454, 1463, 1243, 1227；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.90 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.49 (ddd, *J* = 8.1, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.32 (ddd, *J* = 8.1, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.17-7.08 (m, 3H), 6.97 (td, *J* = 8.2, 6.8, 0.7 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.79-6.70 (m, 2H), 6.40 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.87 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 14.6 Hz, 2H), 5.05 (q, *J* = 8.8, 8.1 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.93 - 2.68 (m, 3H), 2.60 (ddd, *J* = 16.9, 12.1, 4.6 Hz, 1H), 2.49 (dt, *J* = 17.1, 4.1 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.92 (dt, *J* = 8.4, 4.3 Hz, 1H), 1.82 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 1.78-1.66 (m, 1H)；^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ = 182.66, 164.32, 162.12, 157.39, 155.81, 155.35, 145.07, 141.18, 140.28, 139.81, 138.03, 136.02, 135.72, 133.90, 133.62, 128.03, 127.96, 127.24, 127.15, 127.08, 127.03, 126.77, 126.75, 126.71, 126.52, 126.41, 126.36, 126.21, 126.01, 125.92, 123.85, 121.36, 119.93,

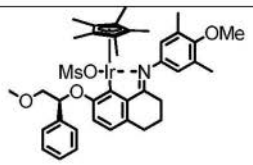
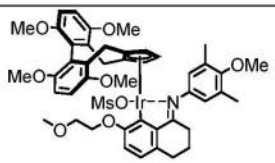
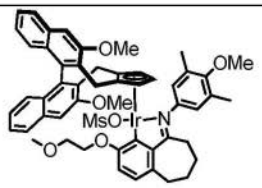
[0411]

		109.95, 109.90, 107.18, 106.99, 105.55, 105.50, 104.01, 103.95, 96.17, 90.12, 85.56, 85.18, 72.09, 70.85, 67.44, 55.52, 55.45, 55.39, 55.14, 55.06, 54.56, 31.97, 30.74, 29.68, 29.32, 24.38, 24.14, 23.81, 22.69, 21.89, 14.19；HRMS (ESI+)：对于 $C_{47}H_{41}IrNO_4$ $[M\text{-}OMs]^+$计算的 *m/z* 是 876.2665，发现的是 876.2656。
(III-8)		棕色固体。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.86 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 7.42 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.04 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.99 (t, *J* = 2.6, 1.8 Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.93 - 2.49 (m, 6H), 2.21 (s, 6H), 1.98 - 1.65 (m, 4H), 0.97 (s, 3H)；^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ = 182.81, 165.10, 162.27, 155.86, 155.52, 155.05, 145.14, 143.27, 140.43, 138.02, 135.89, 133.77, 133.67, 127.59, 127.27, 126.93, 126.81, 126.60, 126.11, 124.69, 124.21, 123.89, 123.67, 121.51, 110.49, 107.36, 105.75, 104.13, 88.16, 84.34, 74.93, 66.95, 59.76, 55.61, 55.55, 54.79, 38.58, 30.92, 29.83, 24.58, 24.05, 22.23, 16.35, 14.36, 14.29；HRMS (ESI+)：对于 $C_{49}H_{45}IrNO_4$ $[M\text{-}OMs]^+$计算的 *m/z* 是 904.2978，发现的是 904.2975。
(III-10)		棕色固体。$[\alpha]_D^{25}$ = -55.1（*c* = 0.37，$CHCl_3$）；IR (纯, cm^{-1}): ν_{max} = 2928, 2240, 1729, 1618, 1595, 1561, 1545, 1243, 1227, 1195, 746, 731；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.04 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.33-7.17 (m,

[0412]

		4H), 7.11-7.03 (m, 2H), 6.95 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.73 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.76 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.29 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.99-2.63 (m, 4H), 2.51 (d, *J* = 14.6 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.98-1.86 (m, 1H), 1.86 - 1.69 (m, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ = 183.64, 165.42, 162.52, 156.00, 155.37, 145.55, 144.53, 140.13, 138.16, 135.81, 133.86, 133.61, 131.69, 131.14, 129.58, 127.77, 127.64, 127.51, 127.26, 127.12, 126.89, 126.84, 126.71, 126.68, 126.09, 125.82, 125.66, 124.33, 123.87, 123.50, 121.67, 121.25, 109.69, 107.49, 105.65, 104.25, 88.53, 84.77, 74.71, 67.03, 55.59, 55.49, 54.90, 38.61, 30.81, 24.53, 24.02, 21.46, 14.29; HRMS (ESI+): 对于 $C_{50}H_{41}IrNO_3$ $[M\text{-}OMs]^+$计算的 *m/z* 是 896.2716，发现的是 896.2725。
(III-12)		棕色固体。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.59 (br. s, 1H), 7.42 (ddd, *J* = 8.2, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.32 (ddd, *J* = 8.1, 6.7, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 7.05 (ddd, *J* = 8.2, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 6.97 (ddd, *J* = 8.2, 5.9, 1.3 Hz, 1H), 6.90-6.82 (m, 2H), 6.80 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.92 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.22 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 2.92-2.79 (m, 2H), 2.75 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 2.69-2.50 (m, 3H), 2.31 (br. s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.00 - 1.68 (m, 4H), 0.94 (s, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ = 182.77, 161.12, 155.87, 155.58, 154.91, 146.58, 137.73, 137.21, 135.84, 133.70, 133.46,

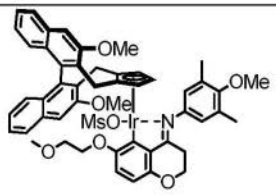
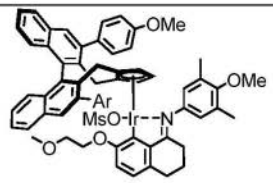
[0413]

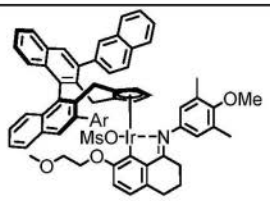
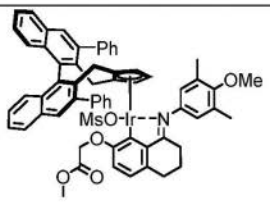
		128.68, 127.53, 127.30, 127.22, 127.14, 126.91, 126.83, 126.42, 126.03, 124.88, 124.07, 123.81, 122.69, 116.94, 105.62, 103.95, 85.60, 59.75, 57.99, 55.66, 54.75, 31.59, 29.16, 25.08, 24.25, 22.00, 16.29, 14.32；HRMS (ESI+)：对于 $C_{49}H_{45}IrNO_4$ $[M\text{-}OMs]^+$计算的 *m/z* 是 904.2978，发现的是 904.2976。
(III-15)		棕色固体。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.73-7.49 (br. m, 2H), 7.48-7.28 (br. m, 3H), 7.14-6.87 (br. m, 2H), 6.76-6.50 (br. m, 2H), 5.73-5.38 (br. m, 0.5H), 5.25-5.04 (br. m, 0.5H), 4.19-3.88 (br. m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.67-3.28 (br. m, 4H), 3.11-2.46 (br. m, 4H), 2.34 (s, 6H), 1.91-1.71 (br. m, 2H), 1.48 (s, 15H)；HRMS (ESI+)：对于 $C_{38}H_{45}IrNO_3$ $[M\text{-}OMs]^+$计算的 *m/z* 是 756.3029，发现的是 756.3032。
(III-16-ent)		棕色固体。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.58 (s, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.83 - 6.69 (m, 6H), 6.43 - 6.38 (m, 1H), 5.79 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.21 (ddd, *J* = 10.4, 6.8, 3.6 Hz, 1H), 4.01 (dt, *J* = 10.6, 3.8 Hz, 1H), 3.79 - 3.71 (m, 5H), 3.69 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.07 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 2.86 - 2.72 (m, 2H), 2.67 - 2.58 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.89 (tt, *J* = 9.0, 4.4 Hz, 1H), 1.80 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 1.77 - 1.70 (m, 2H)。HRMS (ESI+)：对于 $C_{45}H_{49}IrNO_7$ $[M\text{-}OMs]^+$计算的 *m/z* 是 908.3138，发现的是 908.3136。
(III-18)		棕色固体。$[\alpha]_D^{25}$ = -52.5（*c* = 0.34，$CHCl_3$）；IR (纯, cm^{-1}): ν_{max} = 2931, 1618, 1596, 1560, 1450, 1226, 749；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H),

[0414]

		7.41 (ddd, *J* = 8.1, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.31 (ddd, *J* = 8.2, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 7.04 (ddd, *J* = 8.2, 6.7, 1.2 Hz, 1H), 6.96 (ddd, *J* = 8.3, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 6.85 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.74 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.40 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.27-4.19 (m, 1H), 4.04-3.97 (m, 1H), 3.93 (s, 4H), 3.83-3.70 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.25 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.10 (dt, *J* = 16.1, 8.2 Hz, 1H), 2.88 (dt, *J* = 15.3, 4.4 Hz, 1H), 2.74 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 2.70-2.64 (m, 2H), 2.37 (s, 2H), 2.23 (s, 4H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.84 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 1.77 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 1.74-1.61 (m, 1H), 0.95 (s, 3H)；^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$)（(III)-18 和水性-(III)-18 的混合物）δ = 189.78, 187.51, 160.30, 159.90, 155.97, 155.63, 155.59, 155.31, 155.11, 154.89, 150.59, 149.49, 145.21, 144.27, 138.56, 137.92, 137.67, 137.26, 136.10, 135.87, 133.75, 133.73, 133.61, 133.53, 132.29, 131.54, 129.27, 128.96, 128.12, 127.75, 127.66, 127.54, 127.52, 127.39, 127.27, 127.23, 127.17, 126.94, 126.90, 126.87, 126.81, 126.78, 126.48, 126.31, 126.05, 126.00, 125.65, 125.34, 124.80, 124.46, 124.15, 123.99, 123.82, 122.04, 121.61, 117.35, 114.57, 105.67, 105.62, 104.50, 104.29, 89.39, 86.33, 84.32, 83.84, 73.18, 72.63, 71.95, 71.86, 69.68, 67.97, 59.75, 59.13, 59.02, 55.65, 55.59, 55.10, 55.01, 31.84, 31.66, 30.97, 30.89, 30.45, 25.75, 25.57, 25.11, 25.02, 23.17, 22.84, 22.52, 21.89, 16.42, 16.33, 14.39, 14.34；HRMS (ESI+): 对于 $C_{52}H_{51}IrNO_5$ $[M\text{-}OMs]^+$计算的 *m/z* 是 962.3396，发现的是 962.3401

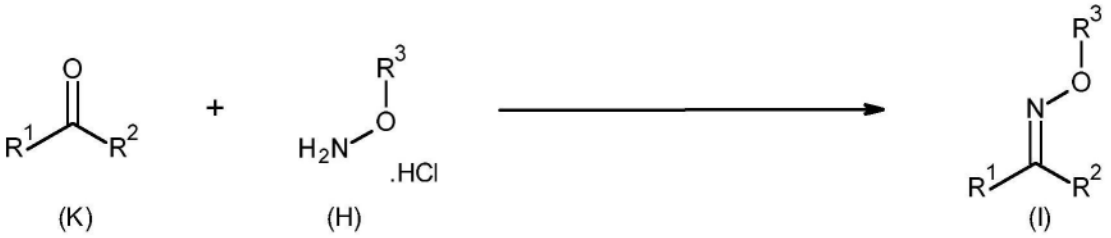
[0415]

(III-19)		棕色固体。$[\alpha]_D^{25}$ = −146.7 (*c* = 0.30, $CHCl_3$); IR (纯, cm^{-1}): ν_{max} = 2932, 1730, 1598, 1560, 1245; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)（4 种不同物种的复杂混合物）：δ = 8.05 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.90-7.79 (m, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.48-7.27 (m, 2H), 7.22 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 10.2, 7.9 Hz, 1H), 7.08-6.93 (m, 3H), 6.90 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.87-6.79 (m, 1H), 6.79-6.69 (m, 1H), 6.61-6.50 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.20-6.09 (m, 1H), 6.00 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.99-5.96 (m, 1H), 5.95-5.89 (m, 1H), 5.54-5.50 (m, 1H), 5.49-5.45 (m, 1H), 5.45-5.42 (m, 1H), 5.39-5.34 (m, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.38-4.19 (m, 1H), 4.19-4.03 (m, 1H), 4.03-3.84 (m, 3H), 3.80-3.58 (m, 3H), 3.49-3.44 (m, 3H), 3.44-3.39 (m, 3H), 3.34 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.11-3.05 (m, 2H), 2.87-2.70 (m, 1H), 2.64-2.50 (m, 1H), 2.26-1.86 (m, 4H), 0.88 (td, *J* = 7.0, 5.9, 3.0 Hz, 3H)；HRMS (ESI+)：对于 $C_{50}H_{47}IrNO_6$ $[M\text{-}OMs]^+$计算的 *m/z* 是 950.3033，发现的是 950.3025。
(III-22-ent)		棕色固体。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)（呈 0.8 : 0.2 比率的 (III)-21 : 水性-(III)-21 的混合物）（仅示出对应于 (III)-21 的峰，除非另有说明）δ = 7.95 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.46 (ddd, *J* = 8.0, 6.8, 1.1 Hz, 1H), 7.32 (ddd, *J* = 8.1, 6.8, 1.1 Hz, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 3H), 7.18 - 7.12 (m, 4H), 7.08 - 7.01 (m, 3H), 6.94 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J* = 8.2, 2.8 Hz, 2H), 6.49 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.13 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.62 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.46 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.92 (t, *J* = 2.3 Hz,

		0.2H，水性-(III)-22), 4.69 (s, 1H), 4.21 - 4.10 (m, 1H), 4.01 - 3.94 (m, 4H), 3.78 - 3.58 (m, 5H), 3.34 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.96 - 2.86 (m, 2H), 2.79 - 2.71 (m, 1H), 2.64 - 2.45 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.15 - 2.06 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.92 - 1.59 (m, 2H), 1.03 (s, 3H)。HRMS (ESI+)：对于 $C_{63}H_{57}IrNO_5$ $[M\text{-}OMs]^+$计算的 *m/z* 是 1100.3866，发现的是 1100.3875。
(III-23-ent)		**棕色固体。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 示出了不同异构体/物种的复杂混合物。HRMS (ESI+)：对于 $C_{69}H_{57}IrNO_3$ $[M\text{-}OMs]^+$计算的 *m/z* 是 1140.3968，发现的是 1140.3962。**
(III-24-ent)		**棕色固体。$[\alpha]_D^{25}$ = -69.7（*c* = 0.50，$CHCl_3$）；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.01 - 7.95 (m, 2H), 7.85 - 7.76 (m, 3H), 7.56 - 7.45 (m, 5H), 7.39 - 7.28 (m, 4H), 7.24 - 7.14 (m, 4H), 7.11 - 7.04 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.62 - 6.55 (m, 1H), 6.53 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.21 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.60 - 5.55 (m, 2H), 4.58 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.40 - 3.32 (m, 4H), 2.93 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.85 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.80 - 2.71 (m, 1H), 2.66 - 2.45 (m, 2H), 2.35 - 2.21 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.88 - 1.62 (m, 2H), 1.04 (s, 3H)。HRMS (ESI+)：对于 $C_{61}H_{51}IrNO_4$ $[M\text{-}OMs]^+$计算的 *m/z* 是 1054.3447，发现的是 1054.3443。**

[0416]

[0417] 实例7:通用程序4:肟醚底物(I)的合成

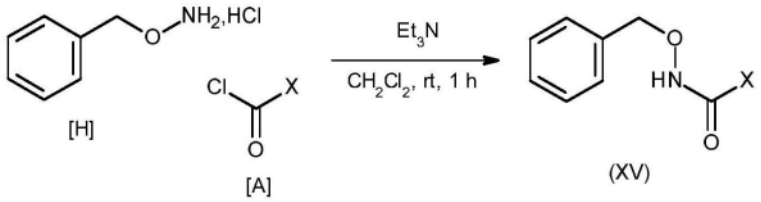
[0418] 

(K) (H) (I)

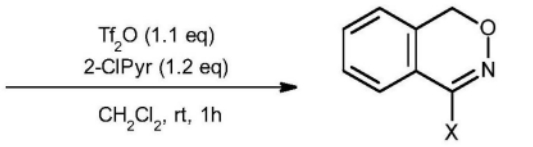
[0419] 在特氟龙封盖的密封管中,将烷氧基氯化铵(H)(1.2至3.0当量)添加到酮(K)(1.0当量)在EtOH(0.3M)中的溶液中。添加水(0.33v/v)并将混合物在室温下搅拌5min。分批添加乙酸钠(1.5至4.0当量)并将反应混合物在70℃下搅拌16h。冷却至室温后,将反应混合物在CH_2Cl_2与水之间分配。将水相用CH_2Cl_2萃取两次。将合并的有机相用盐水洗涤、经Na_2SO_4干燥、过滤并在减压下除去溶剂。通过快速柱色谱法纯化粗产物(典型地E/Z非对映异构体的

混合物)以提供所需的E或Z肟醚产物。

[0420] 实例8:通用程序5:通过N-(苄基氧基)甲酰胺(XV-31)和(XV-32)的环化脱水合成4-取代的-1H-2,3-苯并噁嗪(I-31)和(I-32)



[0421]



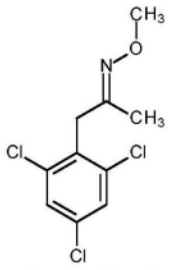
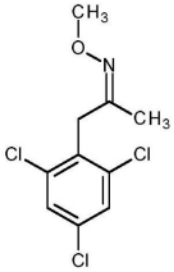
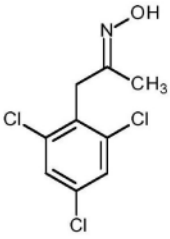
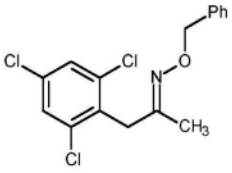
X = cHex: (I)-31, 60%
X = Ph: (I)-32, 65%

[0422] 步骤1:在圆底烧瓶中,在0℃下将对应的酰氯[A](1.1当量)滴加到O-苄基羟胺盐酸盐[H](1.0当量)和三甲胺(2.2当量)在二氯甲烷(0.2M)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物用H_2O洗涤、经Na_2SO_4干燥、过滤、并且在减压下除去溶剂以提供粗产物。通过短二氧化硅塞过滤,用pent:EtOAc 50:50洗脱提供定量产率的纯N-(苄基氧基)甲酰胺产物(XV)(XV-31;Synth.Commun.[合成通讯]2005,731)(XV-32;Bioorg.Med.Chem.Lett.[生物有机与药物化学快报]2015,4933)。

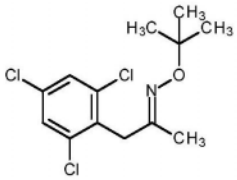
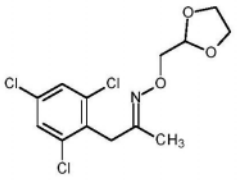
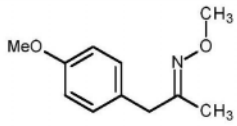
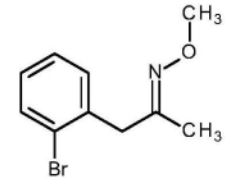
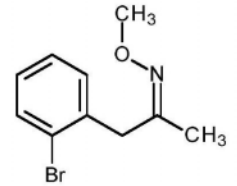
[0423] 步骤2:在火焰干燥的Schlenk管中,在氮气气氛下,在-78℃下将三氟甲磺酸酐(1.1当量)滴加到搅拌的对应N-(苄基氧基)甲酰胺(XV)(1.0当量)和2-氯吡啶(1.2当量)在二氯甲烷(0.25M)中的混合物中。5min后,将反应混合物置于冰水浴中并升温至0℃。在15min后,将反应混合物在室温下再搅拌2h。用$NaHCO_3$(饱和水溶液)淬灭反应。将水相在CH_2Cl_2中萃取两次,将合并的有机层经Na_2SO_4干燥、过滤并在减压下除去溶剂以提供粗产物。通过快速柱色谱法(SiO_2,pent:EtOAc 99:1至90:10)纯化提供纯产物(I-31,60%产率;I-32,65%产率)。化合物(I-31)和(I-32)的实验数据包括在表4中。

[0424] 表4:根据通用程序4制备的化合物(I)的物理数据:

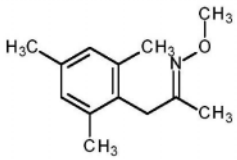
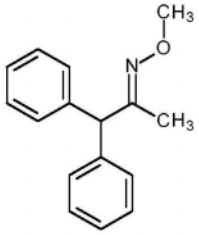
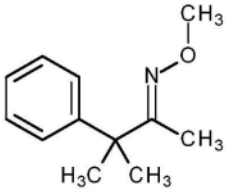
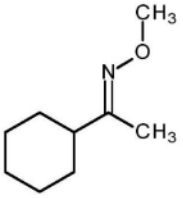
[0425]

化合物编号	结构	表征数据
(*E*-I-1)		分析数据根据 WO 2013/127764 A1。无色固体。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.33 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.80 (s, 3H)。^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 153.09, 136.79, 133.27, 132.18, 128.24, 61.59, 36.96, 13.86。
(*Z*-I-1)		分析数据根据 WO 2013/127764 A1。淡黄色固体。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.35 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.60 (s, 3H)。
(*E*-I-2)		无色固体。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.19 (s, 1H), 7.33 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 1.91 (s, 3H)；^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 154.43, 136.54, 133.45, 131.95, 128.26, 36.98, 13.88。
(*E*-I-3)		淡黄色油状物。IR (纯, cm-1): ν_{max} = 2923, 1581, 1548, 1453, 1439, 1369, 1018, 854, 696；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)（E 异构体）：δ = 7.36-7.26 (m, 7H), 5.01 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 1.85 (s, 3H)；^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 153.57, 138.35, 136.77, 133.19, 132.26, 128.30, 128.15, 127.71, 75.74, 37.02,

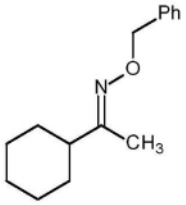
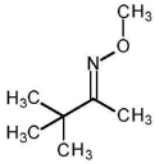
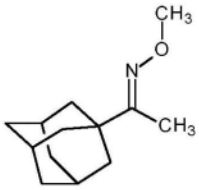
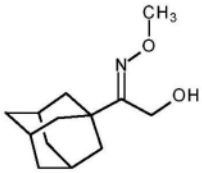
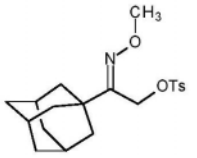
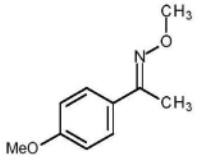
[0426]

		14.30；HRMS (EI+)：对于C16H15Cl3NO [M+H]+计算的 m/z 是342.0214，发现的是 342.0211。
(*E*-I-4)		无色油状物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.31 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.15 (s, 9H)；^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 150.71, 136.64, 133.04, 132.78, 127.91, 78.05, 37.37, 27.64, 14.10。
(*E*-I-5)		无色油状物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.32 (s, 2H), 5.10 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H), 4.01 (d, *J* = 4.3 Hz, 2H), 3.99 - 3.85 (m, 4H), 3.78 (s, 2H), 1.86 (s, 3H)；^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 154.08, 136.74, 133.29, 132.05, 128.21, 102.14, 74.26, 65.18, 36.93, 14.24。
(*E*-I-6)		分析数据根据 *Chem. Commun.* [化学通讯], 2017, *53*, 12189。无色液体。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.17 - 7.10 (m, 2H), 6.87 - 6.81 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 1.72 (s, 3H)。
(*E*-I-7)		无色油状物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.60 - 7.53 (m, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 2H), 7.13 - 7.07 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 1.78 (s, 3H)。^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 155.75, 136.78, 133.06, 130.76, 128.50, 127.69, 125.13, 61.52, 41.58, 13.87。
(*Z*-I-7)		无色油状物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.56 (dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 7.19 (dd, *J* = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.11 (td, *J* = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 1.75 (s, 3H)。^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 155.16, 136.52, 132.96, 130.79, 128.39, 127.77, 125.15, 61.48, 35.78, 19.73。

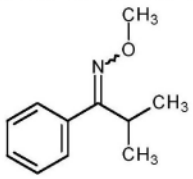
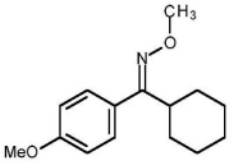
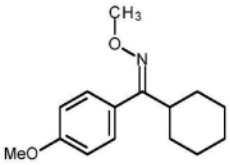
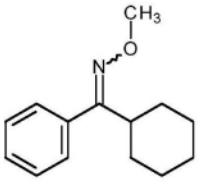
[0427]

(*E*-I-8)		**无色油状物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 6.85 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 2.29 (s, 6H), 2.26 (s, 3H), 1.67 (s, 3H)；^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 156.11, 137.45, 136.15, 130.56, 129.21, 61.40, 35.47, 20.99, 20.47, 13.06。**
(I-9)		**无色油状物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)（呈 0.7 : 0.3 比率的 *E* : *Z* 异构体的混合物）δ = 7.41 - 7.15 (m, 10H, *E*+*Z*), 5.99 (s, 0.3H, *Z*), 5.08 (s, 0.7H, *E*), 3.93 (s, 2.1H, *E*), 3.89 (s, 0.9H, *Z*), 1.88 (s, 2.1H, *E*), 1.80 (s, 0.9H, *Z*)。^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$)（呈 0.7 : 0.3 比率的 *E* : *Z* 异构体的混合物）δ = 158.10 (*E*), 157.30 (*Z*), 140.54 (*E*), 140.34 (*Z*), 129.22 (*Z*), 129.18 (*E*), 128.56 (*Z*), 128.51 (*E*), 126.88 (*E*), 126.80 (*Z*), 61.60 (*E*), 61.56 (*Z*), 56.82 (*E*), 49.25 (*Z*), 19.04 (*Z*), 13.88 (*E*)。**
(*E*-I-10)		**无色油状物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.35 - 7.27 (m, 4H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.48 (s, 6H)；^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 162.09, 146.64, 128.48, 126.37, 126.22, 61.50, 45.31, 26.98, 12.46。**
(*E*-I-11)		**化合物描述于 *Chem. Commun.* [化学通讯] 2007, 1530；未给出表征数据。无色液体。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 3.81 (s, 3H), 2.20 - 2.09 (m, 1H), 1.84 - 1.62 (m, 7H), 1.38 - 1.09 (m, 6H)；^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 161.64, 61.13, 44.61, 30.28, 26.17, 26.15, 11.74。**

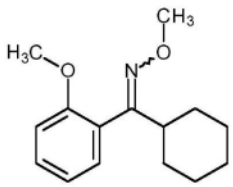
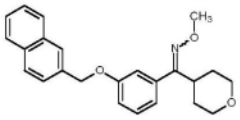
[0428]

(*E*-I-12)		分析数据根据 *J. Am. Chem. Soc.* [美国化学会会志] 1996, *118*, 5138。
(*E*-I-13)		分析数据根据 *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* [化学会志柏尔金汇刊第 1 辑], 2000, 3250。
(*E*-I-14)		化合物描述于 *Chem. Commun.* [化学通讯] 2007, 1530；未给出实验数据。无色液体。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 3.82 (s, 3H), 2.05 - 1.98 (m, 3H), 1.78 - 1.63 (m, 15H)；^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 163.79, 61.16, 39.62, 38.99, 36.96, 28.35, 9.59。
(*Z*-I-15)		无色固体；m.p.= 71°C-73°C。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 4.18 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.12 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.06 - 1.99 (m, 3H), 1.79 - 1.62 (m, 12H)。^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 165.92, 61.78, 56.03, 38.92, 38.49, 36.73, 28.03。
(*Z*-I-16)		无色固体；m.p.= 80°C - 82°C。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.84 - 7.78 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.03 - 1.95 (m, 3H), 1.76 - 1.58 (m, 12H)。^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 157.57, 144.92, 132.75, 129.73, 128.42, 61.72, 58.47, 39.32, 38.69, 36.60, 28.08, 21.81。
(*E*-I-17)		分析数据根据 *J. Org. Chem.* [有机化学杂志] 2006, *71*, 3998。

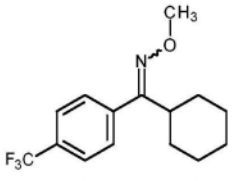
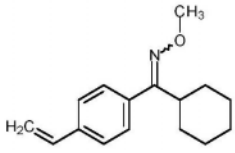
[0429]

(I-18)		**50 : 50 *E : Z* 混合物。分析数据根据 *Org. Lett.* [有机快报] 2018, *20*, 4994 - 4997 和 *ACS Catal.* [催化] 2016, *6*, 3890 - 3894。**
(*E*-I-19)		**无色油状物；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.31 (dd, *J* = 8.9, 2.7 Hz, 2H), 6.87 (dd, *J* = 8.9, 2.7 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.19 (tt, *J* = 12.2, 3.1 Hz, 1H), 1.81 - 1.62 (m, 5H), 1.47 (qd, *J* = 11.8, 2.5 Hz, 2H), 1.33 (qt, *J* = 12.4, 3.0 Hz, 2H), 1.16 (qt, *J* = 12.9, 3.0 Hz, 1H)；^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 163.82, 159.87, 129.42, 128.82, 113.62, 61.75, 55.42, 39.01, 29.61, 26.51, 26.18。**
(*Z*-I-19)		**无色固体；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.22 - 7.15 (m, 2H), 6.95 - 6.87 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 2.44 (tt, *J* = 11.3, 2.6 Hz, 1H), 1.89 - 1.70 (m, 4H), 1.70 - 1.60 (m, 1H), 1.38 - 1.06 (m, 5H)；^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 161.93, 159.42, 129.09, 126.74, 113.58, 61.65, 55.32, 44.46, 30.94, 26.39, 26.19。**
(I-20)		**45 : 55 *E : Z* 混合物。无色液体；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)（呈 0.45 : 0.55 比率的 *E : Z* 异构体的混合物）δ = 7.42 - 7.30 (m, 4H, *E*+*Z*), 7.22 - 7.17 (m, 1H, *E*+*Z*), 3.94 (s, 1.35H, *E*), 3.80 (s, 1.65H, *Z*), 3.23 (tt, *J* = 12.2, 3.2 Hz, 0.45H, *E*), 2.46 (ddq, *J* = 11.3, 7.7, 3.3 Hz, 0.55H), 1.92 - 1.60 (m, 5H, *E*+*Z*), 1.54 - 1.07 (m, 5H, *E*+*Z*)；^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$)（呈 0.45 : 0.55 比率的 *E : Z* 异构体的混合物）δ = 164.20 (*E*), 162.48 (*Z*), 136.27, 134.67, 128.42, 128.19, 128.16, 128.12, 127.53, 61.82, 61.68, 44.38, 38.85, 30.77, 29.56, 26.44, 26.30, 26.12。**

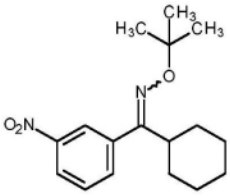
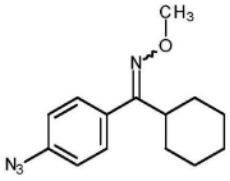
[0430]

(I-21)		50：50 *E*：*Z* 混合物。 (*E*-异构体)：无色液体；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.30 (ddd, *J* = 8.2, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 6.93 (td, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.12 (tt, *J* = 11.6, 3.4 Hz, 1H), 1.88 - 1.77 (m, 2H), 1.74 - 1.58 (m, 2H), 1.38 - 1.14 (m, 5H), 1.08 (qt, *J* = 12.9, 3.5 Hz, 1H)；^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 163.70, 157.62, 130.65, 129.76, 125.40, 120.36, 110.90, 61.74, 55.43, 39.31, 28.91, 26.34, 26.21。 （*Z*-异构体）：无色液体；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.01 - 6.91 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.43 (tt, *J* = 11.4, 3.4 Hz, 1H), 1.93 - 1.81 (m, 2H), 1.81 - 1.67 (m, 2H), 1.67 - 1.59 (m, 1H), 1.36 - 1.06 (m, 5H)；^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 160.90, 155.87, 129.42, 128.55, 124.38, 120.32, 111.23, 61.67, 55.82, 44.16, 30.46, 26.35, 26.18。
(I-22)		化合物描述于 US 5354865 中；未给出表征数据。40：60 *E*：*Z* 混合物。 淡黄色固体；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)（呈 0.4：0.6 比率的 *E*：*Z* 异构体的混合物）δ = 7.92 - 7.81 (m, 4H, *E*+*Z*), 7.59 - 7.45 (m, 3H, *E*+*Z*), 7.36 - 7.26 (m, 1H, *E*+*Z*), 7.05 - 6.94 (m, 2H, *E*+*Z*), 6.88 - 6.77 (m, 1H, *E*+*Z*), 5.25 (s, 0.8H, *E*), 5.24 (s, 1.2H, *Z*), 3.98 - 3.88 (m, 3.2H, *E*+*Z*), 3.80 (s, 1.8H, *Z*), 3.49 - 3.29 (m, 2.4H, *E*+*Z*), 2.64 (tt, *J* = 8.7, 5.9 Hz, 0.6H, *Z*), 1.86 (dtd, *J* = 13.4, 12.2, 4.5 Hz, 1H, *E*+*Z*), 1.70 - 1.54 (m, 3H, *E*+*Z*)；^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) (*E*+*Z* 异构体) δ = 161.83, 160.04,

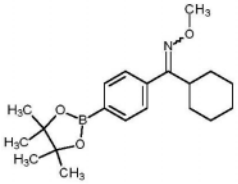
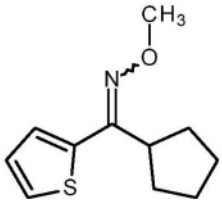
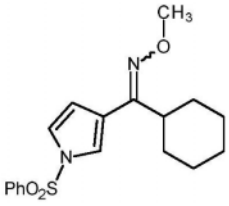
[0431]

		158.65, 158.58, 136.93, 135.21, 134.43, 134.37, 133.42, 133.39, 133.20, 129.51, 128.57, 128.06, 128.04, 127.86, 126.56, 126.49, 126.42, 126.39, 126.27, 126.23, 125.40, 125.37, 120.80, 120.17, 115.25, 114.97, 114.95, 114.50, 70.36, 70.33, 68.04, 67.81, 62.01, 61.91, 41.29, 36.13, 30.38, 29.07。
(I-23)		化合物描述于 *Bioorg. Med. Chem. Lett. [生物有机与药物化学快报]* 2007 3894；未给出表征数据。50 : 50 *E : Z* 混合物。无色油状物；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)（呈 1 : 1 比率的 *E : Z* 异构体的混合物）δ = 7.70 - 7.57 (m, 4H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.23 (tt, *J* = 12.1, 3.1 Hz, 1H, *E*), 2.46 (tq, *J* = 11.6, 3.3 Hz, 1H, *Z*), 1.90 - 1.62 (m, 10H), 1.51 - 1.06 (m, 10H)；^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ = -62.73, -62.74；^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) (*E*+*Z* 异构体) δ = 162.93, 161.24, 139.90, 138.38, 131.03, 130.71, 130.42, 130.38, 130.10, 129.77, 128.58, 128.25, 128.20, 128.04, 125.23, 125.19, 125.15, 125.11, 122.84, 122.79, 120.14, 120.08, 62.07, 61.84, 44.19, 38.74, 30.67, 29.53, 26.39, 26.21, 26.07, 26.04。
(I-24)		50 : 50 *E : Z* 混合物。 无色油状物；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)（呈 1 : 1 比率的 *E : Z* 异构体的混合物）δ = 7.48 - 7.33 (m, 6H), 7.23 - 7.17 (m, 2H), 6.74 (dd, *J* = 17.6, 10.9 Hz, 2H), 5.79 (ddd, *J* = 17.6, 1.8, 0.9 Hz, 2H), 5.29 (ddd, *J* = 10.9, 1.7, 0.9 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.23 (tt, *J* = 12.3, 3.1 Hz, 1H), 2.48 (tt, *J* = 11.2, 3.3 Hz, 1H), 1.93 - 1.63 (m, 10H), 1.57 -

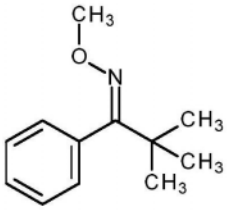
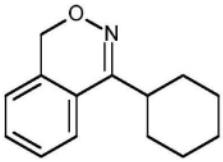
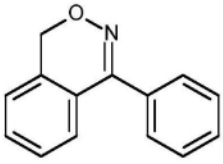
[0432]

		1.08 (m, 10H)；^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) (*E*+*Z* 异构体) δ = 163.82, 162.19, 137.71, 137.50, 136.54, 136.51, 135.70, 134.03, 128.34, 127.85, 126.01, 125.98, 114.52, 114.45, 61.86, 61.72, 44.33, 38.90, 30.80, 29.55, 26.47, 26.31, 26.15, 26.13。
(I-25)		60 : 40 *E* : *Z* 混合物。 淡黄色油状物；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)（呈 0.6 : 0.4 比率的 *E* : *Z* 异构体的混合物）δ = 8.28 (t, *J* = 2.0 Hz, 0.6H, *E*), 8.21 - 8.12 (m, 1.4H, *E*+*Z*), 7.77 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 0.6H, *E*), 7.59 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 0.4H), 7.56 - 7.45 (m, 1H, *E*+*Z*), 3.15 (tt, *J* = 12.2, 3.3 Hz, 0.6H, *E*), 2.52 (tt, *J* = 10.9, 3.4 Hz, 0.4H, *Z*), 1.90 - 1.54 (m, 5H, *E*+*Z*), 1.42 - 1.10 (m, 14H, *E*+*Z*)。^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) (*E*+*Z* 异构体) δ = 159.29 (*E*), 157.12 (*Z*), 148.12, 148.05, 139.32, 136.71, 134.54, 133.97, 129.00, 128.83, 123.29, 122.92, 122.87, 122.82, 79.10, 78.85, 44.01, 39.26, 30.90, 29.27, 27.68, 27.53, 26.61, 26.23, 26.20。
(I-26)		55 : 45 *E* : *Z* 混合物。 黄色油状物；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)（呈 0.55 : 0.45 比率的 *E* : *Z* 异构体的混合物）δ = 7.40 - 7.35 (m, 1.1H, *E*), 7.24 - 7.17 (m, 0.9H, *Z*), 7.06 - 7.02 (m, 0.9H, *Z*), 7.02 - 6.98 (m, 1.1H, *E*), 3.93 (s, 1.65H, *E*), 3.79 (s, 1.35H, *Z*), 3.19 (tt, *J* = 12.2, 3.1 Hz, 0.55H, *E*), 2.50 - 2.37 (m, 0.45H, *Z*), 1.89 - 1.61 (m, 5H, *E*+*Z*), 1.52 - 1.07 (m, 5H, *E*+*Z*)。^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) (*E*+*Z* 异构体) δ = 163.21 (*E*), 161.40 (*Z*), 140.27, 139.95, 133.05, 131.15, 129.66, 129.28, 118.83, 118.79, 61.90, 61.75, 44.29,

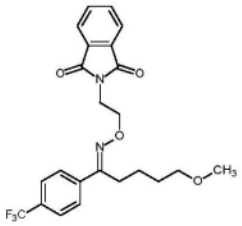
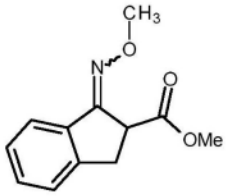
[0433]

		38.87, 30.81, 29.55, 26.44, 26.29, 26.12。
(I-27)		50 : 50 *E : Z* 混合物。 无色油状物；^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$)（呈 1 : 1 比率的 *E : Z* 异构体的混合物）δ = 7.85 - 7.80 (m, 2H), 7.80 - 7.75 (m, 2H), 7.37 - 7.33 (m, 2H), 7.20 - 7.15 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.20 (tt, *J* = 12.3, 3.2 Hz, 1H, *E*), 2.44 (tq, *J* = 11.1, 3.4 Hz, 1H, *Z*), 1.89 - 1.61 (m, 10H), 1.49 - 1.05 (m, 34H)。^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) (*E*+*Z* 异构体) δ = 164.10 (*E*), 162.63 (*Z*), 138.98, 137.61, 134.58, 134.53, 127.47, 126.82, 83.97, 61.87, 61.70, 44.29, 38.82, 30.71, 29.54, 26.44, 26.26, 26.13, 26.09, 25.01, 24.99。
(I-28)		45 : 55 *E : Z* 混合物。 无色油状物；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)（呈 0.45 : 0.55 比率的 *E : Z* 异构体的混合物）δ = 7.49 (ddd, J = 7.7, 4.6, 1.1 Hz, 1H, *E*+*Z*), 7.28 - 7.23 (m, 0.55H, *Z*), 7.20 (dd, J = 3.7, 1.0 Hz, 0.45H, *E*), 7.08 (dd, J = 5.2, 3.9 Hz, 0.55H, *Z*), 7.00 (dd, J = 5.1, 3.7 Hz, 0.45H, *E*), 4.02 (s, 1.65H, *Z*), 3.94 (s, 1.35H, *E*), 3.54 (p, J = 9.1 Hz, 0.45H, *E*), 3.27 (p, J = 8.0 Hz, 0.55H, *Z*), 2.05 - 1.58 (m, 8H)。^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) (*E*+*Z* 异构体) δ = 157.56 (*E*), 151.76 (*Z*), 139.28, 133.05, 129.83, 129.24, 127.03, 126.49, 126.28, 125.58, 62.10, 61.88, 43.69, 38.72, 31.43, 30.07, 26.75, 25.49。
(I-29)		60 : 40 *E : Z* 混合物。 无色固体；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)（呈 0.60 : 0.40 比率的 *E : Z* 异构体的混合物）δ = 7.92 - 7.83 (m, 2.4H, *E*+*Z*), 7.65 - 7.57 (m, 1H, *E*+*Z*), 7.51 (tt, *J* =

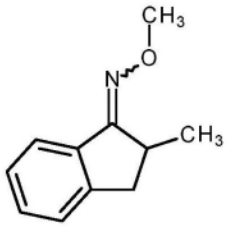
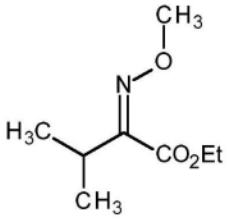
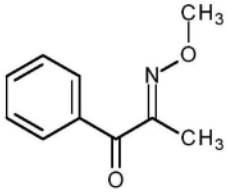
[0434]

		8.2, 1.3 Hz, 2H, *E*+*Z*), 7.31 (t, *J* = 1.9 Hz, 0.6H, *E*), 7.13 (dd, *J* = 3.4, 2.3 Hz, 0.4H, *Z*), 7.11 (dd, *J* = 3.3, 2.2 Hz, 0.6H, *E*), 6.56 (dd, *J* = 3.4, 1.6 Hz, 0.4H, *Z*), 6.50 (dd, *J* = 3.3, 1.6 Hz, 0.6H, *E*), 3.93 (s, 1.2H, *Z*), 3.87 (s, 1.8H, *E*), 3.06 (tt, *J* = 11.9, 3.7 Hz, 0.6H, *E*), 2.45 (tt, *J* = 11.5, 3.1 Hz, 0.4H, *Z*), 1.90 - 1.51 (m, 6H, *E*+*Z*), 1.46 - 1.14 (m, 4H, *E*+*Z*)。^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) (*E*+*Z* 异构体) δ = 157.52 (*E*), 152.93 (*Z*), 138.90, 138.81, 134.22, 134.15, 129.63, 129.60, 127.11, 127.07, 124.63, 124.05, 121.00, 119.99, 119.96, 119.30, 114.24, 113.68, 62.04, 61.89, 42.63, 38.78, 31.75, 29.28, 26.72, 26.51, 26.30, 26.12。
(*Z*-I-30)		分析数据根据 *Tetrahedron [四面体]* 2004, *60*, 3893。
(I-31)		根据通用程序 5 合成的。 无色油状物；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.49 - 7.36 (m, 3H), 7.18 - 7.12 (m, 1H), 4.84 (s, 2H), 2.88 (tt, *J* = 11.5, 3.2 Hz, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 2H), 1.91 - 1.80 (m, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 1H), 1.59 - 1.21 (m, 5H)。^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 163.36, 133.12, 131.53, 128.42, 124.51, 123.19, 122.45, 66.69, 39.49, 31.22, 26.58, 26.30。
(I-32)		根据通用程序 5 合成的。 分析数据根据 *Org. Biomol. Chem. [有机与生物分子化学]*, 2018,*16*, 6284。

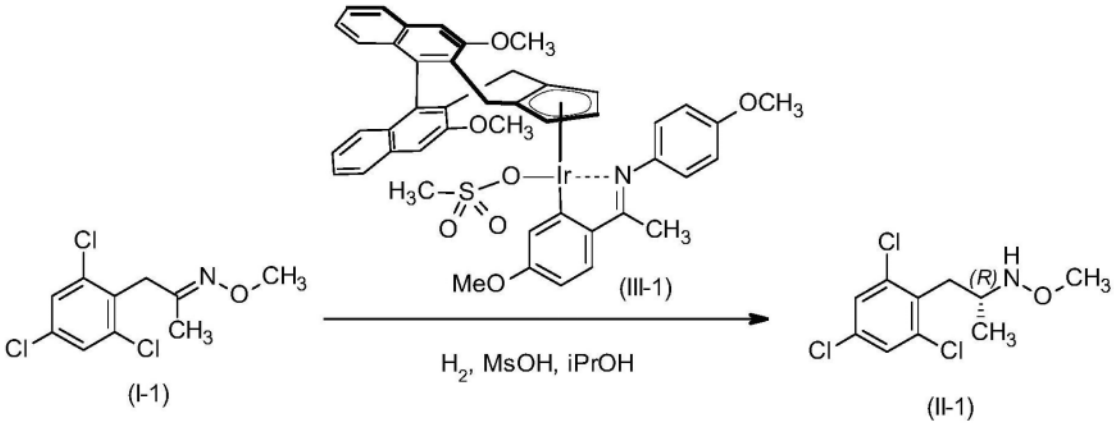
[0435]

(*E*-I-33)		**化合物描述于 *Org. Lett.* [有机快报] 2017 3199；未给出表征数据。无色液体；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.78 (dd, *J* = 5.4, 3.1 Hz, 2H), 7.65 (dd, *J* = 5.5, 3.0 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.44 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.05 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.29 - 3.23 (m, 5H), 2.68 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.62 - 1.42 (m, 4H)。^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ = -62.78；^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 168.33, 158.04, 139.04, 134.28, 133.99, 132.27, 131.26, 130.94, 130.62, 130.30, 126.58, 125.37, 125.34, 125.30, 125.26, 123.25, 72.35, 70.79, 58.63, 38.06, 29.63, 26.23, 23.04。**
(I-34)		**65 : 35 *E* : *Z* 混合物。淡黄色油状物；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)（呈 0.65 : 0.35 比率的 *E* : *Z* 异构体的混合物）δ = 8.29 (ddd, *J* = 7.8, 1.3, 0.7 Hz, 0.35H, *Z*), 7.74 - 7.70 (m, 0.65H, *E*), 7.43 - 7.24 (m, 3H, *E*+*Z*), 4.06 (dd, *J* = 9.4, 4.1 Hz, 0.65H, *E*), 4.03 (s, 1.05H, *Z*), 3.98 (s, 1.95H, *E*), 3.95 (dd, *J* = 8.6, 4.3 Hz, 0.35H, *Z*), 3.77 (s, 1.05H, *Z*), 3.71 (s, 1.95H, *E*), 3.46 - 3.28 (m, 1.35H, *E*+*Z*), 3.15 (ddq, *J* = 17.2, 4.3, 0.8 Hz, 0.65H, *E*)；^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) (*E*+*Z* 异构体) δ = 172.72 (*Z*), 172.47 (*E*), 159.22 (*E*), 156.87 (*Z*), 146.96 (*Z*), 146.03 (*E*), 135.30 (*E*), 132.85 (*Z*), 131.47 (*Z*), 130.81 (*E*), 129.42 (*Z*), 127.63 (*E*), 127.26 (*Z*), 125.44 (*E*), 125.39 (*Z*), 122.03 (*E*), 62.79 (*Z*), 62.48 (*E*), 52.62 (*Z*), 52.38 (*E*), 46.64 (*Z*), 44.83 (*E*), 34.52 (*E*), 33.49 (*Z*)。**

[0436]

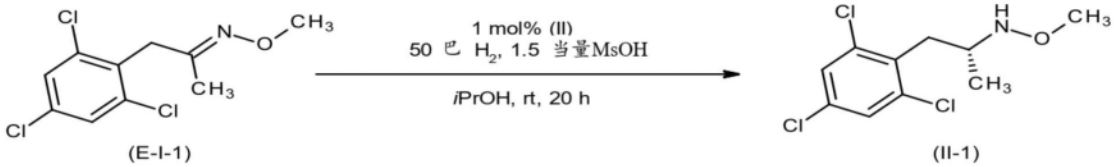
(I-35)		**化合物描述于 *J. Org. Chem.* [有机化学杂志] 2010, 914；未给出表征数据。70 : 30 *E* : *Z* 混合物。无色油状物；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)（呈 0.70 : 0.30 比率的 *E* : *Z* 异构体的混合物）δ = 8.17 (d, *J* = 7.8 Hz, 0.3H, *Z*), 7.55 (d, *J* = 7.6 Hz, 0.7H, *E*), 7.28 - 7.07 (m, 3H, *E*+*Z*), 3.88 (s, 0.9H, *Z*), 3.85 (s, 2.1H, *E*), 3.33 (pd, *J* = 7.3, 2.0 Hz, 0.7H, *E*), 3.15 (dt, *J* = 16.7, 8.3 Hz, 1H, *E*+*Z*), 2.98 (pd, *J* = 7.1, 4.1 Hz, 0.3H, *Z*), 2.53 (dd, *J* = 16.5, 4.2 Hz, 0.3H, *Z*), 2.49 - 2.40 (m, 0.7H, *E*), 1.20 (d, *J* = 7.0 Hz, 0.9H, *Z*), 1.15 (d, *J* = 7.2 Hz, 2.1H, *E*)；^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) (*E*+*Z* 异构体) δ = 166.17 (*E*), 162.92 (*Z*), 147.65 (*Z*), 146.81 (*E*), 135.52 (*E*), 133.38 (*Z*), 130.99 (*Z*), 130.38 (*E*), 129.53 (*Z*), 127.10 (*E*), 126.85 (*Z*), 125.83 (*E*), 125.57 (*Z*), 121.89 (*E*), 62.26 (*Z*), 62.06 (*E*), 38.30 (*E*), 38.10 (*Z*), 36.42 (*Z*), 34.52 (*E*), 20.45 (*Z*), 18.61 (*E*)。**
(*Z*-I-36)		**无色液体；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 4.30 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.68 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.14 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H)；^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 164.14, 156.62, 62.25, 61.40, 31.07, 19.65, 14.37。**
(*E*-I-37)		**根据 *Tetrahedron: Asymmetry* [四面体：不对称性] 1997, 2649 合成的。实验数据根据引用的出版物。**

[0437] 实例9:通过不对称肼氢化合成富含对映异构体的(2R)-N-甲氧基-1-(2,4,6-三氯苯基)丙-2-胺(II-1)

[0438] 

[0439] 在氩气下将(E)-N-甲氧基-1-(2,4,6-三氯苯基)丙-2-亚胺(I-1)(267mg)、催化剂(III-1)(9.5mg)、iPrOH(5mL,无水,用氩气脱气)和甲磺酸(144mg)装入50mL的具有玻璃入口的哈氏合金反应器中。将反应器用氢气(3×5巴)吹扫、加压至50巴H_2并在23℃下搅拌16h。释放氢气,并用氩气吹扫反应器。粗制反应混合物的GC和NMR分析指示完全转化。将反应混合物缓慢添加至饱和$NaHCO_3$溶液(15mL)和水(10mL)中,并用二氯甲烷(2×15mL)萃取。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4)、过滤并蒸发。将粗产物通过柱色谱法(二氧化硅,乙酸乙酯-环己烷梯度)进一步纯化以给出250mg所需产物(II-1)。无色油状物;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.32(s,2H),5.47(br.s,1H),3.55(s,3H),3.44(dp,J=8.0,6.4Hz,1H),3.16(dd,J=13.4,5.9Hz,1H),2.91(dd,J=13.4,8.0Hz,1H),1.08(d,J=6.5Hz,3H)。手性SFC分析:柱=Daicel Chiralpak IA 3×100mm,粒径=3μ,λ=220nm,CO_2:iPrOH 85:15,流量=2.0ml/min,T=40℃;$t_{R,A}$=0.45min(次要对映异构体,34%),$t_{R,B}$=0.51min(主要对映异构体,66%)。

[0440] 表5:通过不对称氢化肟醚(I-1)合成富含对映异构体的N-甲氧基-1-(2,4,6-三氯苯基)丙-2-胺(II-1);催化剂(III)的筛选:

[0441] 

[0442] 标准条件:根据通用程序4,使E-肟(E-I-1)与1.5当量的甲磺酸、iPrOH溶剂(0.5mol肟/1L溶剂)、1mol%催化剂(III)、50巴H_2,RT反应20h,除非另有说明。在所有反应中,观察到对希望的产物的高选择性(>95%)。

[0443]

催化剂	与标准条件的偏差	(I-1) 的转化率	(II-1)的 *R:S*-对映异构体比率
(III-1)	-	> 95%	66 : 34
(III-6)	-	> 95%	67 : 33
(III-8)	-	> 95%	78 : 22
(III-10)	-	> 95%	71 : 29
(III-12)	-	> 95%	83 : 17
(III-2)	-	> 95%	90 : 10
(III-4)	-	> 95%	92 : 8
(III-4)	0.01 mol% Ir	94%	87 : 13
(III-16-ent)	-	> 95%	10 : 90
(III-3-ent)	-	> 95%	4 : 96
(III-3-ent)	4 h	> 95%	4 : 96
(III-3-ent)	0.01 mol% Ir	40%	17 : 83
(III-3-ent)	0.01 mol% Ir, c = 1.0 M	73%	18 : 82
(III-18)	-	> 95%	92 : 18
(III-19)	-	> 95%	85 : 15
(III-15)	-	> 95%	67 : 33
(III-22-ent)	-	> 95%	5 : 95
(III-23-ent)	-	> 95%	7 : 93
(III-24-ent)	-	> 95%	10 : 90

[0444] 表6:E或Z-肟醚(I-1)和(I-7)的立体定向不对称氢化以产生对映异构体富集的烷氧基胺(II-1)和(II-7);溶剂和酸的变化:

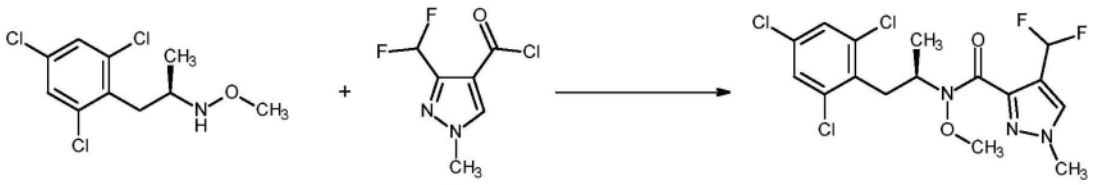
[0445] 条件:根据通用程序4,使E或Z肟(I-1)与酸、溶剂(0.5mol肟/1L溶剂)、1mol%(III-3-ent)、50巴H_2,RT反应20h,除非另有说明。在所有反应中,观察到对希望的产物的高选择性(>95%)。

[0446]

肟	溶剂	酸（当量）	(I-1) 的转化率	(II-1)的 *R:S*-对映异构体比率
E-(I-1)	MeOH	MsOH(1.5 当量)	> 95%	15 : 85
E-(I-1)	*i*PrOH	MsOH(1.5 当量)	> 95%	4 : 96
E-(I-1)	叔戊基OH	MsOH(1.0 当量)	> 95%	4 : 96
Z-(I-1)	叔戊基OH	MsOH(1.0 当量)	> 95%	88 : 12
E-(I-1)	叔戊基OH	TFA（5.0 当量）	80%	15 : 85
E-(I-7)	*i*PrOH	MsOH(1.5 当量)	> 95%	14 : 86
E-(I-7)	叔戊基OH	MsOH(1.5 当量)	> 95%	13 : 87
E-(I-7)	叔戊基OH	MsOH(1.0 当量)	> 95%	9.5 : 90.5
E-(I-7)	叔戊基OH	H_2SO_4(1.0 当量)	> 95%	20 : 80
E-(I-7)	叔戊基OH	PTSA·H_2O（1.0 当量）	> 95%	14 : 86
E-(I-7)	叔戊基OH	HBF_4（1.0 当量）	> 95%	17 : 83
E-(I-7)	叔戊基OH	TFA（1.0 当量）	63%	7 : 93
E-(I-7)	叔戊基OH	TFA（5.0 当量）	> 95	7 : 93

[0447] 实例10:4-(二氟甲基)-N-甲氧基-1-甲基-N-[(1R)-1-甲基-2-(2,4,6-三氯苯基)乙基]吡唑-3-甲酰胺(XIII-1)的合成

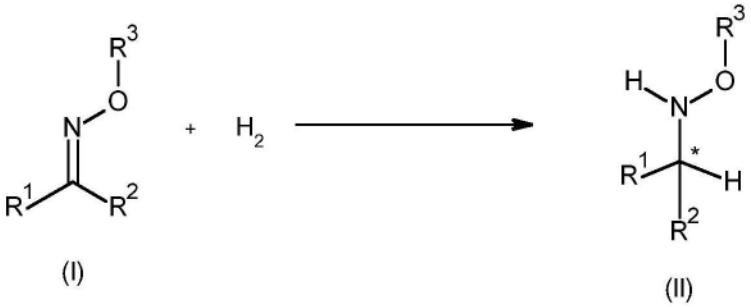
[0448]



[0449] 将N-甲氧基-1-(2,4,6-三氯苯基)丙烷-2-胺(II-1)(根据实例10制得;25mg,66:34R:S)和二氯甲烷(0.4mL)装入反应小瓶中。在室温下滴加三乙胺(0.027mL),然后滴加溶于二氯甲烷(0.2mL)中的3-(二氟甲基)-1-甲基-吡唑-4-甲酰氯(XII)(20mg)。将反应混合物在室温下搅拌1.5h。将反应混合物用二氯甲烷稀释,用HCl(1M)水溶液、$NaHCO_3$水溶液、盐水萃取,经硫酸钠干燥并真空蒸发。将产物通过快速柱色谱法(SiO_2,乙酸乙酯-环己烷梯度)分离以给出20mg所需产物(XIII-1)。分析数据对应于WO 14/206855中报告的数据。手性SFC分析:Daicel SFC Chiralpak IC柱3×100mm,波长:220nm,溶剂:A=CO_2,B=EtOH,梯度:1.8min内50%B,注射体积:1μl,流量:2.0ml/min,保留时间=0.90分钟(次要(S)-对映

异构体,33.3%),1.41分钟(主要(R)-对映异构体,66.7%)。

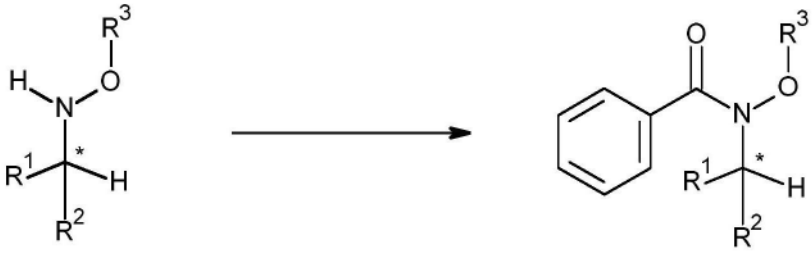
[0450] 实例11:通用程序6:使用本发明的催化剂不对称氢化肟醚以产生对映异构体富集的N-烷氧基胺

[0451] 

(I) (II)

[0452] 向配备有磁力搅拌棒和隔膜密封件的火焰干燥的试管中装入对应的催化剂(1mol%)和肟底物(1当量)。添加干燥ROH溶剂(0.5M;R=叔戊基,异丙基、乙基、甲基),然后滴加三氟乙酸或甲磺酸(1.0-5.0当量)。将针插入隔膜中,并将试管置于高压反应器中。将反应器用氢气(3×5巴)吹扫、加压至50巴H_2并将反应混合物在25℃下搅拌16h。释放氢气并将反应混合物缓慢加入到$NaHCO_3$(饱和水溶液)中并用CH_2Cl_2萃取3次。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥、过滤并在减压下除去溶剂以提供粗N-烷氧基胺产物(典型地具有>95%NMR纯度)。通过快速柱色谱法纯化提供纯产物。产物的对映异构体过量通过手性固定相HPLC确定。

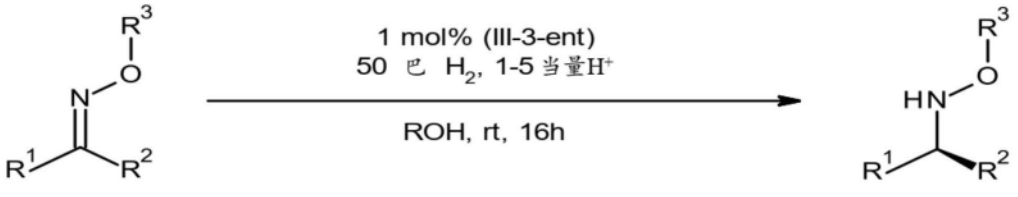
[0453] 实例12:通用程序7:通过用苯甲酰氯N-酰化的N-烷氧基胺产物衍生

[0454] 

(II) (II-Bz)

[0455] 在试管中,在室温下将三乙胺(2.0当量)和苯甲酰氯(1.2当量)添加到N-烷氧基胺(II)在CH_2Cl_2中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌1-16h。通过快速柱色谱法直接纯化反应混合物以提供对应的N-苯甲酰基-N-烷氧基胺产物(II-Bz)。产物的对映异构体过量通过手性固定相HPLC确定。

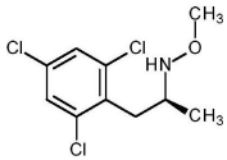
[0456] 表7:使用催化剂(III-3-ent)通过肟(I)的不对称氢化合成羟胺(II),底物范围:

[0457] 

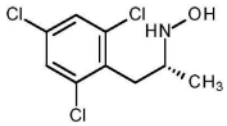
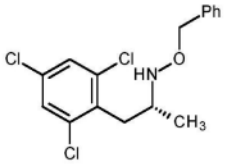
(I) (II)

[0458] 反应条件:根据通用程序4,1当量肟(I),1.0-5.0当量的MsOH或TFA酸,ROH溶剂(0.5mol肟/1L溶剂;R=叔戊基,异丙基、乙基、甲基),1mol%催化剂(III-3-ent),50巴H_2,室温,16h,除非另有说明。在所有反应中,观察到对希望的产物的高选择性(>95%)。

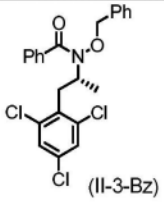
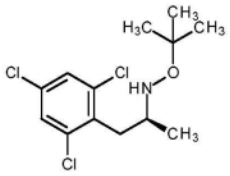
[0459]

化合物编号	结构	结构和表征数据
(*S*)-(II-1)		根据通用程序 6 使用 *i*-PrOH、1.0 当量的 MsOH 由(*E*-I-1)合成的;> 95%产率。分析数据根据 WO 2014/206855 A1。无色油状物; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.32 (s, 2H), 5.47 (br. s, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.44 (dp, *J* = 8.0, 6.4 Hz, 1H), 3.16 (dd, *J* = 13.4, 5.9 Hz, 1H), 2.91 (dd, *J* = 13.4, 8.0 Hz, 1H), 1.08 (d, *J* = 6.5 Hz,

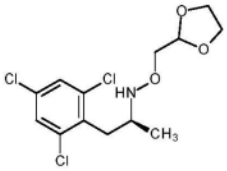
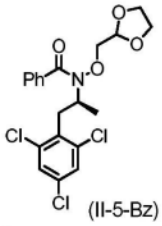
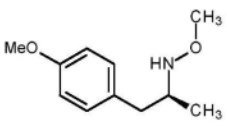
[0460]

		3H)。手性 SFC：柱 = Daicel Chiralpak IA 3 × 100 mm，粒径 = 3 μ，λ = 220 nm，CO_2 : *i*PrOH 85 : 15，流量 = 2.0 ml/min，T = 40°C；$t_{R,A}$ = 0.45 min（主要对映异构体，96%），$t_{R,B}$ = 0.51 min（次要对映异构体，4%）。
(*R*)-(II-2)		根据通用程序 6 使用 (III-3)、*i*-PrOH、1.0 当量的 MsOH 合成的；> 95%产率。无色固体；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.32 (s, 2H), 4.76 (br. s, 2H), 3.40 (h, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.15 (dd, *J* = 13.6, 6.9 Hz, 1H), 2.92 (dd, *J* = 13.6, 7.0 Hz, 1H), 1.15 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H)。手性 HPLC：Chiralpak IF 柱，4.6 × 250 mm；*n*Hex : *i*PrOH 95 : 05，流量 = 1.0 mL/min；T = 25°C；λ = 230 nm。$t_{R,A}$ = 15.6 min（次要对映异构体，18%），$t_{R,B}$ = 17.0 min（主要对映异构体，82%）。
(*R*)-(II-3)		根据通用程序 6 使用 (III-3)、*i*-PrOH、1.0 当量的 MsOH 合成的；> 95% NMR 产率。 无色油状物；IR (纯, cm^{-1}): ν_{max} = 3248, 2969, 1580, 1546, 1452, 1439, 1372, 855, 697；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.38 - 7.27 (m, 7H), 5.53 (br. S, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.47 (dtd, *J* = 7.8, 6.5, 6.1 Hz, 1H), 3.18 (dd, *J* = 13.4, 6.1 Hz, 1H), 2.92 (dd, *J* = 13.4, 7.8 Hz, 1H), 1.11 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H)；^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 137.83, 136.50, 134.53, 132.69, 128.57, 128.47, 128.35, 127.94, 76.88, 55.81, 35.49, 17.90；HRMS (EI^+): 对于 $C_{16}H_{17}Cl_3NO$ $[M+H]^+$计算的 m/z 是 344.0370，发现的是 344.0370； 根据通用程序 7 将粗产物 (II-3) 转化为 *N*-苯甲酰基衍生物 (II-3-Bz)，用于手性 HPLC 分析：

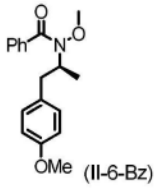
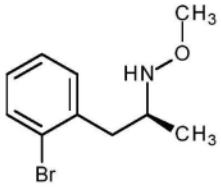
[0461]

		 (II-3-Bz) **IR (纯, cm^{-1}): ν_{max} = 2940, 1598, 1359, 1175, 975, 553；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.51 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.45 (tt, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 5H), 7.31 - 7.16 (m, 4H), 5.01 - 4.54 (m, 3H), 3.28 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)；^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 170.78, 136.76, 135.04, 133.31, 133.24, 130.75, 129.46, 128.81, 128.58, 128.40, 128.30, 127.99, 78.30, 55.73 (br.), 34.82, 17.47；HRMS (EI^+): $C_{23}H_{21}Cl_3NO_2$ $[M+H]^+$计算的 *m/z* 是 448.0632，发现的是 448.0642；手性 HPLC：Chiralpak IG 柱，4.6 × 250 mm；*n*Hex : iPrOH 90 : 10，流量 = 1.0 mL/min；T = 25°C；λ = 230 nm。$t_{R,A}$ = 26.7 min（次要对映异构体，8%），$t_{R,B}$ = 28.4 min（主要对映异构体，92%）。**
(*S*)-(II-4)		**根据通用程序 6 使用 *i*-PrOH、1.0 当量的 MsOH 合成的；> 95%产率。 无色油状物；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.30 (s, 2H), 4.68 (br. s, 1H), 3.30 (dp, *J* = 7.7, 6.4 Hz, 1H), 3.15 (dd, *J* = 13.3, 6.5 Hz, 1H), 2.82 (dd, *J* = 13.3, 7.7 Hz, 1H), 1.12 (s, 9H), 1.07 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)；^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 136.49, 135.06, 132.44, 128.23, 76.89, 56.31, 35.69, 26.90, 18.40。手性 SFC：柱 = Daicel Chiralpak IG 3 × 100 mm，粒径 = 3 μ，λ = 210 nm，CO_2 : MeOH 80 : 20，流量 = 2.0 ml/min，T = 40°C；$t_{R,A}$ = 0.77 min（主要对映异构体，97%），$t_{R,B}$ = 0.87 min（次要对映异构**

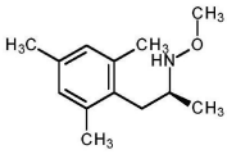
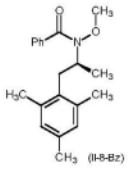
[0462]

		体，3%）。
(*S*)-(II-5)		根据通用程序 6 使用 *i*-PrOH、1.0 当量的 MsOH 合成的；>95%产率。 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.30 (s, 2H), 5.69 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.06 (t, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.03 - 3.83 (m, 4H), 3.77 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H), 3.51 - 3.39 (dp, *J* = 7.9, 6.4 Hz, 1H), 3.14 (dd, *J* = 13.4, 6.1 Hz, 1H), 2.90 (dd, *J* = 13.4, 7.9 Hz, 1H), 1.08 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。 根据通用程序 7 将粗产物 (II-5) 转化为 *N*-苯甲酰基衍生物 (II-5-Bz)，用于手性 HPLC 分析：  (II-5-Bz) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.51 - 7.39 (m, 3H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.29 - 7.20 (m, 2H), 5.21 - 5.06 (br. m, 1H), 4.75 - 4.55 (br. m, 1H), 4.08 - 3.82 (m, 6H), 3.38 - 3.22 (m, 2H), 1.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)；^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 170.87, 136.75, 134.65, 133.25, 130.89, 128.39, 128.32, 127.94, 101.31, 76.63, 65.27, 65.22, 55.92, 34.65, 17.26；手性 HPLC：Chiralpak IG 柱，4.6 × 250 mm；*n*Hex : *i*PrOH 70 : 30，流量 = 1.0 mL/min；T = 25°C；λ = 230 nm。$t_{R,A}$ = 19.6 min（次要对映异构体，7%），$t_{R,B}$ = 24.5 min（主要对映异构体，93%）。
(*S*)-(II-6)		根据通用程序 6 使用叔戊基 OH、2.0 当量的 TFA 合成的；>95%产率。 化合物描述于 *J. Med. Chem.* [药物化学杂志] 1965 100 中；无色油状物；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.12 - 7.07

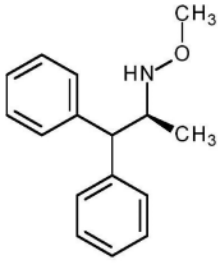
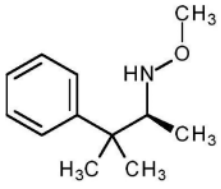
[0463]

		(m, 2H), 6.87 - 6.79 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.18 (h, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.73 (dd, *J* = 13.6, 7.0 Hz, 1H), 2.55 (dd, *J* = 13.6, 6.5 Hz, 1H), 1.06 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H)。 根据通用程序 7 将粗产物 (II-6) 转化为 *N*-苯甲酰基衍生物 (II-6-Bz)，用于手性 HPLC 分析：  (II-6-Bz) 无色油状物；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.40 - 7.33 (m, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.83 - 6.76 (m, 2H), 4.46 - 4.21 (br. m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (br. s, 3H), 3.04 (dd, *J* = 13.7, 8.9 Hz, 1H), 2.65 (dd, *J* = 13.8, 5.9 Hz, 1H), 1.37 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)。^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 170.54, 158.48, 135.28, 130.59, 130.36, 130.27, 128.12, 127.49, 113.92, 64.12, 58.47, 55.42, 39.29, 18.43。手性 HPLC：Chiralpak IG 柱，3 × 100 mm；*n*Hex : *i*PrOH 80 : 20，流量 = 1.0 mL/min；T = 35°C；λ = 254 nm。$t_{R,A}$ = 7.9 min（主要对映异构体，78%），$t_{R,B}$ = 10.1 min（次要对映异构体，22%）。
(*S*)-(II-7)		根据通用程序 6 使用叔戊基 OH、5 当量的 TFA 由(*E*-I-7)合成的；> 95%产率，93 : 7 er。通过使 4-硝基苯磺酸盐在 *i*PrOH/*c*Hex 中作为外消旋物结晶使产物对映异构体富集至 99 : 1 er（81%产率）。 无色油状物；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.61 - 7.54 (m, 1H), 7.31 -

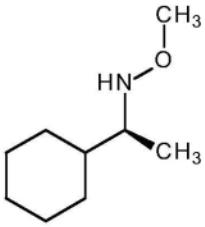
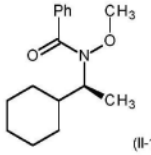
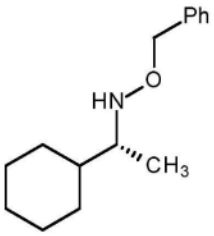
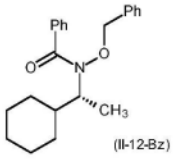
[0464]

		7.21 (m, 2H), 7.11 (ddd, *J* = 8.0, 5.1, 3.8 Hz, 1H), 5.59 (br. s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.37 (h, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.03 (dd, *J* = 13.4, 6.9 Hz, 1H), 2.75 (dd, *J* = 13.4, 6.8 Hz, 1H), 1.15 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 138.63, 133.14, 131.70, 128.15, 127.46, 125.06, 62.77, 56.08, 40.38, 17.95。手性 HPLC：Chiralpak IA 柱，3 × 100 mm；*n*Hex：*i*PrOH 99.5：0.5，流量 = 0.5 mL/min；T = 25°C；λ = 210 nm。$t_{R,A}$ = 9.2 min（次要对映异构体，1%），$t_{R,B}$ = 10.7 min（主要对映异构体，99%）。
(*S*)-(II-8)		根据通用程序 6 使用叔戊基 OH、1.0 当量的 TFA、2 mol% (III-3) 合成的；60% 产率。 无色油状物；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 6.85 (s, 2H), 5.46 (br. s, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.24 (h, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.88 (dd, *J* = 13.8, 6.8 Hz, 1H), 2.59 (dd, *J* = 13.8, 7.4 Hz, 1H), 2.31 (s, 6H), 2.26 (s, 3H), 1.11 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H)。^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 137.02, 135.55, 132.88, 129.25, 62.79, 56.69, 33.74, 20.92, 20.49, 18.32。 根据通用程序 7 将粗产物 (II-8) 转化为 *N*-苯甲酰基衍生物 (II-8-Bz)，用于手性 HPLC 分析：  无色油状物；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.40 - 7.32 (m, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 7.22 - 7.10 (m, 2H), 6.74 (s, 2H), 4.49 - 4.28 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.02 (dd, *J* = 14.0, 7.5 Hz, 1H), 2.80 (dd, *J* = 14.0, 6.8 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.11

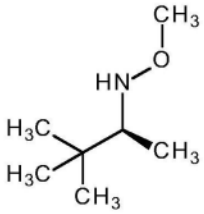
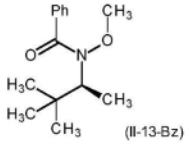
[0465]

		(s, 6H), 1.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。手性 HPLC: Chiralpak IG 柱，3 × 100 mm; *n*Hex : *i*PrOH 80 : 20，流量 = 1.0 mL/min; T = 35°C; λ = 254 nm。$t_{R,A}$ = 4.7 min（主要对映异构体，97%），$t_{R,B}$ = 6.2 min（次要对映异构体，3%）。
(*S*)-(II-9)		根据通用程序 6 使用 MeOH、1.5 当量的 MsOH 合成的；94%产率。 无色油状物；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.40 - 7.35 (m, 2H), 7.35 - 7.25 (m, 6H), 7.24 - 7.15 (m, 2H), 5.65 (br. s, 1H), 3.88 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.78 (dq, *J* = 10.5, 6.1 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 1.14 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 142.63, 142.18, 129.05, 128.73, 128.38, 128.11, 126.91, 126.60, 62.92, 59.15, 55.49, 17.38。手性 SFC: 柱 = Daicel Chiralpak IG 3 × 100 mm，粒径 = 3 μ，λ = 220 nm，CO_2 : *i*PrOH 90 : 10，流量 = 2.0 ml/min，T = 40°C; $t_{R,A}$ = 1.23 min（主要对映异构体，93%），$t_{R,B}$ = 1.39 min（次要对映异构体，7%）。
(*S*)-(II-10)		根据通用程序 6 使用 MeOH、1.5 当量的 MsOH 合成的；38%产率。 无色油状物；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.41 - 7.29 (m, 4H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 5.21 (br. s, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.18 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.07 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 147.88, 128.38, 126.23, 126.16, 64.53, 62.25, 40.49, 26.53, 23.27, 13.97。手性 HPLC: Chiralpak IG 柱，4.6 × 250 mm; *n*Hex : *i*PrOH 99.9 : 0.1，流量 = 1.0 mL/min; T = 25°C; λ = 210 nm。$t_{R,A}$ = 10.6 min（主要对映异构体，77%），

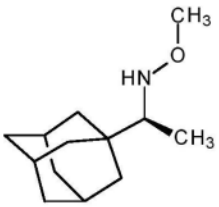
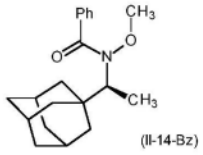
[0466]

		$t_{R,B}$ = 12.9 min（次要对映异构体，22%）。
(*S*)-(II-11)		根据通用程序 6 使用 *i*PrOH、1.0 当量的 MsOH 合成的；> 95% NMR 产率（分析数据根据 *Chem. Commun.[化学通讯]* 2007, 1530）。根据通用程序 7 将粗产物转化为 *N*-苯甲酰基衍生物 (II-11-Bz)，用于手性 HPLC 分析： (II-11-Bz) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.67 - 7.50 (m, 2H), 7.50 - 7.31 (m, 3H), 3.93 (br. s, 1H), 3.65 (s, 3H), 1.90 (dtd, *J* = 13.4, 4.6, 4.2, 2.3 Hz, 1H), 1.79 - 1.56 (m, 5H), 1.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.29 - 1.01 (m, 3H), 0.97 - 0.75 (m, 2H)；^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 170.51, 135.55, 130.41, 128.32, 127.95, 63.96, 61.02, 41.16, 30.30, 30.20, 26.31, 26.28, 26.10, 16.58。手性 HPLC：Chiralpak IC 柱，4.6 × 250 mm；*n*Hex : *i*PrOH 80 : 20，流量 = 1.0 mL/min；T = 25°C；λ = 254 nm。$t_{R,A}$ = 11.1 min（次要对映异构体，14%），$t_{R,B}$ = 13.8 min（主要对映异构体，86%）。
(*R*)-(II-12)		根据通用程序 6 使用 (III-3)、*i*PrOH、1.0 当量的 MsOH 合成的；> 95% NMR 产率（分析数据根据 *Chem. Commun.[化学通讯]* 2007, 1530）。根据通用程序 7 将粗产物转化为 *N*-苯甲酰基衍生物 (II-12-Bz)，用于手性 HPLC 分析： (II-12-Bz)

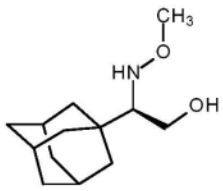
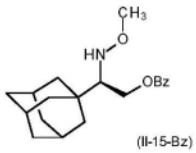
[0467]

		IR (纯, cm^{-1}): ν_{max} = 2927, 2851, 1645, 1448, 1384, 697; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.72 - 7.55 (m, 2H), 7.51 - 7.37 (m, 3H), 7.37 - 7.27 (m, 3H), 7.15 (s, 2H), 4.77 (br. s, 2H), 4.07 (br. s, 1H), 2.03 - 1.86 (m, 1H), 1.84 - 1.67 (m, 4H), 1.67 - 1.57 (m, 1H), 1.34 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.29 - 1.03 (m, 3H), 1.02 - 0.76 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 170.86, 135.71, 134.96, 130.41, 129.46, 128.74, 128.51, 128.31, 128.12, 78.26, 53.55, 41.23, 30.37, 30.22, 26.32, 26.25, 26.08, 16.67; HRMS (EI^+): 对于 $C_{22}H_{28}NO_2$ [M+H]+计算的 m/z 是 338.2115，发现的是 338.2120。手性 HPLC：Chiralpak IG 柱，4.6 × 250 mm；*n*Hex : *i*PrOH 70 : 30，流量 = 1.0 mL/min；T = 25°C；λ = 230 nm。$t_{R,A}$ = 12.70 min（次要对映异构体，16%），$t_{R,B}$ = 22.90 min（主要对映异构体，84%）。
(*S*)-(II-13)		根据通用程序 6 使用 *i*PrOH、1.0 当量的 MsOH 合成的；> 95% NMR 产率。根据通用程序 7（使用 3 当量的三乙胺）将粗甲氧基胺甲磺酸盐直接转化为 *N*-苯甲酰基衍生物 (II-13-Bz)，用于手性 HPLC 分析： (II-13-Bz) 无色油状物；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.64 (s, 2H), 7.48 - 7.29 (m, 3H), 4.63 (br. s, 1H), 3.46 (br. s, 3H), 1.34 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.00 (br. s, 9H)。手性 HPLC：Chiralpak IC 柱，4.6 × 250 mm；*n*Hex : *i*PrOH 80 : 20，流量 = 1.0 mL/min；T = 25°C；λ = 254

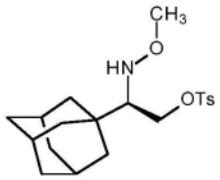
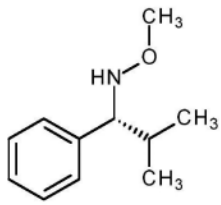
[0468]

		nm。$t_{R,A}$ = 9.4 min（次要对映异构体，13%），$t_{R,B}$ = 10.6 min（主要对映异构体，87%）。
(*S*)-(II-14)		根据通用程序 6 使用叔戊基 OH、1.0 当量的 MsOH 合成的；74%产率。 分析数据根据 *Chem. Commun.* [化学通讯], 2007, 1530。无色油状物；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 5.48 (br. s, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.51 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.95 (p, *J* = 3.3 Hz, 3H), 1.73 - 1.56 (m, 9H), 1.49 (dq, *J* = 12.2, 2.6 Hz, 3H), 1.03 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H)；^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 64.74, 61.86, 39.03, 37.36, 35.17, 28.64, 12.58。 根据通用程序 7 将产物 (II-14) 转化为 *N*-苯甲酰基衍生物 (II-14-Bz)，用于手性 HPLC 分析：  (II-14-Bz) 无色油状物；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)（呈 0.65 : 0.35 比率的 2 种旋转异构体 A : B 的混合物）δ = 7.84 - 7.47 (br. m, 2H, rot. A+B), 7.47 - 7.33 (m, 3H, rot. A+B), 4.49 (br. m, 1H, rot. A+B), 3.82 (br. s, 1.05H, rot. B), 3.40 (br. s, 1.95H, rot. B), 2.02 - 1.89 (br. m, 3H, rot. A+B), 1.81 - 1.41 (br. m, 12H, rot. A+B), 1.32 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, rot. A+B)。手性 HPLC：Chiralpak IC 柱，4.6 × 250 mm；*n*Hex : *i*PrOH 80 : 20，流量 = 1.0 mL/min；T = 25°C；λ = 254 nm。$t_{R,A}$ = 9.2 min（次要对映异构体，7%），$t_{R,B}$ = 11.3 min（主要对映异构体，93%）。

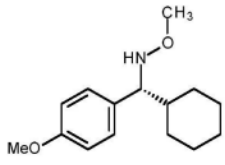
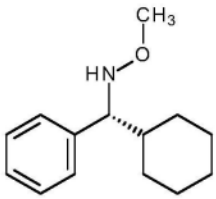
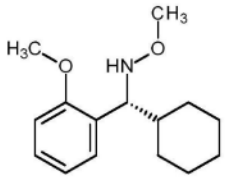
[0469]

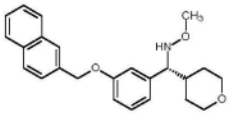
(*S*)-(II-15)		根据通用程序 6 使用叔戊基 OH、1.0 当量的 MsOH 合成的；>95%产率，91 : 9 er。通过在-20°C 下在 *n*Hex 中结晶，产物对映异构体富集到 93 : 7 er（75%产率）。 无色固体；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 5.99 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.82 - 3.70 (m, 1H), 3.66 - 3.57 (m, 1H), 3.49 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 2.77 (br. s, 1H), 2.46 (dtd, *J* = 7.8, 3.8, 1.8 Hz, 1H), 1.99 - 1.86 (m, 3H), 1.74 - 1.49 (m, 12H)；^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 70.61, 61.82, 60.31, 39.59, 37.08, 35.13, 28.47。 根据通用程序 7 将产物 (II-15) 转化为 *O*-苯甲酰基衍生物 (II-15-Bz)，用于手性 HPLC 分析：  (II-15-Bz) 无色油状物；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 - 7.98 (m, 2H), 7.62 - 7.51 (m, 1H), 7.45 (dd, *J* = 8.4, 7.0 Hz, 2H), 5.83 (br. s, 1H), 4.60 (dd, *J* = 11.5, 4.2 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 11.5, 5.6 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.72 (dd, *J* = 5.6, 4.3 Hz, 1H), 2.00 (p, *J* = 3.1 Hz, 3H), 1.83 - 1.59 (m, 12H)。^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 166.76, 133.06, 130.46, 129.73, 128.53, 68.25, 62.01, 61.65, 39.73, 37.16, 35.45, 28.57。手性 HPLC：Chiralpak ID 柱，3 × 100 mm；*n*Hex : *i*PrOH 98 : 2，流量 = 1.0 mL/min；T = 25°C；λ = 254 nm。$t_{R,A}$ = 6.4 min（次要对映异构体，7%），$t_{R,B}$ = 7.0 min（主要对映异构体，93%）。

[0470]

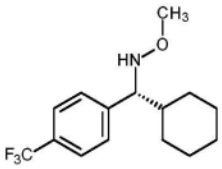
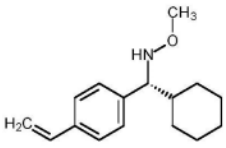
(*S*)-(II-16)		根据通用程序 6 使用 MeOH:THF 2 : 1 v/v、1.5 当量的 MsOH 合成的；95%产率。 无色油状物；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.81 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.61 (br. s, 1H), 4.26 (dd, *J* = 10.0, 3.8 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J* = 10.0, 5.1 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.50 - 2.46 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.99 - 1.86 (m, 3H), 1.73 - 1.54 (m, 9H), 1.54 - 1.43 (m, 3H)；^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 144.87, 133.08, 129.91, 128.14, 67.97, 66.89, 61.34, 39.62, 36.99, 35.32, 28.45, 21.78。手性 HPLC：Chiralpak IA 柱，4.6 × 250 mm；*n*Hex : *i*PrOH 98 : 2，流量 = 1.0 mL/min；T = 25°C；λ = 230 nm。$t_{R,A}$ = 15.3 min（主要对映异构体，91%），$t_{R,B}$ = 18.1 min（次要对映异构体，9%）。
(*R*)-(II-18)		根据通用程序 6 使用 *i*PrOH、1.5 当量的 MsOH 合成的；71%产率。 无色油状物；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.39 - 7.23 (m, 5H), 5.84 (br. s, 1H), 3.73 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.00 (dq, *J* = 13.7, 6.8 Hz, 1H), 1.00 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.79 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 141.09, 128.26, 128.05, 127.22, 71.62, 62.28, 31.12, 20.04, 19.16。手性 HPLC：Chiralpak ID 柱，3 × 100 mm；*n*Hept : *i*PrOH 99.9 : 0.1，流量 = 0.5 mL/min；T = 40°C；λ = 210 nm。$t_{R,A}$ = 5.2 min（主要对映异构体，90%），$t_{R,B}$ = 6.3 min（次要对映异构体，10%）。

[0471]

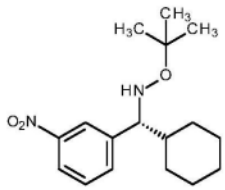
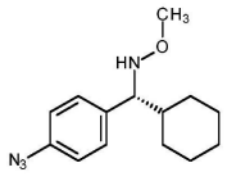
(*R*)-(II-19)		根据通用程序 6 使用 EtOH、1.5 当量的 MsOH 由肟 (I-19)（50 : 50 *E* : *Z* 混合物）合成的；>95%的产率。 无色油状物；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.23 - 7.16 (m, 2H), 6.90 - 6.82 (m, 2H), 5.81 (br. s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.68 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 1.93 - 1.80 (m, 1H), 1.79 - 1.68 (m, 1H), 1.68 - 1.54 (m, 3H), 1.54 - 1.41 (m, 1H), 1.35 - 0.71 (m, 5H)；^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 158.72, 133.41, 129.18, 113.43, 70.27, 62.26, 55.29, 40.98, 30.59, 29.50, 26.56, 26.37, 26.31。手性 HPLC：Chiralpak IC 柱，4.6 × 250 mm；*n*Hex : *i*PrOH 99.5 : 0.5，流量 = 1.0 mL/min；T = 25°C；λ = 230 nm。$t_{R,A}$ = 9.3 min（92%），$t_{R,B}$ = 11.1 min（8%）。
(*R*)-(II-20)		根据通用程序 6 使用 EtOH、1.5 当量的 MsOH 合成的；>95%产率。 无色油状物；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.38 - 7.19 (m, 5H), 5.86 (br. s, 1H), 3.74 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 1.94 - 1.84 (m, 1H), 1.79 - 1.70 (m, 1H), 1.70 - 1.55 (m, 3H), 1.51 - 1.42 (m, 1H), 1.32 - 0.76 (m, 5H)；^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 141.46, 128.23, 128.07, 127.17, 70.95, 62.28, 41.04, 30.54, 29.61, 26.56, 26.39, 26.34。手性 HPLC：Chiralpak IG 柱，4.6 × 250 mm；*n*Hex : *i*PrOH 99.5 : 0.5，流量 = 1.0 mL/min；T = 25°C；λ = 210 nm。$t_{R,A}$ = 10.0 min（94%），$t_{R,B}$ = 11.6 min（6%）。
(*R*)-(II-21)		根据通用程序 6 使用 EtOH、1.5 当量的 MsOH 合成的；>95%产率。 无色油状物；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.30 - 7.24 (m, 1H), 7.21

			(ddd, *J* = 8.1, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 6.93 (td, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 6.14 (br. s, 1H), 4.12 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.78 - 1.54 (m, 4H), 1.43 - 1.33 (m, 1H), 1.30 - 0.81 (m, 5H)。^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 157.66, 129.86, 129.20, 127.88, 120.36, 110.74, 65.24, 61.81, 55.50, 40.10, 30.81, 30.11, 26.69, 26.50, 26.42。手性 HPLC：Chiralpak IC 柱，4.6 × 250 mm；*n*Hex：*i*PrOH 99.5：0.5，流量 = 0.7 mL/min；T = 25°C；λ = 230 nm。$t_{R,A}$ = 8.9 min（74%），$t_{R,B}$ = 9.5 min（26%）。
[0472]	(*R*)-(II-22)		根据通用程序 6 使用 EtOH:THF 3：1 v/v、1.5 当量的 MsOH 合成的；>95% 产率。 无色油状物；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.93 - 7.78 (m, 4H), 7.55 (dd, *J* = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 2H), 7.30 - 7.22 (m, 1H), 6.98 - 6.92 (m, 2H), 6.88 (dt, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 5.80 (br. s, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.98 - 3.90 (m, 1H), 3.79 (dt, *J* = 11.5, 3.4 Hz, 1H), 3.70 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.33 (td, *J* = 11.9, 2.2 Hz, 1H), 3.25 - 3.15 (m, 1H), 1.83 (dqd, *J* = 11.5, 8.1, 3.8 Hz, 1H), 1.74 (ddq, *J* = 13.1, 4.0, 1.9 Hz, 1H), 1.48 - 1.32 (m, 1H), 1.19 (td, *J* = 10.7, 9.4, 3.8 Hz, 2H)。^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 158.75, 142.21, 134.62, 133.41, 133.17, 129.36, 128.51, 128.03, 127.85, 126.52, 126.37, 126.21, 125.43, 120.89, 114.83, 113.95, 70.39, 70.23, 68.02, 67.91, 62.29, 38.44, 30.66, 29.66。手性 HPLC：Chiralpak IC 柱，3 × 100 mm；*n*Hex：*i*PrOH 90：10，流量 = 1.0 mL/min；T = 35°C；λ = 245

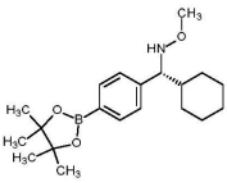
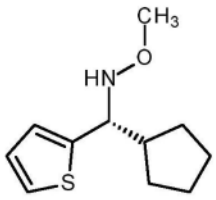
[0473]

		nm。$t_{R,A}$ = 8.5 min（次要对映异构体，7%），$t_{R,B}$ = 9.5 min（主要对映异构体，93%）。
(*R*)-(II-23)		根据通用程序 6 使用 EtOH、1.5 当量的 MsOH 合成的；95%产率。 无色油状物；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.87 (br. s, 1H), 3.81 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 1.92 - 1.81 (m, 1H), 1.81 - 1.70 (m, 1H), 1.69 - 1.54 (m, 3H), 1.47 - 1.36 (m, 1H), 1.31 - 0.75 (m, 5H)。^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 145.85, 129.86, 129.54, 129.22, 128.90, 128.53, 125.79, 125.02, 124.98, 123.09, 120.38, 70.57, 62.34, 41.03, 30.32, 29.60, 26.42, 26.27, 26.22。^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ = -62.35。手性 HPLC：Chiralpak IA 柱，4.6 × 250 mm；*n*Hex : *i*PrOH 99.9 : 0.1，流量 = 0.7 mL/min；T = 25°C；λ = 210 nm。$t_{R,A}$ = 12.3 min（主要对映异构体，85%），$t_{R,B}$ = 13.5 min（次要对映异构体，15%）。
(*R*)-(II-24)		根据通用程序 6 使用 2 mol% (III-3-ent)、EtOH、1.5 当量的 MsOH 合成的；48%产率。 无色油状物；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.28 - 7.23 (m, 2H), 6.71 (dd, *J* = 17.6, 10.9 Hz, 1H), 5.85 (br. s, 1H), 5.73 (dd, *J* = 17.6, 1.0 Hz, 1H), 5.22 (dd, *J* = 10.9, 1.0 Hz, 1H), 3.74 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 1.92 - 1.81 (m, 1H), 1.79 - 1.69 (m, 1H), 1.68 - 1.55 (m, 3H), 1.53 - 1.41 (m, 1H), 1.31 - 0.75 (m, 5H)；^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 141.23, 136.82, 136.53, 128.39, 125.97, 113.45, 70.66, 62.31, 41.01, 30.53, 29.58, 26.54, 26.37,

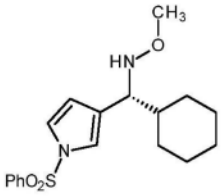
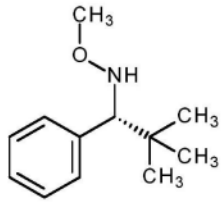
[0474]

		26.31。手性 HPLC：Chiralpak IC 柱，4.6 × 250 mm；*n*Hex，流量 = 1.0 mL/min；T = 25°C；λ = 254 nm。$t_{R,A}$ = 28.9 min（主要对映异构体，94%），$t_{R,B}$ = 32.3 min（次要对映异构体，6%）。
(*R*)-(II-25)		根据通用程序 6 使用 2 mol% (III-3-ent)、MeOH、1.5 当量的 MsOH 合成的；>95%产率。 无色油状物；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 - 8.07 (m, 2H), 7.56 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.22 (br. s, 1H), 3.73 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.05 - 1.94 (m, 1H), 1.76 (ddt, *J* = 12.8, 5.0, 2.4 Hz, 1H), 1.72 - 1.50 (m, 3H), 1.45 - 1.32 (m, 1H), 1.03 (s, 13H), 0.90 - 0.75 (m, 1H)；手性 HPLC：Chiralpak IB 柱，4.6 × 250 mm；*n*Hex : *i*PrOH 99.95 : 0.05，流量 = 0.7 mL/min；T = 25°C；λ = 254 nm。$t_{R,A}$ = 9.0 min（次要对映异构体，10%），$t_{R,B}$ = 9.5 min（主要对映异构体，90%）。
(*R*)-(II-26)		根据通用程序 6 在 20 巴 H_2 下、1.5 当量的 MsOH 在 EtOH 中，5 h 合成的；80%产率。 无色油状物；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.31 - 7.27 (m, 2H), 7.02 - 6.96 (m, 2H), 5.84 (br. s, 1H), 3.72 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 1.91 - 1.80 (m, 1H), 1.80 - 1.69 (m, 1H), 1.69 - 1.52 (m, 3H), 1.50 - 1.37 (m, 1H), 1.32 - 0.90 (m, 4H), 0.88 - 0.72 (m, 1H)；^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 138.75, 138.41, 129.60, 118.72, 70.34, 62.33, 40.99, 30.49, 29.54, 26.49, 26.31, 26.25。手性 HPLC：Chiralpak IG 柱，4.6 × 250 mm；*n*Hex : *i*PrOH 99.5 : 0. 5，流量 = 1.0 mL/min；T = 25°C；λ = 254 nm。$t_{R,A}$

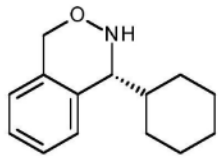
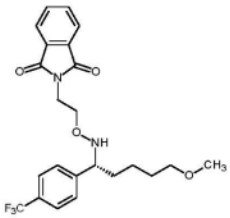
[0475]

		= 10.5 min（主要对映异构体，89%），$t_{R,B}$ = 11.2 min（次要对映异构体，11%）。
(*R*)-(II-27)		根据通用程序 6 使用在 EtOH : THF 3 : 1 v/v 中的 2 mol% (III-3-ent)、1.5 当量的 MsOH 合成的；58%产率。 无色油状物；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.72 - 7.67 (m, 2H), 7.25 - 7.20 (m, 2H), 5.80 (br. s, 1H), 3.69 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 1.84 - 1.74 (m, 1H), 1.70 - 1.61 (m, 1H), 1.61 - 1.45 (m, 3H), 1.41 - 1.32 (m, 1H), 1.27 (s, 12H), 1.22 - 0.69 (m, 5H)；^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 144.83, 134.58, 127.71, 83.83, 71.02, 62.31, 41.04, 30.49, 29.58, 26.52, 26.36, 26.29, 25.04, 25.01。手性 HPLC：Chiralpak IG 柱，3 × 100 mm；*n*Hex : *i*PrOH 99 : 1，流量 = 0.7 mL/min；T = 35°C；λ = 230 nm。$t_{R,A}$ = 6.7 min（次要对映异构体，12%），$t_{R,B}$ = 8.3 min（主要对映异构体，88%）。
(*R*)-(II-28)		根据通用程序 6 使用 2 mol% (III-3-ent)、MeOH、1.5 当量的 MsOH 合成的；＞95%产率。 无色油状物；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.24 - 7.19 (m, 1H), 6.98 - 6.91 (m, 2H), 5.77 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 3.99 (dd, *J* = 9.4, 4.2 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.22 - 2.09 (m, 1H), 1.95 - 1.82 (m, 1H), 1.73 - 1.43 (m, 2H), 1.42 - 1.29 (m, 1H), 1.27 - 1.12 (m, 1H)；手性 HPLC：Chiralpak IG 柱，4.6 × 250 mm；*n*Hex : *i*PrOH 99.5 : 0. 5，流量 = 1.0 mL/min；T = 25°C；λ = 230 nm。$t_{R,A}$ = 8.6 min（主要对映异构体，90%），$t_{R,B}$ = 9.5 min（次要对映异构体，10%）。

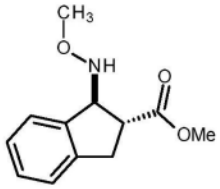
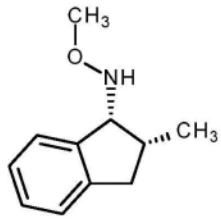
[0476]

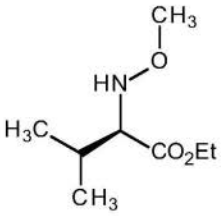
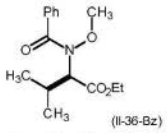
(*R*)-(II-29)		根据通用程序 6 在 EtOH:THF 3 : 1 v/v、1.5 当量的 MsOH 中合成的；＞95%产率。 无色油状物；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.85 - 7.79 (m, 2H), 7.61 - 7.54 (m, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.09 (dd, *J* = 3.2, 2.3 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.25 (dd, *J* = 3.2, 1.6 Hz, 1H), 5.66 (br. s, 1H), 3.62 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 1.80 - 1.45 (m, 6H), 1.29 - 0.66 (m, 5H)；^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 139.24, 133.80, 129.36, 129.06, 126.77, 120.97, 119.06, 114.33, 63.94, 62.32, 39.99, 30.29, 29.12, 26.55, 26.31, 26.21。手性 HPLC: Chiralpak IG 柱，3 × 100 mm；*n*Hex : *i*PrOH 90 : 10，流量 = 1.0 mL/min；T = 35°C；λ = 254 nm。$t_{R,A}$ = 7.5 min（次要对映异构体，8%），$t_{R,B}$ = 8.4 min（主要对映异构体，92%）。
(*R*)-(II-30)		根据通用程序 6 在 MeOH:THF 3 : 1 v/v、1.5 当量的 MsOH 中合成的；90%产率。 无色油状物；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.37 - 7.23 (m, 5H), 5.99 (br. s, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.41 (s, 3H), 0.92 (s, 9H)；^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 140.78, 128.88, 127.58, 127.04, 74.30, 62.07, 33.96, 27.48。手性 HPLC: Chiralpak IC 柱，4.6 × 250 mm；*n*Hex : *i*PrOH 99.9 : 0.1，流量 = 1.0 mL/min；T = 25°C；λ = 220 nm。$t_{R,A}$ = 5.1 min（主要对映异构体，92%），$t_{R,B}$ = 5.4 min（次要对映异构体，8%）。

[0477]

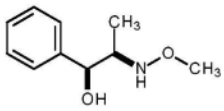
(*R*)-(II-31)		根据通用程序 6 在 MeOH、1.0 当量的 MsOH、50 巴或 1 atm 的 H_2 (g) 中合成的；>95%产率，89 : 11 er。 通过使 4-硝基苯磺酸盐在 THF 中作为外消旋物结晶使产物对映异构体富集至 97 : 3 er（80%产率）。 无色油状物；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.24 - 7.11 (m, 3H), 7.06 - 6.97 (m, 1H), 5.35 (br. s, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.76 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 2.01 - 1.86 (m, 1H), 1.86 - 1.58 (m, 5H), 1.35 - 1.07 (m, 5H)；^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 135.15, 133.84, 127.11, 126.47, 126.12, 124.52, 70.16, 62.64, 42.01, 31.06, 28.90, 26.88, 26.74, 26.54。手性 HPLC：Chiralpak IC 柱，4.6 × 250 mm；*n*Hex : *i*PrOH 98 : 2，流量 = 1.0 mL/min；T = 25°C；λ = 220 nm。$t_{R,A}$ = 10.1 min（次要对映异构体，3%），$t_{R,B}$ = 14.5 min（主要对映异构体，97%）。
(*R*)-(II-33)		根据通用程序 6 使用 2 mol% (III-3-ent)、MeOH、1.5 当量的 TfOH 合成的；>95%产率。 无色固体；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.81 (dd, *J* = 5.5, 3.1 Hz, 2H), 7.70 (dd, *J* = 5.5, 3.1 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.14 (br. s, 1H), 4.01 - 3.89 (m, 2H), 3.81 (dt, *J* = 14.3, 4.3 Hz, 1H), 3.69 (dd, *J* = 5.6, 4.3 Hz, 2H), 3.29 (d, *J* = 6.9 Hz, 5H), 1.72 (ddt, *J* = 13.4, 11.2, 5.7 Hz, 1H), 1.63 - 1.45 (m, 3H), 1.38 - 1.12 (m, 2H)；^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 168.61, 146.54, 134.07, 132.22, 129.98, 129.66, 129.34, 129.02, 127.87, 127.59, 125.66, 125.33, 125.29, 125.25, 125.21, 123.34, 122.96, 120.25, 72.55, 71.64, 65.24, 58.66, 36.88, 33.76, 29.68, 22.79。^{19}F

[0478]

		NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -62.36。手性 HPLC：Chiralpak IF 柱，4.6 × 250 mm；*n*Hex : *i*PrOH 90 : 10，流量 = 1.0 mL/min；T = 25°C；λ = 210 nm。$t_{R,A}$ = 18 min（次要对映异构体，40%），$t_{R,B}$ = 21 min（主要对映异构体，60%）。
(II-34)		根据通用程序 6，MeOH、1.5 当量的 MsOH 合成的；>95%产率，98 : 2 反式:顺式。 无色油状物；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)（峰对应于反式异构体，除非另有说明）δ = 7.43 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.32 - 7.20 (m, 3H), 6.16 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 5.4 Hz, 0.02H，顺式异构体), 4.85 (t, *J* = 6.2 Hz, 0.02H，顺式异构体), 4.72 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.77 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 3.52 - 3.36 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.07 (dd, *J* = 14.6, 7.3 Hz, 1H)。手性 HPLC：Chiralpak IC 柱，4.6 × 250 mm；*n*Hex : *i*PrOH 98 : 2，流量 = 1.0 mL/min；T = 25°C；λ = 210 nm。$t_{R,A}$ = 11.4 min（次要对映异构体，40%），$t_{R,B}$ = 13.7 min（主要对映异构体，60%）。
(*R*,*R*)-(II-35)		根据通用程序 6，*i*PrOH、1.5 当量的 MsOH 由肟 (*R*)-(I-35) 合成的；>95%产率，97 : 3 顺式:反式。 分析数据根据 *J. Org. Chem.* [有机化学杂志] 2010, 914。无色油状物；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)（峰对应于顺式异构体，除非另有说明）δ = 7.39 (dd, *J* = 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 3H), 5.78 (br. s, 1H), 4.42 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.12 (d, *J* = 5.5 Hz, 0.03H，反式), 3.57 (s, 0.09H，反式), 3.45 (s, 3H), 3.00 - 2.93 (m, 1H), 2.71 - 2.62 (m, 2H), 1.12 (d, *J* =

			6.7 Hz, 3H)。
[0479]	(II-36)		根据通用程序 6 使用 2 mol% (III-3-ent)、EtOH、1.0 当量的 MsOH 合成的；>95%产率。 无色油状物；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 5.93 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.23 - 4.08 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.34 (dd, *J* = 11.1, 6.8 Hz, 1H), 1.86 - 1.69 (m, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.90 (dd, *J* = 8.1, 6.8 Hz, 6H)；^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 174.09, 69.18, 61.53, 60.86, 29.21, 19.46, 19.38, 14.42。 根据通用程序 5（用 0.1 当量的 DMAP、DIPEA 代替 Et_3N, 16 h）将产物 (II-36) 转化为 *N*-苯甲酰基衍生物 (II-36-Bz)，用于手性 HPLC 分析：  (II-36-Bz) 无色油状物；$[\alpha]_D^{25}$ = 19.51 (*c* = 2.0, $CHCl_3$)；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.72 - 7.63 (m, 2H), 7.49 - 7.37 (m, 3H), 4.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.25 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.53 (dhept, *J* = 9.5, 6.7 Hz, 1H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.05 (dd, *J* = 16.9, 6.7 Hz, 6H)；^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 170.85, 169.97, 134.22, 130.89, 128.32, 128.30, 67.36, 63.62, 61.36, 28.23, 19.89, 19.77, 14.32。手性 HPLC：Chiralpak IG 柱，4.6 × 250 mm；*n*Hex : *i*PrOH 90 : 10，流量 = 1.0 mL/min；T = 25°C；λ = 254 nm。$t_{R,A}$ = 13.9 min（主要对映异构体，90%），$t_{R,B}$ = 16.0 min（次要对映异构体，10%）。

[0480]

(II-37)		根据通用程序 6 使用 2 mol% (III-3-ent)、EtOH、1.0 当量的 MsOH 合成的；45%产率，96 : 4 dr（未确定绝对构型）。 无色油状物；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.39 - 7.31 (m, 4H), 7.30 - 7.21 (m, 1H), 5.62 (br. s, 1H), 5.02 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.30 (qd, *J* = 6.8, 3.2 Hz, 1H), 2.97 (br. s, 1H), 0.83 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)；^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 141.25, 128.34, 127.31, 126.10, 72.95, 62.74, 61.13, 10.81。手性 HPLC：Chiralpak IG 柱，4.6 × 250 mm；*n*Hex : *i*PrOH 95 : 5，流量 = 1.0 mL/min；T = 25°C；λ = 210 nm。$t_{R,A}$ = 14.1 min（次要对映异构体，40%），$t_{R,B}$ = 16.3 min（主要对映异构体，60%）。

[0481] 对比实例1:表8:

[0482] 在两种溶剂(THF/TFA和MeOH)中,在T＝60℃,且压力H_2＝50巴,在2%的催化剂负载下筛选96种多样的均相催化剂-金属前体(Rh、Ir、Pt、Ru、中性/阳离子)/配体类别(单齿/二齿、膦、亚磷酸酯等)。向所希望的产物的转化(II-1,在下表中标记为“产物(Product)”)由GC确定,并基于面积百分比。

[0483]

	金属前体，配体	溶剂	产物 (II-1)
A1	$Rh(COD)_2BF_4$，(R)-Monophos	THF/TFA	0%
B1	$Rh(COD)_2BF_4$，(S)-Tol-Binap	THF/TFA	0%
C1	$Rh(COD)_2BF_4$，(R)-DM-Segphos	THF/TFA	0%
D1	$Rh(COD)_2BF_4$，(S)-MeO-Biphep	THF/TFA	0%
E1	$Rh(COD)_2BF_4$，(S,S,R,R)-Tangphos	THF/TFA	0%
F1	$Rh(COD)_2BF_4$，(R,S)-Binaphos	THF/TFA	0%
G1	$Rh(COD)_2BF_4$，(R,R)-Kelliphite	THF/TFA	0%
H1	$Rh(COD)_2BF^4$，(R)-(+)-2-[2-二苯基膦基)-苯基]-4-异丙基-噁唑啉	THF/TFA	0%

[0484]

A2	[Rh(COD)Cl]$_2$，(R)-Monophos	THF/TFA	0%
B2	[Rh(COD)Cl]$_2$，(S)-Tol-Binap	THF/TFA	0%
C2	[Rh(COD)Cl]$_2$，(R)-DM-Segphos	THF/TFA	0%
D2	[Rh(COD)Cl]$_2$，(S)-MeO-Biphep	THF/TFA	0%
E2	[Rh(COD)Cl]$_2$，(S,S,R,R)-Tangphos	THF/TFA	0%
F2	[Rh(COD)Cl]$_2$，(R,S)-Binaphos	THF/TFA	0%
G2	[Rh(COD)Cl]$_2$，(R,R)-Kelliphite	THF/TFA	0%
H2	[Rh(COD)Cl]$_2$，(R)-(+)-2-[2-二苯基膦基)-苯基]-4-异丙基-噁唑啉	THF/TFA	0%
A3	Ir(COD)$_2$BF$_4$，(R)-Monophos	THF/TFA	0.09%
B3	Ir(COD)$_2$BF$_4$，(S)-Tol-Binap	THF/TFA	0%
C3	Ir(COD)$_2$BF$_4$，(R)-DM-Segphos	THF/TFA	0%
D3	Ir(COD)$_2$BF$_4$，(S)-MeO-Biphep	THF/TFA	0%
E3	Ir(COD)$_2$BF$_4$，(S,S,R,R)-Tangphos	THF/TFA	0%
F3	Ir(COD)$_2$BF$_4$，(R,S)-Binaphos	THF/TFA	0%
G3	Ir(COD)$_2$BF$_4$，(R,R)-Kelliphite	THF/TFA	0%
H3	Ir(COD)$_2$BF$_4$，(R)-(+)-2-[2-二苯基膦基)-苯基]-4-异丙基-噁唑啉	THF/TFA	0%
A4	[Ir(COD)Cl]$_2$，(R)-Monophos	THF/TFA	0.02%
B4	[Ir(COD)Cl]$_2$，(S)-Tol-Binap	THF/TFA	0%
C4	[Ir(COD)Cl]$_2$，(R)-DM-Segphos	THF/TFA	0.02%
D4	[Ir(COD)Cl]$_2$，(S)-MeO-Biphep	THF/TFA	0.03%
E4	[Ir(COD)Cl]$_2$，(S,S,R,R)-Tangphos	THF/TFA	0%
F4	[Ir(COD)Cl]$_2$，(R,S)-Binaphos	THF/TFA	0%
G4	[Ir(COD)Cl]$_2$，(R,R)-Kelliphite	THF/TFA	0%
H4	[Ir(COD)Cl]$_2$，(R)-(+)-2-[2-二苯基膦基)-苯基]-4-异丙基-噁唑啉	THF/TFA	0%
A5	Pt(COD)Cl$_2$，(R)-Monophos	THF/TFA	0%
B5	Pt(COD)Cl$_2$，(S)-Tol-Binap	THF/TFA	0%
C5	Pt(COD)Cl$_2$，(R)-DM-Segphos	THF/TFA	0%
D5	Pt(COD)Cl$_2$，(S)-MeO-Biphep	THF/TFA	0%
E5	Pt(COD)Cl$_2$，(S,S,R,R)-Tangphos	THF/TFA	0%
F5	Pt(COD)Cl$_2$，(R,S)-Binaphos	THF/TFA	0%
G5	Pt(COD)Cl$_2$，(R,R)-Kelliphite	THF/TFA	0.02%
H5	Pt(COD)Cl$_2$，(R)-(+)-2-[2-二苯基膦	THF/TFA	0%

[0485]

	基)-苯基]-4-异丙基-噁唑啉		
A6	[Ru(伞花烃)Cl_2]$_2$，(R)-Monophos	THF/TFA	0.02%
B6	[Ru(伞花烃)Cl_2]$_2$，(S)-Tol-Binap	THF/TFA	0%
C6	[Ru(伞花烃)Cl_2]$_2$，(R)-DM-Segphos	THF/TFA	0%
D6	[Ru(伞花烃)Cl_2]$_2$，(S)-MeO-Biphep	THF/TFA	0%
E6	[Ru(伞花烃)Cl_2]$_2$，(S,S,R,R)-Tangphos	THF/TFA	0%
F6	[Ru(伞花烃)Cl_2]$_2$，(R,S)-Binaphos	THF/TFA	0%
G6	[Ru(伞花烃)Cl_2]$_2$，(R,R)-Kelliphite	THF/TFA	0%
H6	[Ru(伞花烃)Cl_2]$_2$，(R)-(+)-2-[2-二苯基膦基)-苯基]-4-异丙基-噁唑啉	THF/TFA	0%
A7	$Rh(COD)_2BF_4$，(R)-Monophos	MeOH	0%
B7	$Rh(COD)_2BF_4$，(S)-Tol-Binap	MeOH	0%
C7	$Rh(COD)_2BF_4$，(R)-DM-Segphos	MeOH	0%
D7	$Rh(COD)_2BF_4$，(S)-MeO-Biphep	MeOH	0%
E7	$Rh(COD)_2BF_4$，(S,S,R,R)-Tangphos	MeOH	0%
F7	$Rh(COD)_2BF_4$，(R,S)-Binaphos	MeOH	0%
G7	$Rh(COD)_2BF_4$，(R,R)-Kelliphite	MeOH	0%
H7	$Rh(COD)_2BF_4$，(R)-(+)-2-[2-二苯基膦基)-苯基]-4-异丙基-噁唑啉	MeOH	0%
A8	[Rh(COD)Cl]$_2$，(R)-Monophos	MeOH	0%
B8	[Rh(COD)Cl]$_2$，(S)-Tol-Binap	MeOH	0%
C8	[Rh(COD)Cl]$_2$，(R)-DM-Segphos	MeOH	0%
D8	[Rh(COD)Cl]$_2$，(S)-MeO-Biphep	MeOH	0%
E8	[Rh(COD)Cl]$_2$，(S,S,R,R)-Tangphos	MeOH	0%
F8	[Rh(COD)Cl]$_2$，(R,S)-Binaphos	MeOH	0%
G8	[Rh(COD)Cl]$_2$，(R,R)-Kelliphite	MeOH	0%
H8	[Rh(COD)Cl]$_2$，(R)-(+)-2-[2-二苯基膦基)-苯基]-4-异丙基-噁唑啉	MeOH	0%
A9	$Ir(COD)_2BF_4$，(R)-Monophos	MeOH	0.02%
B9	$Ir(COD)_2BF_4$，(S)-Tol-Binap	MeOH	0%
C9	$Ir(COD)_2BF_4$，(R)-DM-Segphos	MeOH	0%
D9	$Ir(COD)_2BF_4$，(S)-MeO-Biphep	MeOH	0%
E9	$Ir(COD)_2BF_4$，(S,S,R,R)-Tangphos	MeOH	0%
F9	$Ir(COD)_2BF_4$，(R,S)-Binaphos	MeOH	0%
G9	$Ir(COD)_2BF_4$，(R,R)-Kelliphite	MeOH	0%

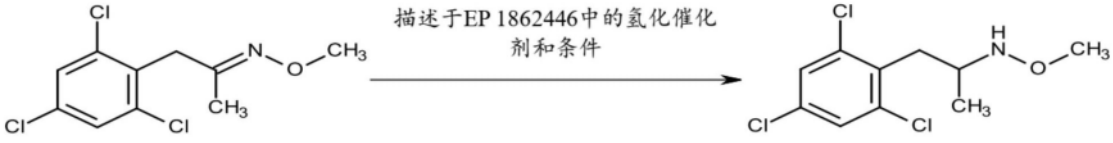
H9	$Ir(COD)_2BF_4$，(R)-(+)-2-[2-二苯基膦基)-苯基]-4-异丙基-噁唑啉	MeOH	0%
A10	$[Ir(COD)Cl]_2$，(R)-Monophos	MeOH	0.75%
B10	$[Ir(COD)Cl]_2$，(S)-Tol-Binap	MeOH	0%
C10	$[Ir(COD)Cl]_2$，(R)-DM-Segphos	MeOH	0%
D10	$[Ir(COD)Cl]_2$，(S)-MeO-Biphep	MeOH	0%
E10	$[Ir(COD)Cl]_2$，(S,S,R,R)-Tangphos	MeOH	0%
F10	$[Ir(COD)Cl]_2$，(R,S)-Binaphos	MeOH	0.05%
G10	$[Ir(COD)Cl]_2$，(R,R)-Kelliphite	MeOH	0.02%
H10	$[Ir(COD)Cl]_2$，(R)-(+)-2-[2-二苯基膦基)-苯基]-4-异丙基-噁唑啉	MeOH	0%
A11	$Pt(COD)Cl_2$，(R)-Monophos	MeOH	0.02%
B11	$Pt(COD)Cl_2$，(S)-Tol-Binap	MeOH	0.04%
C11	$Pt(COD)Cl_2$，(R)-DM-Segphos	MeOH	0%
D11	$Pt(COD)Cl_2$，(S)-MeO-Biphep	MeOH	0%
E11	$Pt(COD)Cl_2$，(S,S,R,R)-Tangphos	MeOH	0%
F11	$Pt(COD)Cl_2$，(R,S)-Binaphos	MeOH	0%
G11	$Pt(COD)Cl_2$，(R,R)-Kelliphite	MeOH	0.73%
H11	$Pt(COD)Cl_2$，(R)-(+)-2-[2-二苯基膦基)-苯基]-4-异丙基-噁唑啉	MeOH	0%
A12	$[Ru(伞花烃)Cl_2]_2$，(R)-Monophos	MeOH	0%
B12	$[Ru(伞花烃)Cl_2]_2$，(S)-Tol-Binap	MeOH	0%
C12	$[Ru(伞花烃)Cl_2]_2$，(R)-DM-Segphos	MeOH	0%
D12	[Ru(伞花烃)Cl2]2，(S)-MeO-Biphep	MeOH	0%
E12	$[Ru(伞花烃)Cl_2]_2$，(S,S,R,R)-Tangphos	MeOH	0%
F12	$[Ru(伞花烃)Cl_2]_2$，(R,S)-Binaphos	MeOH	0.04%
G12	$[Ru(伞花烃)Cl_2]_2$，(R,R)-Kelliphite	MeOH	0%
H12	$[Ru(伞花烃)Cl_2]_2$，(R)-(+)-2-[2-二苯基膦基)-苯基]-4-异丙基-噁唑啉	MeOH	0%

[0486]

[0487] 这些实验证明,常用的金属前体和配体的组合不能使肟底物如(I-1)均相氢化,因为在所有情况下,生成的产物(II-1)的含量均<1%。

[0488] 对比实例2:表9:

[0489]



(I-1) (II-1)

[0490] 氢化条件:温度=60℃并且压力H_2=60巴,时间=20h。反应条件如EP 1862446中

所述的。向所希望的产物的转化((II-1),在下表中标记为“产物(Product)”)由GC确定,并基于面积百分比。

[0491]

条件	产物 (II-1)%
$Rh(COD)_2BF_4$(1.2 mol%),SL-J002-1*(2 mol%),$HBF_4.Et_2O$(4 当量),THF	0%
$Rh(COD)_2BF_4$(0.12mol%),SL-J002-1*(0.2 mol%),$HBF_4.Et_2O$(4 当量),THF	0%
$Rh(COD)_2BF_4$(1.2 mol%),SL-J002-1*(2 mol%),CF_3COOH(4 当量),CF_3CH_2OH	0%
$Rh(COD)_2BF_4$(0.12mol%),SL-J002-1*(0.2 mol%),CF_3COOH(4 当量),CF_3CH_2OH	0%
$Ir(COD)_2BF_4$(1.2 mol%),SL-J002-1*(2 mol%),$HBF_4.Et_2O$(4 当量),THF	<10%
$Ir(COD)_2BF_4$(0.12mol%),SL-J002-1*(0.2 mol%),$HBF_4.Et_2O$(4 当量),THF	微量 (<1%)
$Ir(COD)_2BF_4$(1.2 mol%),SL-J002-1*(2 mol%),CF_3COOH(4 当量),CF_3CH_2OH	0%
$Ir(COD)_2BF_4$(0.12mol%),SL-J002-1*(0.2 mol%),CF_3COOH(4 当量),CF_3CH_2OH	0%

[0492] *SL-J002-1=(R)-1-[(SP)-2-(二苯基膦基)二茂铁基]乙基二-叔丁基膦

[0493] 在所有情况下,均观察到低选择性,以及没有或非常低产率的所需产物(上表中标记为“产物”的II-1)。这些实验证明在EP 1862446中所述的催化剂和条件不允许肟底物(如(II-1))的有效氢化。