



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117659092 A

(43) 申请公布日 2024.03.08

(21) 申请号 202311606313.7

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2016.08.31

C07F 9/6571 (2006.01)

(30) 优先权数据

C07B 53/00 (2006.01)

15183404.1 2015.09.01 EP

B01J 31/02 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

201680050137.5 2016.08.31

(71) 申请人 科勒研究有限公司

地址 德国鲁尔河畔米尔海姆

(72) 发明人 B·李斯特 P·S·J·凯博

L·施赖尔 S·李

R·博罗伯尔兹 刘陆平

(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 王贵杰

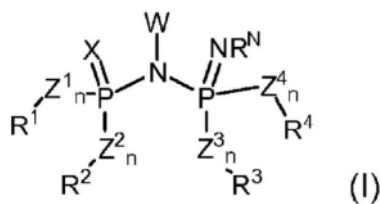
权利要求书6页 说明书25页

(54) 发明名称

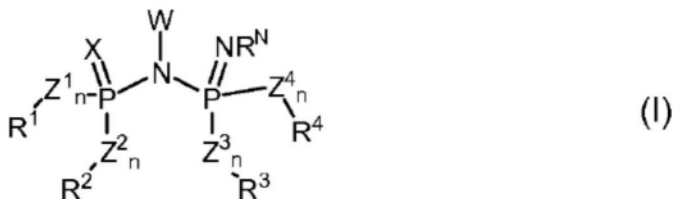
手性亚氨代氨基磷酸酯及其衍生物

(57) 摘要

本发明涉及式(I)的手性亚氨代氨基磷酸酯,它们的盐和金属配合物以及其衍生物和它们作为催化剂的用途。



1. 具有通式 (I) 的手性亚氨代氨基磷酸酯:



其中:

X表示O,S,Se或NR^N,

Z¹-Z⁴可以彼此独立地相同或不同且表示O,S,Se和NR^N,

n表示0或优选1,

W选自氢,卤素,选自Li,Na,K,Rb,Cs,Be,Mg,Ca,Sr,Ba,Sc,Ti,V,Cr,Mn,Fe,Co,Ni,Cu,Zn,Y,Zr,Mo,Ru,Rh,Pd,Ag,W,Re,Os,Ir,Pt,Au,Al,Pb,La,Sm,Eu,Yb,U的金属,或阳离子有机基团,或取代的硅-SiR^IR^{II}R^{III},其中R^I,R^{II}和R^{III}可以相同或不同且各自表示氢,卤素,任选具有一个或多个不饱和键的C₁-C₂₀直链、支链或环状脂族烃包括C₁-C₂₀-烷基,C₂-C₂₀-烯基或C₂-C₂₀-炔基,C₃-C₈-杂环烷基或C₆-C₂₀芳族烃和部分芳族-氢化形式包括芳基,芳基-(C₁-C₆)-烷基,杂芳基-(C₁-C₆)-烷基,每个烃任选地被一个或多个基团取代,所述基团选自任选地具有一个或多个不饱和键的C₁-C₂₀直链、支链或环状脂族烃基团包括C₁-C₂₀-烷基,C₂-C₂₀-烯基或C₂-C₂₀-炔基,C₃-C₈-杂环烷基或C₆-C₂₀芳族烃及其部分芳族-氢化形式,包括芳基,芳基-(C₁-C₆)-烷基,杂芳基-(C₁-C₆)-烷基或杂取代基,优选氢和取代的硅-SiR^IR^{II}R^{III},其中R^I,R^{II}和R^{III}如前所定义,

R¹,R²,R³和R⁴可以彼此独立地相同或不同且各自是脂族,杂脂族,芳族或杂芳族烃基团,其各自任选地进一步被一个或多个杂取代基,脂族,杂脂族,芳族或杂芳族烃基团取代,

由此R¹可以与R²,R³或R⁴中的任何一个形成环系并且R²,R³或R⁴中的其它两个可以彼此形成环系;

且

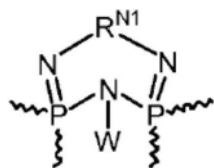
R^N是吸电子基团,在每个N上相同或不同且选自:

i. -烷基,-CO-烷基,-(CO)-O-烷基,亚磺酰基烷基,磺酰基烷基,-(P=O)-二烷基,其中烷基为C₁-C₂₀直链、支链或环状脂族烃,在所述烷基残基上具有至少一个卤素取代基,优选F和/或Cl;

ii. 芳基,-CO-芳基,-(CO)-O-芳基,亚磺酰基芳基,磺酰基芳基,-(P=O)-二芳基,其中芳基为C₆-C₁₈芳族烃,在所述芳基残基上优选具有至少一个卤素取代基,优选F和/或Cl;

iii. 杂芳基,-CO-杂芳基,-(CO)-O-杂芳基,亚磺酰基杂芳基,磺酰基杂芳基,-(P=O)-二-杂芳基,其中杂芳基为C₂-C₂₀芳族烃,在所述杂芳基残基上优选具有至少一个卤素取代基,优选F和/或Cl;或

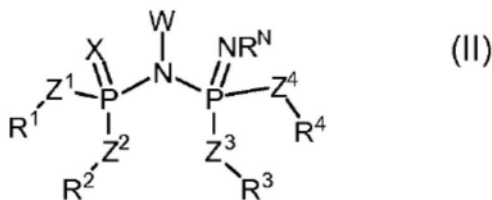
在X表示NR^N的情况下,一个R^N可以桥接两个P=N-单元以形成由下式表示的环:



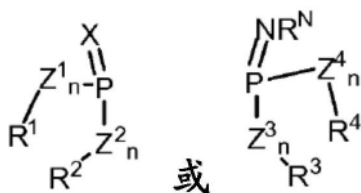
其中 R^{N1} 表示 $-(SO)-$ 、 $-(SO_2)-$ 或 $-(NR^{N2})-$ ，其中 R^{N2} 是选自-烷基、-CO-烷基、-(CO)-O-烷基的吸电子基团，其中烷基为 C_1-C_{20} 直链、支链或环状脂族烃，在所述烷基残基上具有至少一个卤素取代基，优选F或Cl，

包括其互变异构和离子形式。

2. 权利要求1的手性亚氨代氨基磷酸酯，其中在式(I)中， Z^1-Z^4 独立地表示O，S或 NR^N ，优选O， n 为1， X ， R^1-R^4 ， R^N 以及W如以上所定义，如式(II)所示：

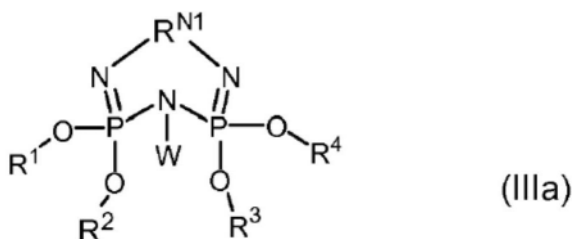


3. 权利要求1或2任一项的手性亚氨代氨基磷酸酯，其中至少一个部分



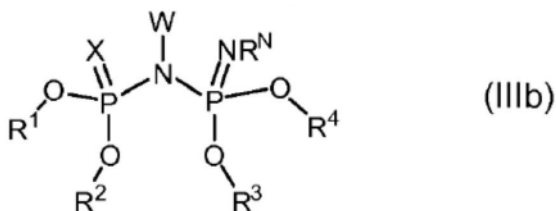
形成5至10-元环结构，由此 R^1 和 R^2 一起与 Z^1 和 Z^2 形成环系和/或由此 R^3 和 R^4 一起与 Z^3 和 Z^4 形成环系，其中 R^1-R^4 ， Z^1-Z^4 ， n ， R^N 和X如前所定义。

4. 权利要求1-3任一项的手性亚氨代氨基磷酸酯，如式(IIIa)所示：



其中 R^1-R^4 和W如前所定义，其中 R^{N1} 表示 $-(SO)-$ 、 $-(SO_2)-$ 或 $-(NR^{N2})-$ ，其中 R^{N2} 是吸电子基团，所述吸电子基团选自-烷基、-CO-烷基、-(CO)-O-烷基，其中烷基是 C_1-C_{20} 直链、支链或环状脂族烃，在所述烷基残基上具有至少一个卤素取代基，优选F或Cl。

5. 权利要求1-3任一项的手性亚氨代氨基磷酸酯，其中在式(I)中， Z^1-Z^4 表示O， R^1-R^4 ， X 以及W如前所定义，如式(IIIb)所示：



其中 R^N 是如权利要求1中所定义的吸电子基团。

6. 前述权利要求任一项的手性亚氨代氨基磷酸酯，其中 $(R^1, R^2, Z^1$ 和 $Z^2)$ 和 $(R^3, R^4, Z^3$ 和 $Z^4)$ 分别如前所定义并且各自形成环结构，所述环结构可以相同或不同并衍生自桥接的，任选地二聚的芳族结构包括任选取代的联苯，BINOL，TADDOL，VAPOL，SPINOL，1,1'-联萘，1,

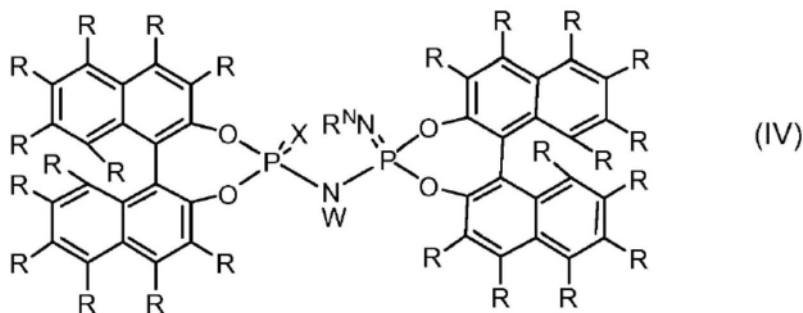
1'-联萘,1,1-联菲,或这样的芳族环结构的部分芳烃-氢化形式包括8H-BINOL,每个所述环系任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基在每个位置上可以相同或不同且各自选自氢,杂取代基,任选地具有一个或多个不饱和键的C₁-C₂₀直链、支链或环状脂族烃包括C₁-C₂₀-烷基,C₂-C₂₀-烯基或C₂-C₂₀-炔基,C₃-C₈-杂环烷基或C₆-C₂₀芳族烃和部分芳烃-氢化形式包括芳基,芳基-(C₁-C₆)-烷基,杂芳基-(C₁-C₆)-烷基,每个烃任选地被一个或多个基团取代,所述基团选自任选地具有一个或多个不饱和键的C₁-C₂₀直链、支链或环状脂族烃包括C₁-C₂₀-烷基,C₂-C₂₀-烯基或C₂-C₂₀-炔基,C₃-C₈-杂环烷基或C₆-C₂₀芳族烃和部分芳烃-氢化形式包括芳基,芳基-(C₁-C₆)-烷基,杂芳基-(C₁-C₆)-烷基或杂取代基,

其中n,R^N,X和W如前所定义,

包括其互变异构和离子形式,

其中由(R¹,R²,Z¹和Z²)和(R³,R⁴,Z³和Z⁴)形成的环结构可以相同或不同并且是手性的。

7. 权利要求6的手性亚氨代氨基磷酸酯,其中式(I)的化合物由式(IV)表示:



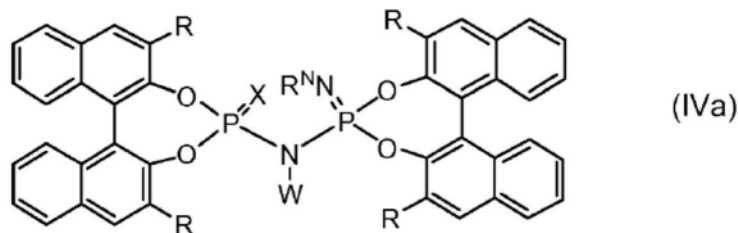
其中在所述式(IV)中,取代基R在每个位置上可以相同或不同且各自选自氢,杂取代基,任选地具有一个或多个不饱和键的C₁-C₂₀直链、支链或环状脂族烃包括C₁-C₂₀-烷基,C₂-C₂₀-烯基或C₂-C₂₀-炔基,C₃-C₈-杂环烷基或C₆-C₂₀芳族烃和部分芳烃-氢化形式包括芳基,芳基

-(C₁-C₆)-烷基,杂芳基-(C₁-C₆)-烷基,每个烃任选地被一个或多个基团取代,所述基团选自任选地具有一个或多个不饱和键的C₁-C₂₀直链、支链或环状脂族烃包括C₁-C₂₀-烷基,C₂-C₂₀-烯基或C₂-C₂₀-炔基,C₃-C₈-杂环烷基或C₆-C₂₀芳族烃和部分芳烃-氢化形式包括芳基,芳基-(C₁-C₆)-烷基,杂芳基-(C₁-C₆)-烷基或杂取代基,其中R^N,X和W如前所定义,包括其互变异构和离子形式。

8. 权利要求1-7任一项的手性亚氨代氨基磷酸酯,其中任选地分别由(R¹,R²,Z¹和Z²)和(R³,R⁴,Z³和Z⁴)形成的所述环结构中的至少一个是手性的。

9. 权利要求1-8任一项的手性亚氨代氨基磷酸酯,其中任选地分别由(R¹,R²,Z¹和Z²)和(R³,R⁴,Z³和Z⁴)形成的环结构是相同的。

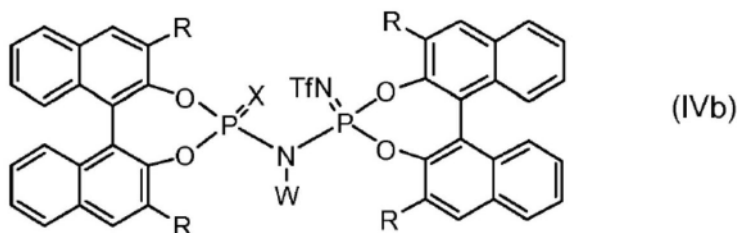
10. 权利要求1的手性亚氨代氨基磷酸酯,如下式(IVa)所示:



其中取代基R在每个位置可以相同或不同并且如权利要求7中所定义,

R^N , X和W具有如前所定义的含义,
包括其互变异构和离子形式。

11. 权利要求11的手性亚氨代氨基磷酸酯,如下式(IVb)所示:



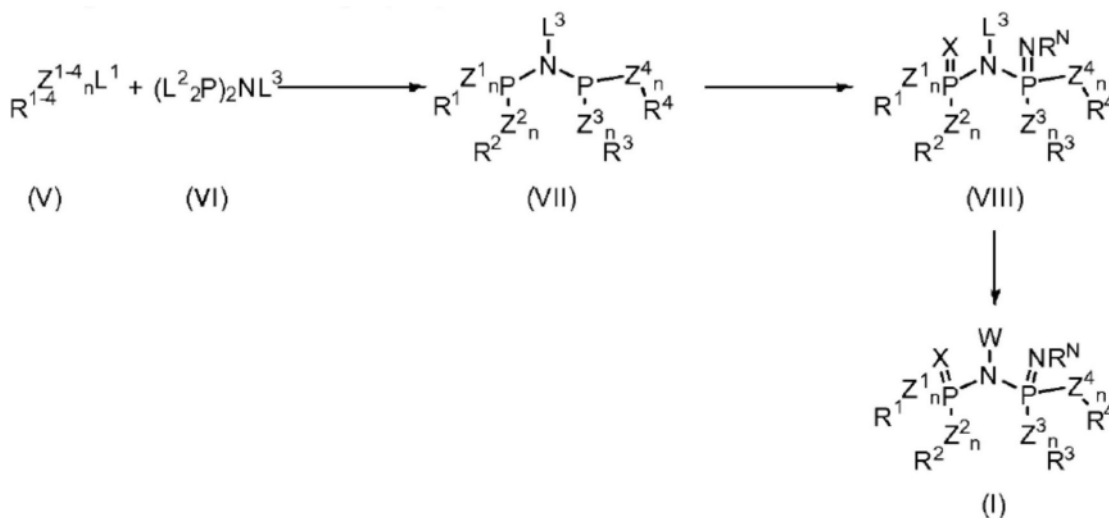
其中取代基R在每个位置上可以相同或不同并且如权利要求7中所定义,优选为氢,卤素,任选地在烷基残基上具有至少一个卤素取代基,优选F和/或Cl的 C_1 - C_{20} 直链、支链或环状脂族烃,或 C_6 - C_{20} 芳族烃,所述 C_6 - C_{20} 芳族烃任选地被在烷基残基上任选地具有至少一个卤素取代基,优选F和/或Cl的 C_1 - C_{20} 直链、支链或环状脂族烃取代;

X表示O,S,Se或 NR^N ,优选O或 NR^N ,更优选NTf,且W如前所定义。

包括其互变异构和离子形式。

12. 前述权利要求任一项的手性亚氨代氨基磷酸酯,其中W是氢。

13. 制备通式(I)的手性亚氨代氨基磷酸酯的方法,包括以下步骤:使通式(V)化合物与式(VI)化合物在碱性化合物存在下在有机溶剂中反应以得到式(VII)化合物,进一步使化合物(VII)在二步氧化中反应以得到化合物(VIII),并且最后除去离去基团L以得到通式(I)的化合物,如在以下反应方案中所示:



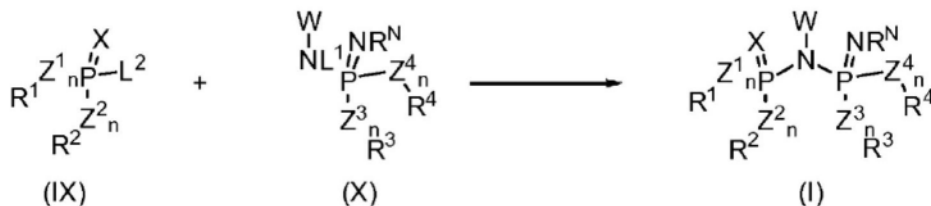
其中在所述式(V), (VI), (VII), (VIII)和(I)中:

L^1 是电正性离去基团且选自氢,选自Li,Na,K,Rb,Cs,Be,Mg,Ca,Sr,Ba,Sc,Ti,V,Cr,Mn,Fe,Co,Ni,Cu,Zn,Y,Zr,Mo,Ru,Rh,Pd,Ag,W,Re,Os,Ir,Pt,Au,Al,Pb,La,Sm,Eu,Yb,U的金属或阳离子有机基团,或取代的硅- $SiR^I R^{II} R^{III}$,其中 R^I , R^{II} 和 R^{III} 可以相同或不同且如在上述权利要求1中所定义,

L^2 是电负性离去基团且选自卤素,烷氧基,芳基氧基,杂芳基氧基,磺酰基或杂芳基,

L^3 是选自氢,卤素,烷基,烷氧基,芳基氧基,杂芳基氧基,芳基,杂芳基的离去基团,和 R^{1-4} , Z^{1-4} ,X和W如在权利要求1中所定义。

14. 制备通式 (I) 的手性亚氨代氨基磷酸酯的方法, 包括以下步骤: 使通式 (IX) 的化合物与式 (X) 的化合物在碱性化合物存在下在有机溶剂中反应以得到式 (I) 化合物, 如在以下反应方案中所示:

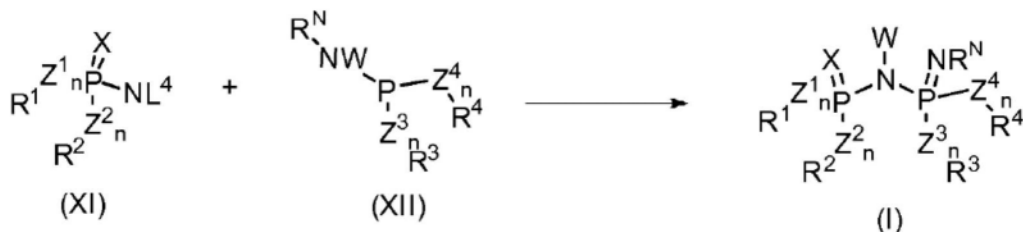


其中在所述式 (IX), (X) 和 (I) 中:

L^1 是电正性离去基团且选自氢, 选自 Li, Na, K, Rb, Cs, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Sc, Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Y, Zr, Mo, Ru, Rh, Pd, Ag, W, Re, Os, Ir, Pt, Au, Al, Pb, La, Sm, Eu, Yb, U 的金属或阳离子有机基团, 或取代的硅 $-\text{SiR}^I \text{R}^{II} \text{R}^{III}$, 其中 R^I , R^{II} 和 R^{III} 可以相同或不同且如在上述权利要求 1 中所定义,

L^2 是电负性离去基团且选自卤素, 烷氧基, 芳基氧基, 杂芳基氧基, 磺酰基或杂芳基, 和 R^{1-4} , Z^{1-4} , X 和 W 如在权利要求 1 中所定义。

15. 制备通式 (I) 的手性亚氨代氨基磷酸酯的方法, 包括以下步骤: 使通式 (XI) 的化合物与式 (XII) 的化合物在有机溶剂中反应以得到式 (I) 化合物, 如在以下反应方案中所示:



其中在所述式 (XI), (XII) 和 (I) 中:

L^4 表示选自 N_2 或 L^1 和 L^2 的组合的离去基团, 和 R^{1-4} , Z^{1-4} , X 和 W 如在权利要求 1 中所定义。

16. 制备 $P(\text{NR}^f) \text{R}^p \text{R}^3 \text{Cl}_x$ 的方法, 其如下来进行: 使 $\text{R}^f \text{NH}_2$ 和 $\text{PR}^p \text{Cl}_y$ 在超过化学计算量 1-2 等摩尔量的 $\text{PR}^p \text{Cl}_y$ 下在低于 760mbar, 优选在 100 至 400mbar 的减压下, 在没有溶剂的情况下反应至 80°C 至 200°C 的温度范围, 直到盐酸气体的生成停止, 任选地随后在所述温度下进行熟化步骤持续至多 240min 的时间, 并任选地接着进行所得产物的纯化步骤, 其中 x 是 1-3 的整数, y 是 1-5 的整数, R^f 是具有 1-8 个碳原子的多氟或全氟化烷基, 且 R^p 是烃基, 其可以相同或不同, 选自烷基, 烷氧基, 芳基, 芳基氧基, 杂芳基和杂芳基氧基, 并且其具有 1-60 个碳原子且任选被取代。

17. 权利要求 16 的方法, 其中 R^f 是 CF_3 , x 是 3 且 y 是 5。

18. 前述权利要求中所述的式 (I) 至 (IV) 任一式的手性亚氨代氨基磷酸酯作为有机合成中的手性布朗斯台德酸催化剂的用途。

19. 前述权利要求中所述的式 (I) 至 (IV) 任一式的手性亚氨代氨基磷酸酯作为手性阴离子在相转移催化中的用途或作为手性阴离子用于作为催化剂的有机盐, 金属盐或金属配合物的用途。

20. 前述权利要求中所述的式 (I) 至 (IV) 任一式的手性亚氨代氨基磷酸酯作为有机合

成中的手性催化剂的用途,其中合成反应选自醛醇缩合反应,插烯醛醇缩合反应,向山醛醇缩合反应,插烯向山醛醇缩合反应,向山-迈克尔反应,迈克尔加成,曼尼希反应,在醛和酮上和亚胺上的TMSCN加成,酯化,醚化,频哪醇重排,缩醛化,转缩醛化,螺缩醛化和相关反应,环加成,氢胺化反应,加氢烷氧化,水合,卤代烷氧化,卤代氨基化,烯烃活化,一般包括烯-反应和普林斯反应,弗里德-克拉夫茨反应,环氧化物开环,里特反应,醇的亲核取代,不对称开环,不对称还原,转移氢化,炔烃加成,亚胺加成,斯特雷克尔氨基酸反应,烯丙基化,炔丙基化,还原,环氧化,烯烃换位反应,异构化,第尔斯-阿尔德反应,杂第尔斯-阿尔德反应,胺缩醛化,亚胺催化和烯胺催化。

手性亚氨基氨基磷酸酯及其衍生物

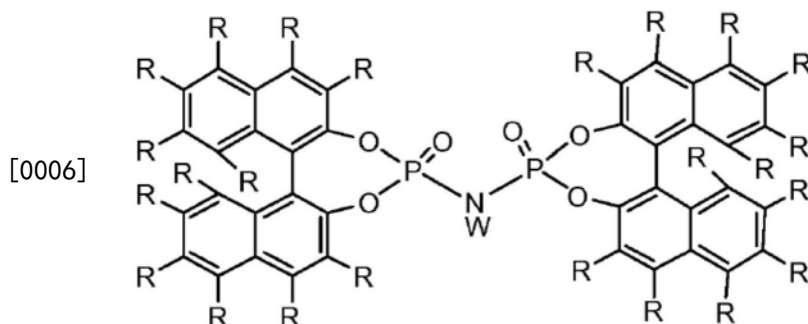
[0001] 本申请是申请号为“201680050137.5”、申请日为“2016年8月31日”、发明名称为“手性亚氨基氨基磷酸酯及其衍生物”的中国专利申请的分案申请。

[0002] 本发明涉及手性亚氨基氨基磷酸酯,它们的盐和金属配合物以及其衍生物和它们作为催化剂的用途。

[0003] 许多化学转化是由布朗斯台德酸催化的。在对映体选择性有机催化中,这种不含金属的可能性,以及手性布朗斯台德酸也具有对映选择性,催化作用是一个随着应用的增加而快速增长的领域。在该有机催化领域中,氢键合催化剂如硫脲以及TADDOL和BINOL衍生物和更强的布朗斯台德酸如EP1623971中公开的磷酸二酯及其衍生物之间存在区别。体积庞大的磷酸酯在非对称催化中有着广泛的应用,然而,由于例如BINOL上的3,3'-取代基辐射远离活性部位,进一步改变它们的空间环境是具有挑战性的。许多团队已经进行了大量的合成努力来设计将缩小磷酸的手性环境的替代骨架,如在Xu,F.等人,SPINOL-Derived Phosphoric Acids: Synthesis and Application in Enantioselective Friedel-Crafts Reaction of Indoles with Imines. *J. Org. Chem.* 75, 8677-8680 (2010) 和 Čorić, I., Müller, S. & List, B. Kinetic Resolution of Homoaldols via Catalytic Asymmetric Transacetalization. *J. Am. Chem. Soc.* 132, 17370-17373 (2010) 中所讨论的。

[0004] 虽然手性布朗斯台德酸催化和手性阴离子导向催化领域近年来已经获得了广泛的普及和重视,但是仍然有许多转变是难以实现的。具体而言,不具有空间需求的保护基团,大的芳族/平面表面或大体积取代基的小底物的反应仍然是极其罕见的。此外,包括缺乏空间限定的相互作用(例如与催化剂的氢键合)的底物或中间体的反应非常有限。这些局限性的原因至少部分是由于当前的合成布朗斯台德酸催化剂及其各自的阴离子不能提供更多可变因素以及真正紧密的手性微环境。

[0005] 在现有技术中,一些环状亚氨基二磷酸酯被考虑用作一些反应的手性布朗斯台德酸催化剂或手性路易斯酸催化剂,特别是用于酮,醛,烯炔,亚胺,烯醇醚,醚,炔烃和缩醛的活化。它们在W02013104604中被公开,并且具有基本的结构式:



[0007] 其中每个位置上的取代基R可以相同或不同且各自表示氢,杂取代基, C_1 - C_{20} 直链、支链或环状脂族烃,其任选被进一步取代,且W示例性地为氢。W02013104605中公开了使用这种亚氨基二磷酸酯的具体方法。然而,W02013104605并没有公开磷(phosphor)上的吸电子取代基。

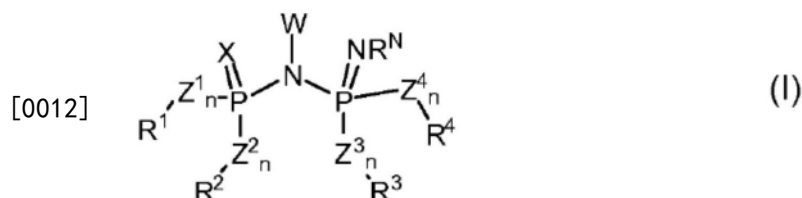
[0008] 尽管所述环状亚氨基二磷酸酯可以催化许多反应,但是仍然有一些其中反应产率

低且几乎为零的反应。特别地,对于许多反应,亚氨基二磷酸酯的反应性是不足的。

[0009] 因此,需要制备另外的合成布朗斯台德酸催化剂,其显示出显著更高的反应性,容易调节的空间环境,和在其活性部位周围高度空间要求的手性微环境的潜力。

[0010] 本发明通过新的手性亚氨代氨基磷酸酯,提供了这种新的特别反应性的布朗斯台德酸催化剂,提供了制备所述手性亚氨代氨基磷酸酯的简单方法以及它们在催化中的用途。所述亚氨代氨基磷酸酯阴离子对使用常规催化剂迄今尚不能反应的特定反应配偶体的反应性显示出特别高的影响。

[0011] 因此,本发明提供了具有通式 (I) 的手性亚氨代氨基磷酸酯及其衍生物,



[0013] 其中:

[0014] X表示O,S,Se或NR^N,

[0015] Z¹-Z⁴可以彼此独立地相同或不同且表示O,S,Se和NR^N,

[0016] n表示0或优选1,

[0017] W是能够与所述亚氨代氨基磷酸酯部分形成键的取代基,

[0018] R¹,R²,R³和R⁴可以彼此独立地相同或不同且各自是脂族,杂脂族,芳族或杂芳族烃基团,其各自任选地进一步被一个或多个杂取代基,脂族,杂脂族,芳族或杂芳族烃基团取代,

[0019] 由此R¹可以与R²,R³或R⁴中的任何一个形成环系并且R²,R³或R⁴中的其它两个可以彼此形成环系;

[0020] 且

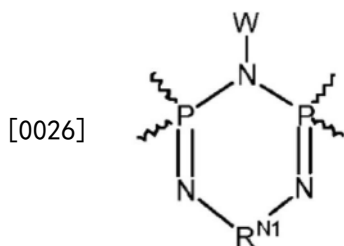
[0021] R^N是吸电子基团,在每个N上相同或不同且选自:

[0022] i. -烷基, -CO-烷基, - (CO) -O-烷基,亚磺酰基烷基,磺酰基烷基, - (P=O) -二烷基,其中烷基为C₁-C₂₀直链、支链或环状脂族烃,在所述烷基残基上具有至少一个卤素取代基,优选F和/或Cl;

[0023] ii. 芳基, -CO-芳基, - (CO) -O-芳基,亚磺酰基芳基,磺酰基芳基, - (P=O) -二芳基,其中芳基为C₆-C₁₈芳族烃,在所述芳基残基上优选具有至少一个卤素取代基,优选F和/或Cl;

[0024] iii. 杂芳基, -CO-杂芳基, - (CO) -O-杂芳基,亚磺酰基杂芳基,磺酰基杂芳基, - (P=O) -二-杂芳基,其中杂芳基为C₂-C₂₀芳族烃,在所述杂芳基残基上优选具有至少一个卤素取代基,优选F和/或Cl;或

[0025] 在X表示NR^N的情况下,一个R^N可以桥接两个P=N-单元以形成由下式表示的环结构:



[0027] 其中 R^{N1} 表示 $-(SO)-$ 、 $-(SO_2)-$ 或 $-(NR^{N2})-$ ，其中 R^{N2} 是选自 $-$ 烷基、 $-CO-$ 烷基、 $-(CO)-O-$ 烷基的吸电子基团，其中烷基为 C_1-C_{20} 直链、支链或环状脂族烃，在所述烷基残基上具有至少一个卤素取代基，优选F或Cl。

[0028] 发明人已经发现，通过在手性化合物的至少一个亚氨代氨基磷酸酯单元周围形成基团，其催化部位可以被保护，并且非常适合于高度选择性的催化反应。对于这些催化目的，对于本发明的化合物(I)来说重要的是，基团 R^N 和 $R^{N(1,2)}$ 是带有吸电子取代基如卤素，特别是氟，氯和/或硫-氧-基团的吸电子基团。

[0029] 在下文中，应该理解的是，上述式(I)以及本文所用的任何其它式子包含任何互变异构形式。在这方面，互变异构形式以及极化键 $W^{\delta+}-N^{\delta-}$ 被理解为被所述定义所涵盖。

[0030] 在本申请的范围，表述“亚氨代氨基磷酸酯”应理解为包含其衍生物，其中亚氨代氨基磷酸酯部分的一个或多个氧原子被S, Se, 如上定义的 NR^N 替代，只要它们是手性的并且优选是对映异构纯的。

[0031] 在上述式(I)和下面的衍生化的式子中，应该理解，本发明的手性亚氨代氨基磷酸酯的任何互变异构形式以及其任何带电形式(包括任何阴离子形式)均被所述式子的表示所包含。还应该理解，即使所有基团 R^1-R^4 都是非手性基团，亚氨代氨基磷酸酯也可以具有固有的手性。因此，如果P被四个不同的取代基取代，那么本发明的化合物也可能存在手性。

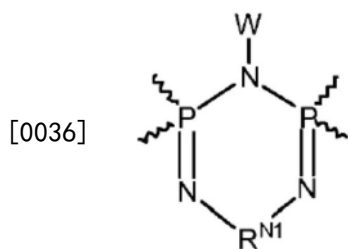
[0032] 在上式(I)中， R^1-R^4 中的任一个各自选自任选地具有一个或多个不饱和键的 C_1-C_{20} 直链、支链或环状脂族烃如 C_1-C_{20} -烷基， C_2-C_{20} -烯基或 C_2-C_{20} -炔基， C_3-C_8 -杂环烷基或 C_6-C_{20} 芳族烃和部分芳烃-氢化形式如芳基，芳基- (C_1-C_6) -烷基，杂芳基- (C_1-C_6) -烷基，每个烃任选地被一个或多个基团取代，所述基团选自任选地具有一个或多个不饱和键的 C_1-C_{20} 直链、支链或环状脂族烃如 C_1-C_{20} -烷基， C_2-C_{20} -烯基或 C_2-C_{20} -炔基，或 C_6-C_{20} 芳族烃和部分芳烃-氢化形式如芳基，芳基- (C_1-C_6) -烷基，杂芳基- (C_1-C_6) -烷基或杂取代基。 R^1 和 R^2 也可以与 Z^1 和 Z^2 一起形成环系，并且独立地分别地 R^3 和 R^4 也可以与 Z^3 和 Z^4 一起形成环系。 R^1-R^4 中的任一个可以是手性的或可以包含至少一个手性中心。在 $n=0$ 的情况下， R^1-R^4 中的任一个可以直接与P结合。

[0033] 在上式(I)中， R^1 也可以与 R^2 、 R^3 或 R^4 中的任何一个形成环系，并且 R^2 、 R^3 或 R^4 中的其它两个可以彼此形成环系。因此，一个环系可以在一个亚氨代磷酸酯单元上形成，或者可以将一个亚氨代磷酸酯单元连接到酰胺中心部分任一侧上的另一个亚氨代磷酸酯单元上。

[0034] 如上所示， R^N 是吸电子基团，所述吸电子基团选自 $-$ 烷基、 $-CO-$ 烷基、 $-(CO)-O-$ 烷基，亚磺酰基烷基，磺酰基烷基， $-(P=O)-$ 二烷基，其中烷基为 C_1-C_{20} 直链、支链或环状脂族烃，在所述烷基残基上具有至少一个卤素取代基，优选F和/或Cl，芳基， $-CO-$ 芳基， $-(CO)-O-$ 芳基，亚磺酰基芳基，磺酰基芳基， $-(P=O)-$ 二芳基，其中芳基是 C_6-C_{18} 芳族烃，在所述芳基残基上优选具有至少一个卤素取代基，优选F和/或Cl；杂芳基， $-CO-$ 杂芳基， $-(CO)-O-$ 杂芳

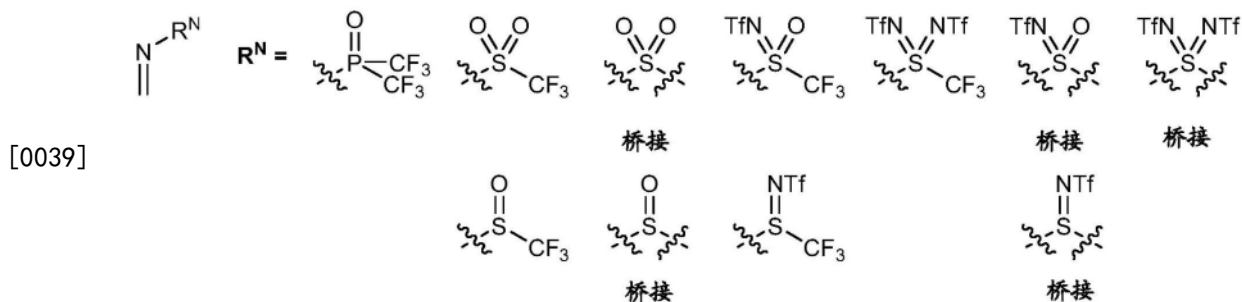
基,亚磺酰基杂芳基,磺酰基杂芳基, $-(P=O)-$ 二-杂芳基,其中杂芳基为 C_2-C_{20} 芳族烃,在所述芳基残基上优选具有至少一个卤素取代基,优选F和/或Cl;或

[0035] 在X表示 NR^N 的情况下,一个 R^N 可以作为 R^{N1} 桥接两个 $P=N$ -单元以形成由下式表示的环:



[0037] 其中 R^{N1} 表示 $-(SO)-$, $-(SO_2)-$ 或 $-(NR^{N2})-$,其中 R^{N2} 是选自-烷基, $-CO-$ 烷基, $-(CO)-O-$ 烷基的吸电子基团,其中烷基为 C_1-C_{20} 直链、支链或环状脂族烃,在所述烷基残基上具有至少一个卤素取代基,优选F或Cl。

[0038] 如在X表示 NR^N 的情况中提到的,可以仅存在一个 R^N 并且可以如前所述作为 R^{N1} 桥接两个 $P=N$ -单元。通常, R^N 可以优选选自吸电子基团,其存在于任一个P-原子上,或者如所示可以桥接两个 $P=N$ -单元,如



[0040] 其中Tf表示优选的三氟甲磺酰基基团,或者更一般地,多氟-或全氟烷基-磺酰基,其中烷基可以是 C_1-C_8 脂族烃基。

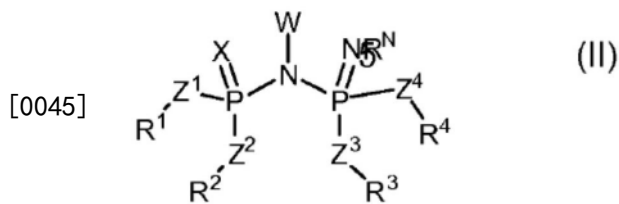
[0041] 在上式(I)中,W是一个取代基,其能够与所述亚氨基氨基磷酸酯部分形成键,其可以是离子键或共价键,其也可以是极化的,且因此W选自氢,卤素,如Li,Na,K,Rb,Cs,Be,Mg,Ca,Sr,Ba,Sc,Ti,V,Cr,Mn,Fe,Co,Ni,Cu,Zn,Y,Zr,Mo,Ru,Rh,Pd,Ag,W,Re,Os,Ir,Pt,Au,Al,Pb,La,Sm,Eu,Yb,U的金属,或如下面方案2所列举的阳离子有机基团,或取代的硅如 $-SiR^I R^{II} R^{III}$,其中 R^I , R^{II} 和 R^{III} 可以相同或不同且各自表示氢,卤素,任选具有一个或多个不饱和键的 C_1-C_{20} 直链、支链或环状脂族烃如 C_1-C_{20} -烷基, C_2-C_{20} -烯基或 C_2-C_{20} -炔基, C_3-C_8 -杂环烷基或 C_6-C_{20} 芳族烃和部分芳烃-氢化形式如芳基,芳基- (C_1-C_6) -烷基,杂芳基- (C_1-C_6) -烷基,每个烃任选地被一个或多个基团取代,所述基团选自任选地具有一个或多个不饱和键的 C_1-C_{20} 直链、支链或环状脂族烃基团如 C_1-C_{20} -烷基, C_2-C_{20} -烯基或 C_2-C_{20} -炔基, C_3-C_8 -杂环烷基或 C_6-C_{20} 芳族烃和部分芳烃-氢化形式如芳基,芳基- (C_1-C_6) -烷基,杂芳基- (C_1-C_6) -烷基或杂取代基。W为氢或上述取代的硅基团是有利的。

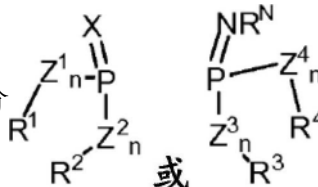
[0042] 表述“其部分芳烃-氢化形式”应理解为,在芳族结构包含多于一个芳族环如萘的情况下,可以部分或完全氢化至少一个芳族环,留下一个芳族环。

[0043] 阴离子形式可以由任何阳离子来互补以形成离子对。

[0044] 在上述式(I)的一个实施方案中, Z^1-Z^4 独立地表示O,S或 NR^N ,优选O,n为1,且X, R^1-

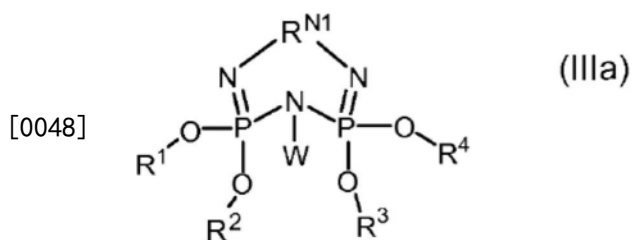
R^4, R^N 以及W如上所定义,如由式(II)所表示的:



[0046] 在这样的式(I)和(II)中,部分  也可以分别是(R^1, R^2, Z^1, Z^2

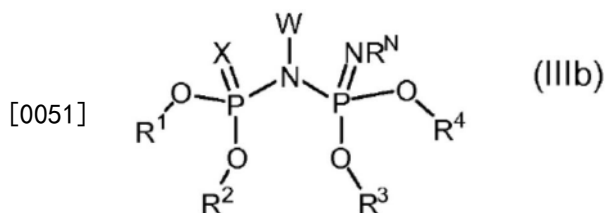
和-PX-)或(R^3, R^4, Z^3, Z^4 和-PNR^N-)的5-10-元环结构,其中 $R^1-R^4, Z^1-Z^4, n, R^N, X$ 和W如上所定义。

[0047] 在式(II)化合物的一些实施方案中,两个NR^N可以被桥接两个P-原子的一个NRⁿ单元代替,如由式(IIIa)所表示的:



[0049] 其中 R^1-R^4 和W如前所定义,其中 R^{N1} 表示-(SO)-, -(SO₂)-或-(NR^{N2})-,其中 R^{N2} 是吸电子基团,所述吸电子基团选自-烷基, -CO-烷基, -(CO)-O-烷基,其中烷基是C₁-C₂₀直链、支链或环状脂族烃,在所述烷基残基上具有至少一个卤素取代基,优选F或Cl。

[0050] 在式(II)化合物的进一步实施方案中,根据本发明的手性亚氨基氨基磷酸酯由式(IIIb)表示,其中 Z^1-Z^4 表示O, R^1-R^4, X, R^N 和W如前所定义:

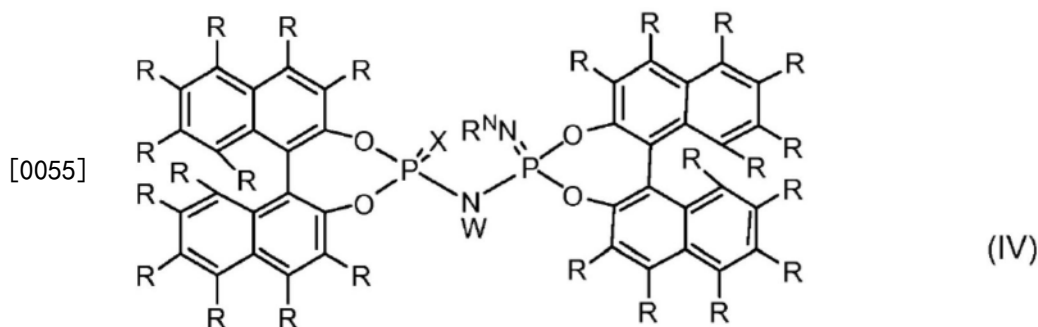


[0052] 其中 R^N 是吸电子基团,在每个N上相同或不同且选自-烷基, -CO-烷基, -(CO)-O-烷基, 亚磺酰基烷基, 磺酰基烷基, -(P=O)-二烷基,其中烷基为C₁-C₂₀直链、支链或环状脂族烃,在所述烷基残基上具有至少一个卤素取代基,优选F和/或Cl;芳基, -CO-芳基, -(CO)-O-芳基, 亚磺酰基芳基, 磺酰基芳基, -(P=O)-二芳基,其中芳基是C₆-C₁₈芳族烃,在所述芳基残基上优选具有至少一个卤素取代基,优选F和/或Cl;杂芳基, -CO-杂芳基, -(CO)-O-杂芳基, 亚磺酰基杂芳基, 磺酰基杂芳基, -(P=O)-二-杂芳基,其中杂芳基为C₂-C₂₀芳族烃,在所述杂芳基残基上优选具有至少一个卤素取代基,优选F和/或Cl。

[0053] 在这样的式(I), (II)或(IIIa/b)中, (R^1, R^2, Z^1 和 Z^2)和(R^3, R^4, Z^3 和 Z^4)中的至少一个分别可以形成环结构,其衍生自桥接的芳族结构如任选取代的联苯, BINOL, TADDOL, VAPOL, SPINOL, 1,1'-联萘, 1,1'-联蒽, 1,1'-联菲, 或这样的芳族环结构的部分芳烃-氢化形

式如8H-BINOL,每个所述环系任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基在每个位置上可以相同或不同且各自选自氢,杂取代基,任选地具有一个或多个不饱和键的 C_1-C_{20} 直链、支链或环状脂族烃如 C_1-C_{20} -烷基, C_2-C_{20} -烯基或 C_2-C_{20} -炔基, C_3-C_8 -杂环烷基或 C_6-C_{20} 芳族烃和部分芳烃-氢化形式如芳基,芳基- (C_1-C_6) -烷基,杂芳基- (C_1-C_6) -烷基,每个烃任选地被一个或多个基团取代,所述基团选自任选地具有一个或多个不饱和键的 C_1-C_{20} 直链、支链或环状脂族烃如 C_1-C_{20} -烷基, C_2-C_{20} -烯基或 C_2-C_{20} -炔基, C_3-C_8 -杂环烷基或 C_6-C_{20} 芳族烃和部分芳烃-氢化形式如芳基,芳基- (C_1-C_6) -烷基,杂芳基- (C_1-C_6) -烷基或杂取代基,其中n, R^N ,X和W如前所定义,包括其互变异构和离子形式及其衍生物。在这样的式(IIIa/b)中,由 $(R^1, R^2, Z^1$ 和 $Z^2)$ 和 $(R^3, R^4, Z^3$ 和 $Z^4)$ 形成的环结构可以相同或不同且可以是手性的,其中n, R^N ,X和W如前所定义。

[0054] 在另一个实施方案中,式(I)的化合物可以由式(IV)表示:

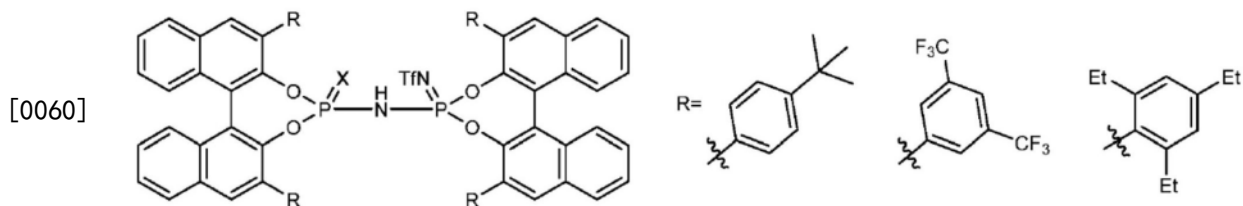


[0056] 其中在所述式(IV)中,取代基R在每个位置上可以相同或不同且各自选自氢,杂取代基,任选地具有一个或多个不饱和键的 C_1-C_{20} 直链、支链或环状脂族烃如 C_1-C_{20} -烷基, C_2-C_{20} -烯基或 C_2-C_{20} -炔基, C_3-C_8 -杂环烷基或 C_6-C_{20} 芳族烃和部分芳烃-氢化形式如芳基,芳基- (C_1-C_6) -烷基,杂芳基- (C_1-C_6) -烷基,且每个烃任选地被一个或多个基团取代,所述基团选自任选地具有一个或多个不饱和键的 C_1-C_{20} 直链、支链或环状脂族烃如 C_1-C_{20} -烷基, C_2-C_{20} -烯基或 C_2-C_{20} -炔基, C_3-C_8 -杂环烷基或 C_6-C_{20} 芳族烃和部分芳烃-氢化形式如芳基,芳基- (C_1-C_6) -烷基,杂芳基- (C_1-C_6) -烷基或杂取代基,其中 R^N ,X和W如前所定义,包括其互变异构和离子形式及其衍生物。

[0057] 结构(优选邻近-Z-P-键如-O-P键的环结构)上的取代基R优选为庞大的基团,并且还可以选自 R^N 或杂取代基的定义。

[0058] 基本上,任何手性基团都可能作为本发明化合物的手性基团。如果在每种情况下的另一个基团不是手性的,则基团 R_1-R_4 是任意的有机基团,其可以为饱和或不饱和的,线性,环状或杂环的,芳族和/或杂芳族的。

[0059] 所述具有式(IV)的化合物的三个实例如下所示,其中X可以是O或NTf:



[0061] 在有机合成中,特别是在药物活性化合物的合成中,手性化合物经常用作催化剂以获得高对映体纯度或非对映体纯度的所需产物。

[0062] 已经发现,根据本发明的化合物非常适合作为对映体选择性合成的催化剂。在此它们作为手性布朗斯台德酸或其作为手性阴离子的共轭碱在由相反离子引导的对映体选择性催化中发挥功能。

[0063] 以下定义同样地适用于如下各个基团 R, R^N, R^{N1}, R^{N2} 和 R^1-R^4 。

[0064] 根据本发明定义的杂取代基可选自OH, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SO₃H, 单卤代甲基, 二卤代甲基, 三卤代甲基, CF(CF₃)₂, SF₅, 通过N原子结合的胺, -O-烷基(烷氧基), -O-芳基, -O-SiR^S₃, -S-R^S, S(O)-R^S, S(O)₂-R^S, COOH, CO₂-R^S, -BR^S₂, -PR^S₂, -OPR^S₂, 通过C或N原子结合的酰胺, 甲酰基, C(O)-R^S, COOM, 其中M是金属如Na或K。R^S可以彼此独立地相同或不同且各自为脂族, 杂脂族, 芳族或杂芳族基团, 其各自任选地进一步被一个或多个杂取代基, 脂族, 杂脂族, 芳族或杂芳族基团取代。

[0065] 包括烷基, 烯基和炔基的脂族烃可以包括直链, 支链和环状烃。

[0066] 杂脂族基团是包括烷基, 烯基和炔基的烃, 其可以包含直链, 支链和环状烃, 其中一个或多个碳原子被杂原子取代。

[0067] 更详细地, C₁-C₂₀-烷基可以是直链或支链的并且具有1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19或20个碳原子。烷基可以是C₁-C₆-烷基, 特别是甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 异丁基, 仲丁基或叔丁基, 同样为戊基, 1-, 2-或3-甲基丙基, 1, 1-, 1, 2-或2, 2-二甲基丙基, 1-乙基丙基, 己基, 1-, 2-, 3-或4-甲基戊基, 1, 1-, 1, 2-, 1, 3-, 2, 2-, 2, 3-或3, 3-二甲基丁基, 1-或2-乙基丁基, 1-乙基-1-甲基丙基, 1-乙基-2-甲基丙基, 1, 1, 2-或1, 2, 2-三甲基丙基。取代的烷基是三氟甲基, 五氟乙基和1, 1, 1-三氟乙基。

[0068] 环烷基可以是环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基或环庚基。

[0069] 烯基可以是C₂-C₂₀烯基。炔基可以是C₂-C₂₀炔基。

[0070] 所述不饱和的烯基或炔基可以用于将本发明的化合物连接到载体如聚合物上以用于固定化催化剂。

[0071] 卤素是F, Cl, Br或I。

[0072] 烷氧基优选为C₂-C₁₀烷氧基, 如甲氧基, 乙氧基, 丙氧基, 叔丁氧基等。

[0073] 具有一个或多个选自N, O和S的杂原子的C₃-C₈-杂环烷基优选是2, 3-二氢-2-, -3-, -4-或-5-咪唑基, 2, 5-二氢-2-, -3-, -4-或-5-咪唑基, 四氢-2-或-3-咪唑基, 1, 3-二噁烷-4-基, 四氢-2-或-3-噁吩基, 2, 3-二氢-1-, -2-, -3-, -4-或-5-吡咯基, 2, 5-二氢-1-, -2-, -3-, -4-或-5-吡咯基, 1-, 2-或3-吡咯烷基, 四氢-1-, -2-或-4-咪唑基, 2, 3-二氢-1-, -2-, -3-, -4-或-5-吡唑基, 四氢-1-, -3-或-4-吡唑基, 1, 4-二氢-1-, -2-, -3-或-4-吡啶基, 1, 2, 3, 4-四氢-1-, -2-, -3-, -4-, -5-或-6-吡啶基, 1-, 2-, 3-或4-哌啶基, 2-, 3-或4-吗啉基, 四氢-2-, -3-或-4-吡喃基, 1, 4-二噁烷基, 1, 3-二噁烷-2-, -4-或-5-基, 六氢-1-, -3-或-4-哒嗪基, 六氢-1-, -2-, -4-或-5-嘧啶基, 1-, 2-或3-嘧啶基, 1, 2, 3, 4-四氢-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7-或-8-喹啉基, 1, 2, 3, 4-四氢-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7-或-8-异喹啉基, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-或8-3, 4-二氢-2H-苯并-1, 4-噁嗪基。

[0074] 任选取代意味着未取代的或单取代的, 二取代的, 三取代的, 四取代的, 五取代的或甚至进一步取代烃上的每个氢。

[0075] 芳基可以是苯基, 萘基, 蒽基, 菲基或联苯基。

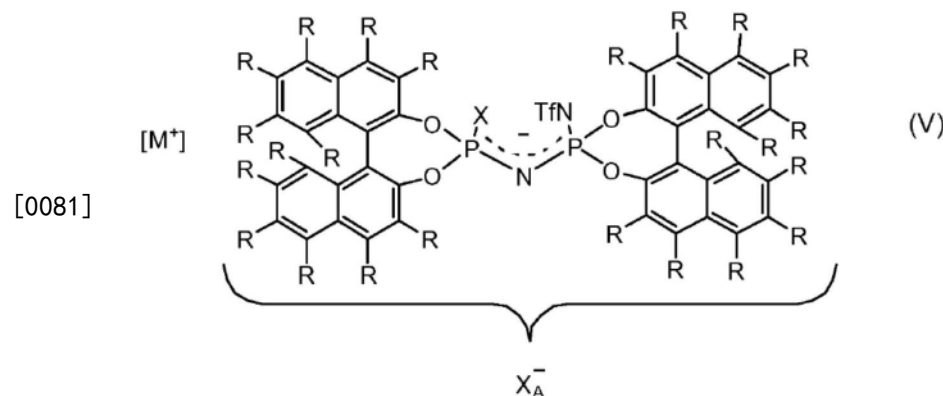
[0076] 芳基烷基可以是苄基。

[0077] 具有一个或多个选自N、O和S的杂原子的杂芳基优选是2-或3-咪喃基,2-或3-噻吩基,1-,2-或3-吡咯基,1-,2-,4-或5-咪唑基,1-,3-,4-或5-吡唑基,2-,4-或5-噁唑基,3-,4-或5-异噁唑基,2-,4-或5-噻唑基,3-,4-或5-异噻唑基,2-,3-或4-吡啶基,2-,4-,5-或6-嘧啶基,还优选是1,2,3-三唑-1-,4-或-5-基,1,2,4-三唑-1-,3-或-5-基,1-或5-四唑基,1,2,3-噁二唑-4-或-5-基,1,2,4-噁二唑-3-或-5-基,1,3,4-噻二唑-2-或-5-基,1,2,4-噻二唑-3-或-5-基,1,2,3-噻二唑-4-或-5-基,3-或4-哒嗪基,吡嗪基,1-,2-,3-,4-,5-,6-或7-吡啶基,4-或5-二氢吡啶基,1-,2-,4-或5-苯并咪唑基,1-,3-,4-,5-,6-或7-苯并吡唑基,2-,4-,5-,6-或7-苯并噁唑基,3-,4-,5-,6-或7-苯并异噁唑基,2-,4-,5-,6-或7-苯并噻唑基,2-,4-,5-,6-或7-苯并异噻唑基,4-,5-,6-或7-苯并-2,1,3-恶二唑基,2-,3-,4-,5-,6-,7-或8-喹啉基,1-,3-,4-,5-,6-,7-或8-异喹啉基,3-,4-,5-,6-,7-或8-噌啉基,2-,4-,5-,6-,7-或8-喹唑啉基,5-或6-喹喔啉基,2-,3-,5-,6-,7-或8-2H-苯并-1,4-噁嗪基,还优选是1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基,1,4-苯并二噁烷-6-基,2,1,3-苯并噻二唑-4-或-5-基或2,1,3-苯并噁二唑-5-基。

[0078] 在例如式(IV)所示的本发明的优选实施方案中,邻近-O-P-键的R中的至少一个不是氢且选自甲基,乙基,异丙基,环己基,环戊基,苯基,2,4,6-三异丙基苯基,2,4,6-三乙基苯基,2,6-二乙基苯基,2,6-二乙基苯基,2-异丙基苯基,5-甲基-2-异丙基苯基,均三甲苯基,9-菲基,9-蒽基,二茂铁基,N-(全氟苯基)乙酰胺,N-(4-氯苯基)乙酰胺,N-(萘-1-基)乙酰胺,N-二苯甲基乙酰胺,N-(2,6-二异丙基苯基)乙酰胺,6,8-二甲基萘-2-基,2-萘基,1-蒽基,碗烯,卟啉,1-萘基,2-萘基,4-联苯基,3,5-(三氟甲基)苯基,2,6-二甲基苯基,叔丁基,三甲基甲硅烷基,叔丁基二甲基甲硅烷基,苯基二甲基甲硅烷基,甲基二苯基甲硅烷基,三-2,4,6-三甲苯基甲硅烷基,三苯基甲硅烷基,4-硝基苯基和2,6-甲基-4-丁基苯基,三氟甲基,非支链(直链)和支链(C₁-C₁₂)-全氟烷基,3,4,5-三氟苯基,1,3-双(全氟丙-2-基)苯基,1,3-双(全氟丁基)苯基和/或五氟苯基以及氟化物,氯化物,溴化物,碘化物,COOH,B(OH)₂,B(烷基)₂,B(O-烷基)₂,B(频哪醇),BF₃X(其中X=Na或K),OTf。其它基团优选为氢。

[0079] 根据本发明的化合物可以在本身为本领域技术人员公知的工艺步骤中转化为有机盐,金属盐或金属配合物。在一个可能的实施方案中,亚氨代氨基磷酸酯与合适的金属盐例如与适当金属的碳酸盐或乙酸盐反应。对于式(V),有机盐、金属盐和金属配合物的实例示于下列方案1中:

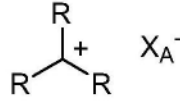
[0080] 方案1:亚氨代氨基磷酸酯(V)的金属盐和金属配合物的一般实例。



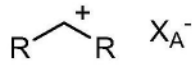
[0082] 在方案1中,任何金属或有机阳离子例如叔铵离子可以由M表示。尽管化合物在方

案1中显示为盐,但是具有金属的精确结构是未知的;它们也可以具有金属配合物的结构。因此配制金属盐或金属配合物用于本发明的目的。金属化合物不限于特定的金属化合物或配合物。合适的金属化合物衍生自Li,Na,K,Rb,Cs,Be,Mg,Ca,Sr,Ba,Sc,Ti,V,Cr,Mn,Fe,Co,Ni,Cu,Zn,Y,Zr,Mo,Ru,Rh,Pd,Ag,W,Re,Os,Ir,Pt,Au,Al,Pb,La,Sm,Eu,Yb,U。

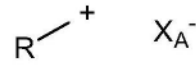
[0083] 方案2:可能的阳离子 $M^+X_A^-$ 的实例



叔碳阳离子盐



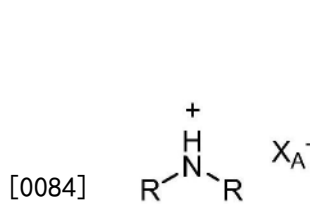
仲碳阳离子盐



伯碳阳离子盐

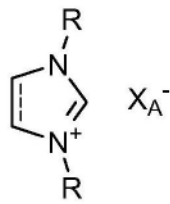
R_3Si^+ , R_2B^+ , I^+ , 其中 R = 烷基, 芳基 X_A^-

硅鎓盐, 硼鎓盐, 和碘鎓盐

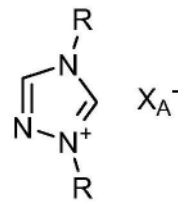


[0084]

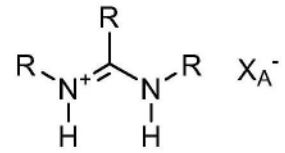
铵盐 (伯和
仲胺和氨)



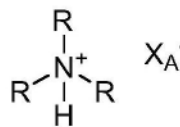
咪唑 (啉) 鎓盐



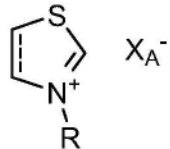
三唑鎓盐



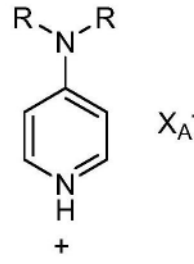
胍鎓盐



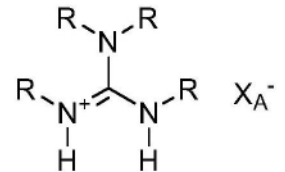
叔胺的铵盐



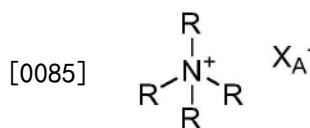
噻唑 (啉) 鎓盐



吡啶鎓盐

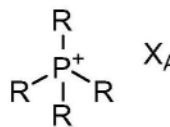


胍鎓盐

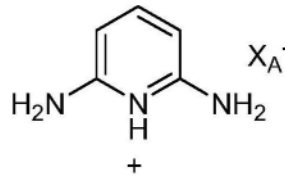


[0085]

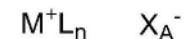
季铵盐



季磷盐



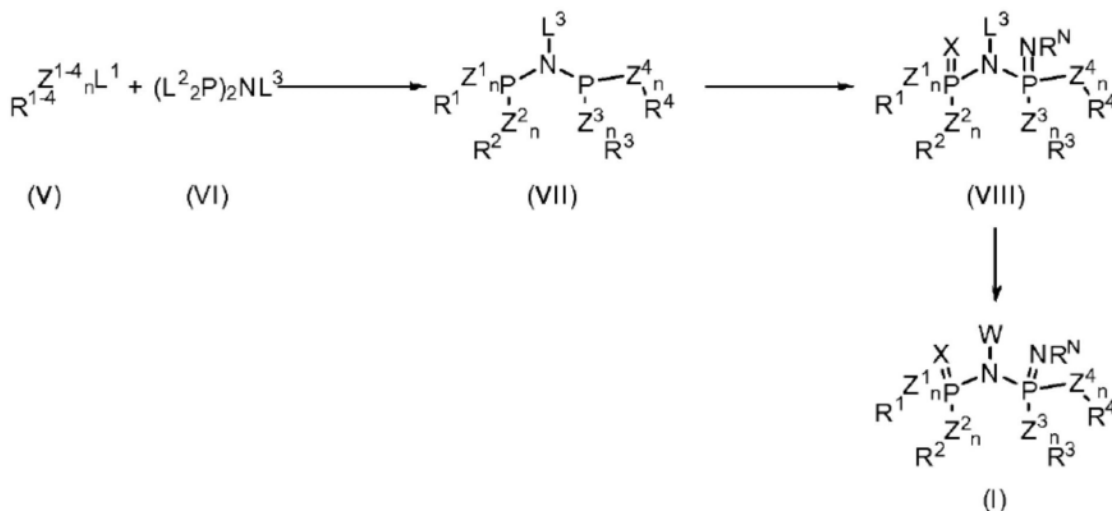
吡啶鎓盐



金属盐

[0086] 本发明的亚氨基代氨基磷酸酯 (以它们如上所示为 X_A^- 的离子形式) 及其有机盐、金属盐和金属配合物可以根据对亚氨基-二- (BINOL-磷酸酯) 所示的示例性反应路线来制备。

[0087] 本发明还涉及制备本发明的亚氨基代氨基磷酸酯的方法。制备所述通式 (I) 的手性亚氨基代氨基磷酸酯的方法可以包括以下步骤: 使相当化学计算量的通式 (V) 化合物与式 (VI) 化合物在碱性化合物存在下在有机溶剂中反应以得到式 (VII) 化合物, 进一步使化合物 (VII) 在二步氧化中反应, 例如使用三氟甲磺酰基叠氮化物, 以得到化合物 (VIII), 并且最后除去离去基团L, 以得到通式 (I) 的化合物, 如在以下反应方案中所示:



[0088]

[0089] 其中在所述式 (V), (VI), (VII), (VIII) 和 (I) 中:

[0090] L¹是电正性离去基团且选自氢, 选自Li, Na, K, Rb, Cs, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Sc, Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Y, Zr, Mo, Ru, Rh, Pd, Ag, W, Re, Os, Ir, Pt, Au, Al, Pb, La, Sm, Eu, Yb, U 的金属或阳离子有机基团, 或取代的硅-SiR^IR^{II}R^{III}, 其中R^I, R^{II}和R^{III}可以相同或不同且如在上述权利要求1中所定义,

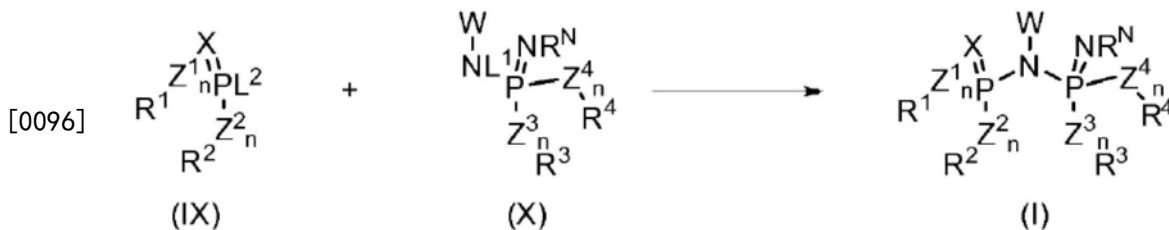
[0091] L²是电负性离去基团且选自卤素, 烷氧基, 芳基氧基, 杂芳基氧基, 磺酰基或杂芳基,

[0092] L³是选自氢, 卤素, 烷基, 烷氧基, 芳基氧基, 杂芳基氧基, 芳基, 杂芳基的离去基团, 和

[0093] R¹⁻⁴, Z¹⁻⁴, X和W如上所定义。

[0094] 在所述方法中, 所述碱性化合物可以是有机胺, 如可溶于有机溶剂如甲苯中的三甲胺。

[0095] 制备通式 (I) 的手性亚氮代氨基磷酸酯的另一方法包括以下步骤: 使通式 (IX) 的化合物与式 (X) 的化合物在碱性化合物存在下在有机溶剂中反应以得到式 (I) 化合物, 如在以下反应方案中所示:



[0097] 其中在所述式 (IX), (X) 和 (I) 中:

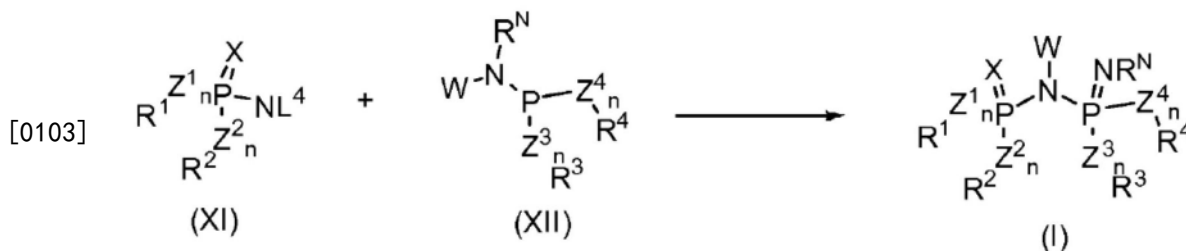
[0098] L¹是电正性离去基团且选自氢, 选自Li, Na, K, Rb, Cs, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Sc, Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Y, Zr, Mo, Ru, Rh, Pd, Ag, W, Re, Os, Ir, Pt, Au, Al, Pb, La, Sm, Eu, Yb, U 的金属或阳离子有机基团, 或取代的硅-SiR^IR^{II}R^{III}, 其中R^I, R^{II}和R^{III}可以相同或不同且如在上述权利要求1中所定义,

[0099] L²是电负性离去基团且选自卤素, 烷氧基, 芳基氧基, 杂芳基氧基, 磺酰基或杂芳基, 和

[0100] R¹⁻⁴, Z¹⁻⁴, X和W如上所定义。

[0101] 碱性化合物在这里也可以是有机胺如三甲胺,其可溶于有机溶剂如甲苯。

[0102] 用于制备通式 (I) 的亚氨基氨基磷酸酯的另一方法包括以下步骤:使通式 (V) 的化合物与式 (VI) 的化合物在有机溶剂中反应以得到式 (I) 化合物,如在以下反应方案中所示:



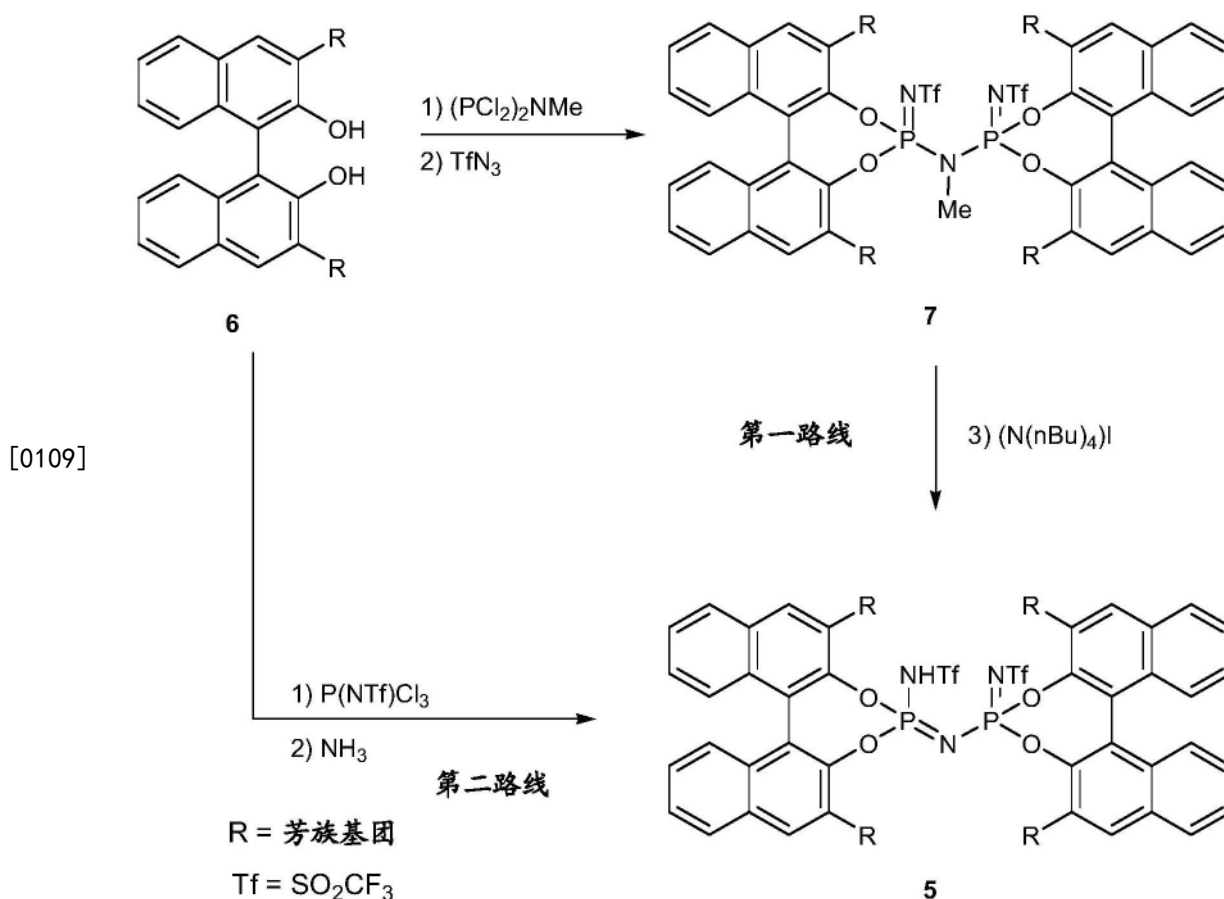
[0104] 其中在所述式 (XI), (XII) 和 (I) 中:

[0105] L^4 表示选自 N_2 或 L^1 和 L^2 的组合的离去基团, 和

[0106] R^{1-4} , Z^{1-4} , X 和 W 如上所定义。

[0107] 有机溶剂在这里可以是溶剂或甲苯和 THF 的溶剂混合物。

[0108] 更详细地说, 本发明的亚氨基氨基磷酸酯 (以它们如上所示为 X_A^- 的离子形式) 及其有机盐、金属盐和金属配合物可以根据对亚氨基-二- (BINOL-磷酸酯) 所示的示例性反应路线来制备:



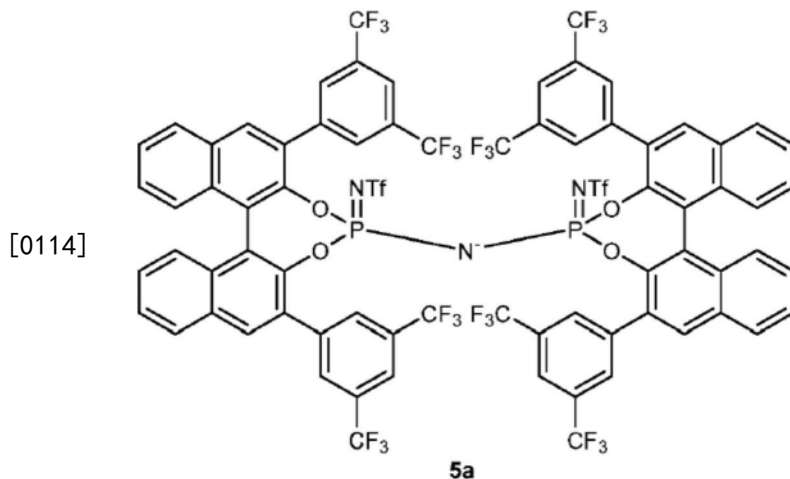
[0110] 反应方案 2.1

[0111] BINOL 衍生的二醇 (6) 的转化通过如下方式实现: 使用市售 $(\text{PCl}_2)_2\text{NMe}$ 进行二聚, 然后使用 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{N}_3$ 进行氧化 (施陶丁格 (Staudinger) 反应) 生成化合物 7, 将化合物 7 去甲基化得到催化剂前体 5 (第一路线, 方案 2.1)。在最初应用新催化剂基本结构 (motif) 时, 在细见-

樱井 (Hosomi-Sakurai) 反应中实现了迄今未知的具有良好对映体选择性的反应性, 发明人开发了第二路线—锅催化剂合成 (第二路线, 方案2.1)。

[0112] 关键元素是 $P(NTf)Cl_3$ 以分析纯形式获得。所有描述的产生 $P(NTf)Cl_3$ 的方法都需要爆炸性和/或有毒化学品, 从而产生不纯物质。发明人开发了一种固态反应, 其中 $TfNH_2$ 和 PCl_5 在减压下加热, 通过单次分馏提供分析纯的 $P(NTf)Cl_3$ 。有了这种试剂, 发明人制备了新的催化剂5二聚体, 如从市售的3,3'-取代的BINOL衍生的二醇所获得的。

[0113] 因此, 本发明还包括制备关键化合物 $P(NTf)Cl_3$ 的方法, 其通过如下方式来进行: 使 $TfNH_2$ 与过量化学计算量的 PCl_5 (1-2等摩尔量) 在低于760mbar, 优选100-400mbar的减压下在没有溶剂的情况下反应至80°C-200°C的温度范围, 直到盐酸气体的生成停止。



[0115] 反应方案2.2

[0116] 更一般地, $P(NR^f)R^P_{3-x}Cl_x$ 可通过如下方式来制备: 使 R^fNH_2 和 $PR^P_{5-y}Cl_y$ 在超过化学计算量1-2等摩尔量的 $PR^P_{5-y}Cl_y$ 下在低于760mbar, 优选在100至400mbar的减压下, 在没有溶剂的情况下反应至80°C至200°C的温度范围, 直到盐酸气体的生成停止, 任选地随后在所述温度下进行熟化步骤持续至多240min的时间, 并任选地接着进行所得产物的纯化步骤如蒸馏, 其中x是1-3的整数, y是1-5的整数, 且 R^P 是烷基, 其可以相同或不同, 选自烷基, 烷氧基, 芳基, 芳基氧基, 杂芳基和杂芳基氧基, 并且其具有1-60个碳原子且任选被取代。所得到的 $P(NR^f)R^P_{3-x}Cl_x$ 然后可以用于制备本发明的手性亚氨代氨基磷酸酯及其衍生物。

[0117] 发明人发现N-三氟甲磺酰基亚氨代氨基磷酸酯5a和具有N-三氟甲磺酰基亚氨代氨基磷酸酯中心单元的其它本发明化合物的晶体结构揭示了一个高度空间要求的手性环境中的有限的活性部位 (Fig.2.2)。P-N-P键角度在140°到160°之间变化, 这使得一个表明分子内氢键 ($TfNH-O_2SCF_3$) 稳定深埋在手性微环境中的酸性质子的构象成为可能。这支持在NTf-原子上的质子位置而不是在底部上的桥接N原子, 其由于所安装的3,3'-取代基也不能接近底物。

[0118] 使用本发明的催化剂设计使得首次高对映体选择性催化细见-樱井反应成为可能 (方案3)。N-三氟甲磺酰基亚氨代氨基磷酸酯酸催化剂5被证明是相当通用的, 并且得到了具有高对映体选择性的各种高烯丙醇8 (方案3)。芳族醛9在-78°C下用1mol%的N-三氟甲磺酰基亚氨代氨基磷酸酯5b转化, 在两个BINOL骨架的3,3'-位上具有2-萘基取代基。更碱性的脂族醛9需要更高的温度和催化剂负载量 (5mol%)。与芳族醛相反, 脂族醛可以使用甚至更低的温度 (-90°C) 和催化剂负载量 (0.05mol%)。在3,3'-位上具有3,5-Me₂C₆H₃取代基的

N-三氟甲磺酰基亚氨代氨基磷酸酯5c给出优异的对映体选择性。活性催化剂中心的电子性质显示出对安装的取代基的诱导效应的显著依赖性。在细见-樱井反应中,缺电子的N-三氟甲磺酰基亚氨代氨基磷酸酯5a几乎没有活性,相反,脂族醛9e三聚化。催化剂二聚体5c显示对甲硅烷基从烯炔8向脂族醛9转移的显著优选。具有简单苯基取代的相对电子中性的亚氨代氨基磷酸酯5d仅形成具有较低对映体选择性的脂族醇8。在使用氯化溶剂时,催化剂二聚体5c对于甲硅烷基转移的优选被避免。增加的催化剂负载量(1mol%)在-78°C下在不到2h内提供三甲基甲硅烷基保护的醇(89%收率)。直链、 β -和 γ -支化的醛也是合适的底物。在制备规模上,在5天内-78°C下用6,8-二甲基苊-2-基催化剂(10mg,0.05mol%)将1.4g醛转化。在细见-樱井反应中,布朗斯台德酸和路易斯酸催化剂的最新进展仅限于芳族或季醛(quarternary aldehyde)。发明人已经证明,具有极高的空间要求和使人联想到酶中发现的那些的手性口袋的有限的布朗斯台德酸可以克服这种限制并解决有机合成中的重要问题。目前的自下而上的催化剂设计产生完全人造的酶类似的口袋使得首次对映体选择性布朗斯台德酸催化的烯丙基三甲基硅烷加成醛成为可能。本发明人认为温和的反应条件可用于合成各种天然产物和生物活性分子。布朗斯台德和路易斯酸催化剂的这种交叉作用使得处理进入过渡金属催化领域的小的脂族和/或松散结合的分子成为可能。

[0119] 作为催化剂的用途

[0120] 发明人进行了关于由二磺酰亚胺催化的不对称向山醛醇缩合反应和细见-樱井反应的各种研究,并且他们关注不对称布朗斯台德酸催化的烯丙基三甲基硅烷向醛上的加成。设想的具有高选择性的烯丙基三甲基硅烷不对称加成到羰基上对于手性布朗斯台德酸催化剂来说是未知的,并且发明人认为对于相对小的O-甲硅烷基化氧鎓阳离子缺乏紧密的手性环境,其缺乏与手性阴离子的特异性和空间位置明确的相互作用,导致差的对映面区别(enantiofacial discrimination)。尽管大的活性部位可以适应导致不同异构体的各种过渡态几何形状,但有限的空间会限制这种自由度,从而增加选择性。

[0121] 发明人认识到细见-樱井反应的解决方案是在当前布朗斯台德酸催化中具有广泛重要性的两个独立研究领域的交叉。限制性布朗斯台德酸和甲硅烷基阳离子不对称反阴离子定向(ACDC)催化的组合将允许与脂肪族小底物的反应速率和催化剂负载与酶和高活性过渡金属催化剂的反应相媲美。

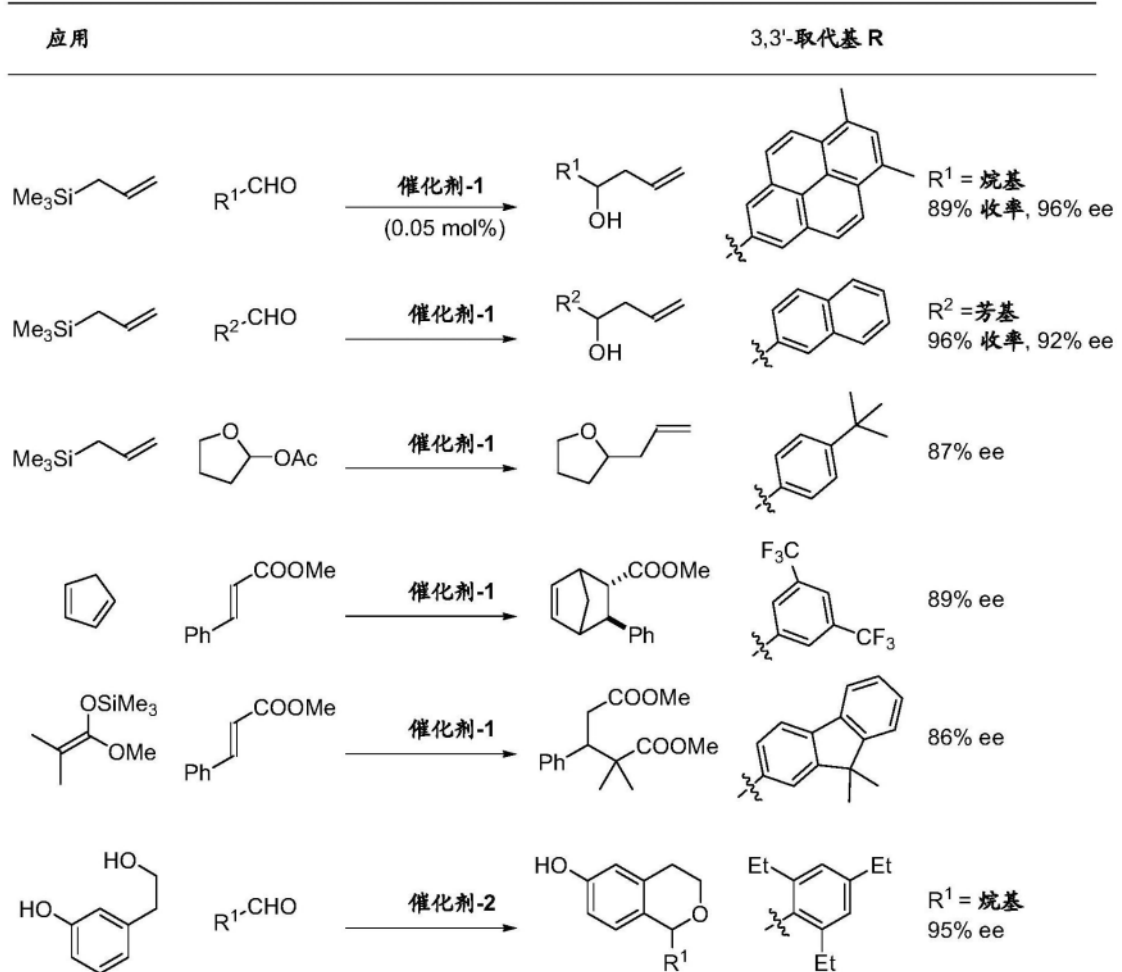
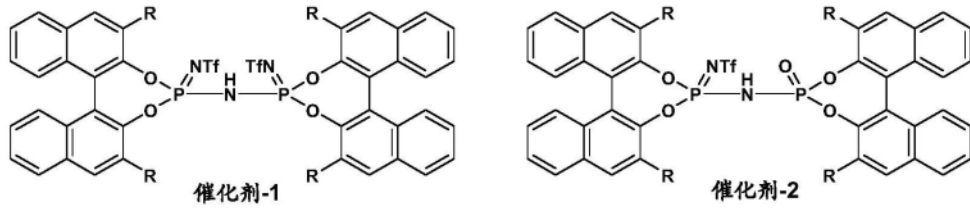
[0122] 因此,本发明的特定亚氨代氨基磷酸酯及其有机盐、金属盐和金属配合物特别适合作为强的手性布朗斯台德酸催化剂或手性路易斯酸催化剂用于许多反应,特别是用于酮,醛,烯炔,亚胺,烯醇醚,醚,炔炔和缩醛的活化。

[0123] 其中本发明的化合物可以用作催化剂的反应包括反应如:醛醇缩合反应,插烯醛醇缩合反应,向山(Mukaiyama)醛醇缩合反应,插烯向山醛醇缩合反应,向山-迈克尔(Michael)反应,迈克尔加成,曼尼希(Mannich)反应,在醛和酮上和亚胺上的TMSCN加成,酯化,醚化,频哪醇重排,缩醛化,转缩醛化(transacetalization),螺缩醛化(spiroacetalization)和相关反应,环加成,氢胺化(hydroamination),加氢烷氧基化,水合,卤代烷氧基化,卤代氨基化,一般的烯炔活化,弗里德-克拉夫茨(Friedel-Crafts)反应,环氧化物开环,里特(Ritter)反应,醇的亲核取代,不对称开环,不对称还原,转移氢化,炔炔加成,亚胺加成,斯特雷克尔氨基酸反应(Strecker reaction),烯丙基化,炔丙基化,还原,环氧化,烯炔换位反应,异构化,第尔斯-阿尔德(Diels-Alder)反应,杂第尔斯-阿尔

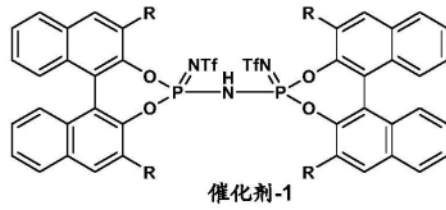
德反应,胺缩醛化(aminalization),亚胺催化和烯胺催化,如以下反应方案中所例证的。

[0124] 特别是,它们可用于如下述方案3和4中所示的由上面通式的催化剂催化的反应,其中R具有如上所给出的结构。

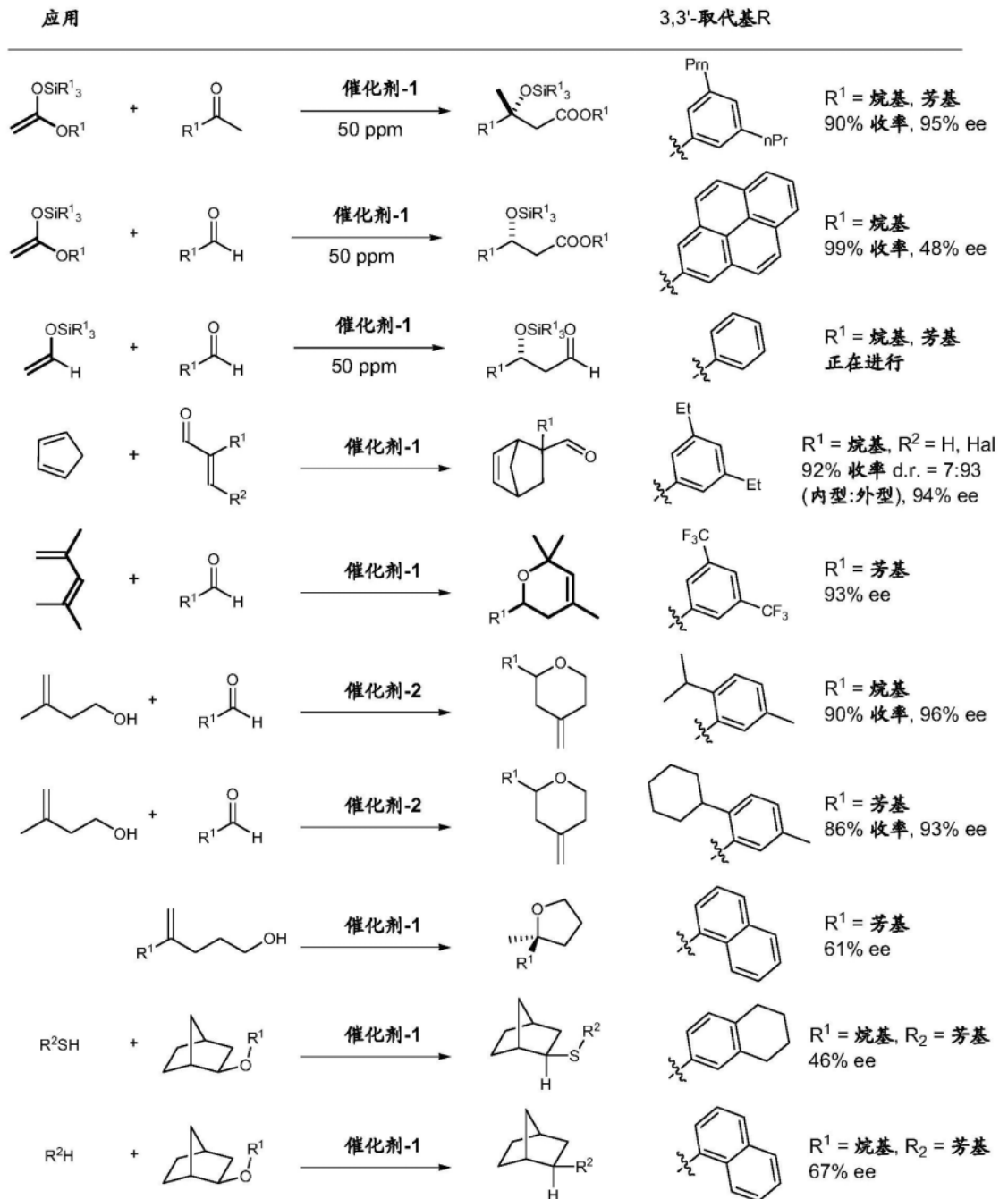
[0125] 方案3

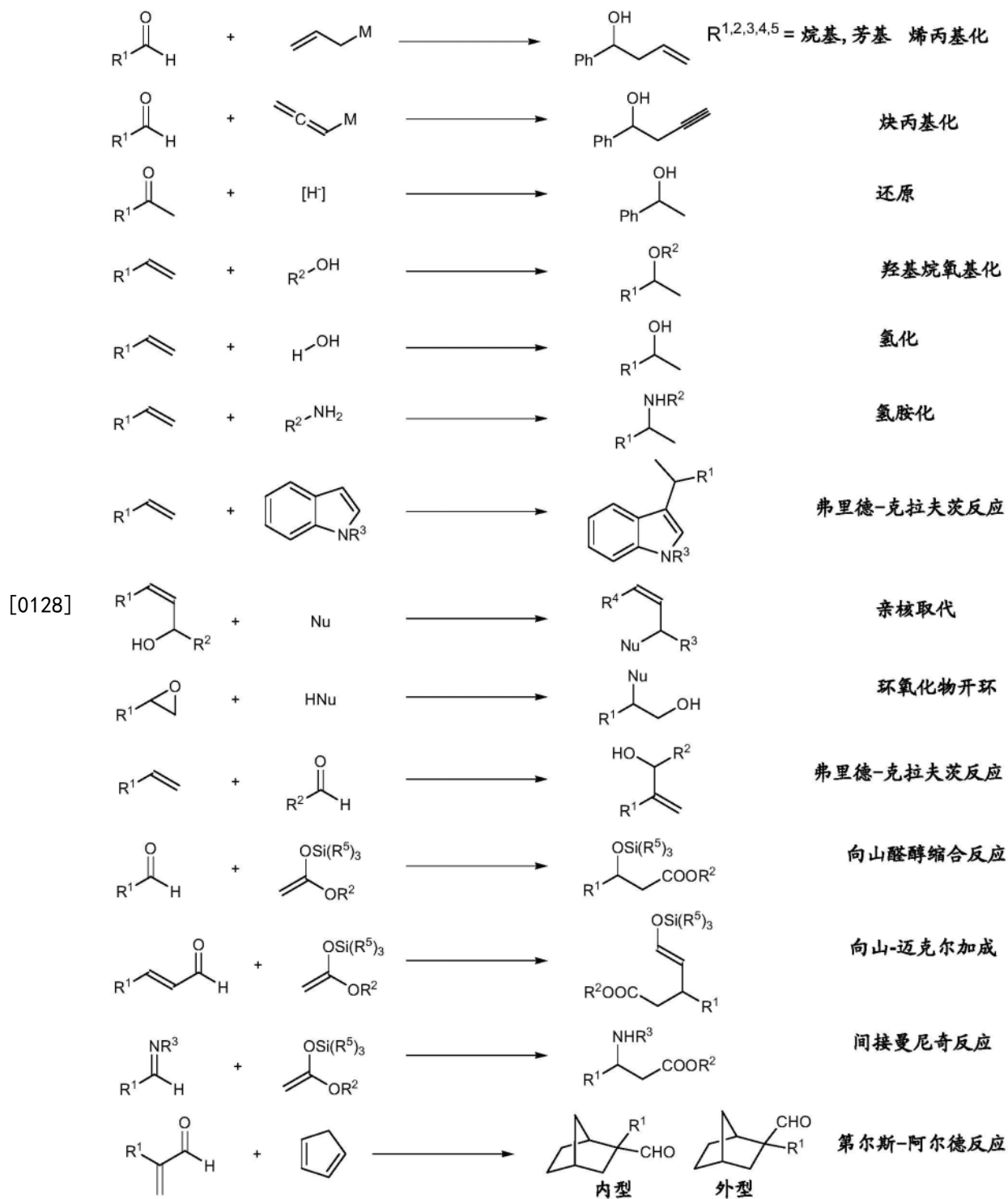


[0126]

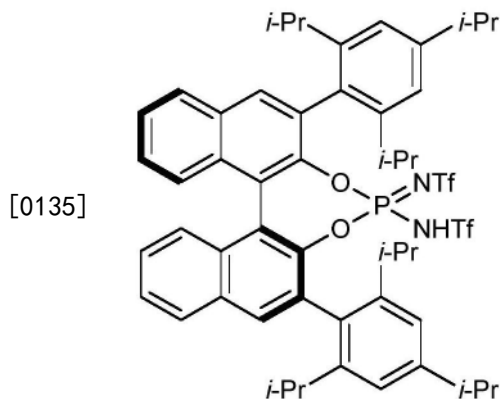


[0127]



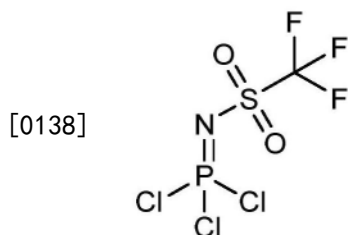


双((三氟甲基)磺酰基)亚氨代氨基磷酸酯((+)-4)



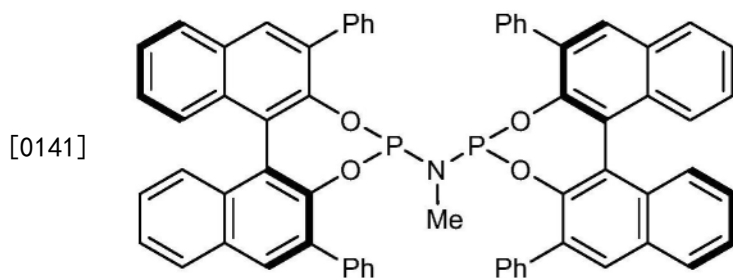
[0136] 在火焰干燥的烧瓶中在Ar气下将(S)-3,3'-双(2,4,6-三异丙基苯基)-[1,1'-联萘]-2,2'-二醇(0.10g,0.15mmol,1.0当量)溶于新鲜蒸馏的吡啶(1.5mL,0.10M)中,加入PCl₅(63mg,0.30mmol,2.0当量),并加热至85℃5h。将反应混合物冷却至室温,加入CF₃SO₂NH₂(0.27g,1.8mmol,12当量)和N,N-二甲基吡啶-4-胺(DMAP,10mg,0.08mmol,0.5当量),加热至85℃5天,冷却至室温,并减压浓缩。加入HCl(10mL,1.0M),用CH₂Cl₂(1×10mL,2×5mL)萃取,用盐水(10mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并减压浓缩。通过CC(硅胶,MeOH/CH₂Cl₂:1-1:49)纯化,在CH₂Cl₂(10mL)中用HCl(2×10mL,6.0M)酸化,随后用MePh(3×3mL)在减压下干燥,得到化合物(+)-4(0.10g,66%),为棕色固体。

[0137] 实施例2:(三氟甲基)磺酰基)亚氨代磷酸基三氯化物(P(NTf)Cl₃)



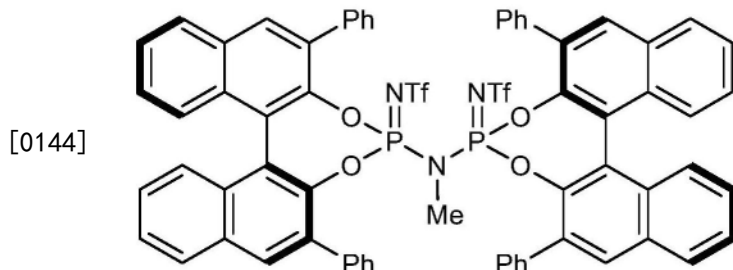
[0139] 在装备有磁力搅拌棒的火焰干燥的烧瓶(其连接至含有10wt%NaOH(aq)溶液和真空泵的冷却阱)中在Ar气下,将TfNH₂(3.0g,20mmol,1.0当量)和PCl₅(5.5g,26mmol,1.3当量)的混合物在氩气下加热至110℃,直至HCl释放停止。将液体混合物在300mbar下加热至110℃2h。通过¹H,¹⁹F和³¹P NMR监测反应以确保TfNH₂的完全消耗。通过分馏(0.07mbar,b.p.=60℃,油浴=90℃)纯化获得的微黄色澄清液体,得到P(NTf)Cl₃(3.5g,61%),为无色澄清油。

[0140] 实施例3:(S,S)-N-(2,6-二苯基二萘并[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]二氧杂磷杂萘-4-基)-N-甲基-2,6-二苯基二萘并[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]二氧杂磷杂萘-4-胺(7dd)



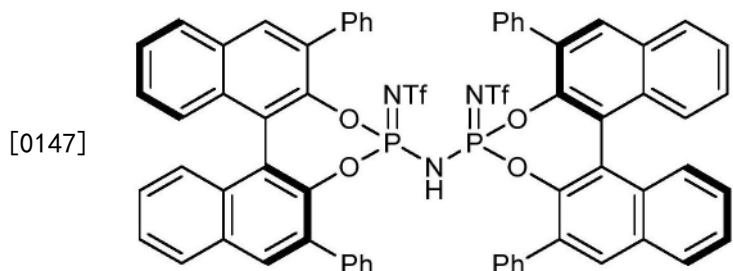
[0142] 在火焰干燥的烧瓶中在Ar气下将(S,S)-3,3'-二苯基-[1,1'-联萘]-2,2'-二醇(0.32g,0.72mmol,2.0当量)溶于MePh(2.4mL,0.30M),(PCl₂)₂NMe(84mg,0.36mmol,1.0当量),Et₃N(0.44g,4.3mmol,12.0当量),然后加入四唑(10mg,0.14mmol,0.4当量)的MeCN(0.32mL,0.50M)溶液,并在室温下搅拌24h。将反应混合物用MePh(2.4mL)稀释,过滤并减压浓缩,得到粗化合物7dd,为无色固体。

[0143] 实施例4:(S,S)-4,4'-(甲基氮烷二基)双(2,6-二苯基二萘并[2,1-d:1',2'-f][1,3,2])((三氟甲基)磺酰基)亚氨代氨基磷酸酯((+)-7d)



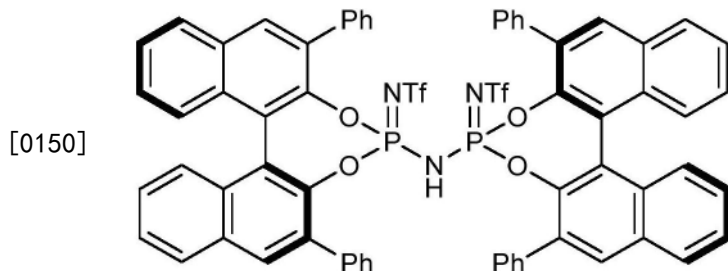
[0145] 向NaN₃(1.2g,18mmol,50当量)在H₂O(3.0mL,6.0M)中的冰冷溶液中加入Tf₂O(1.0g,3.6mmol,10当量)的CH₂Cl₂(3.0mL,1.2M)溶液,在0℃下搅拌2h。加入H₂O(0.5mL),将各层分离并将水层用CH₂Cl₂(2×1mL)萃取。将合并的有机层干燥(Na₂SO₄),过滤,并在0℃在Ar气下加入到(S,S)-N-(2,6-二苯基二萘并[2,1-d:1',2'-f][1,3,2])二氧杂磷杂萘-4-基)-N-甲基-2,6-二苯基二萘并[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]二氧杂磷杂萘-4-胺(7dd)(0.35g,0.36mmol,1.0当量)中。将反应混合物在0℃下搅拌2h,升温至室温(移除冷却浴),在室温下搅拌28h,并减压浓缩。通过CC纯化(硅胶,MTBE/己烷1:9-1:4),得到化合物(+)-7d(0.31g,68%),为无色固体。

[0146] 实施例5:(S,S)-3,3'-二苯基-[1,1'-联萘]-2,2'-二萘基-N'-P,P-二萘氧基-N-((三氟甲基)磺酰基)亚氨代磷酰基-N-((三氟甲基)磺酰基)亚氨代氨基磷酸酯((+)-5d)



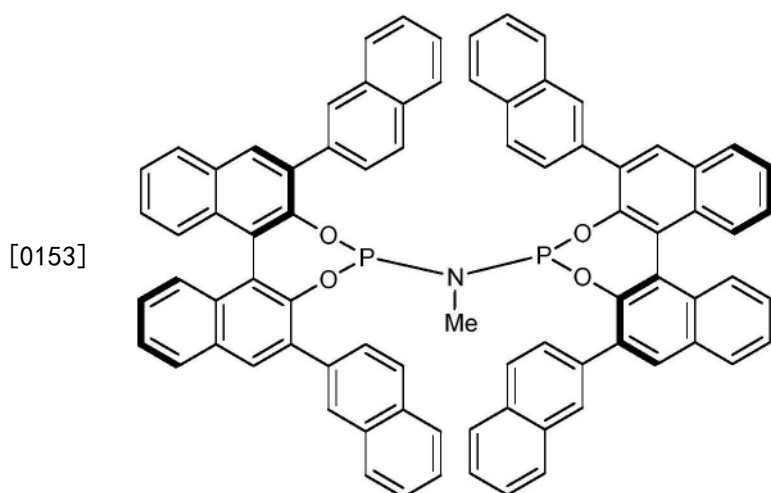
[0148] 将(S,S)-4,4'-(甲基氮烷二基)双(2,6-二苯基二萘并[2,1-d:1',2'-f][1,3,2])((三氟甲基)磺酰基)-亚氨代氨基磷酸酯(7d)(0.13g,0.10mmol,1.0当量)和n-Bu₄NI(TBAI,0.56g,1.5mmol,15当量)在THF(2.0mL,0.05M)中的混合物加热至45℃5h。将反应混合物冷却至室温,用MTBE(15mL)稀释,用盐水,NaHSO₃,HCl(6.0M),NaHCO₃(各10mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并减压浓缩。通过CC(硅胶,EtOAc/己烷3:7-2:3)纯化,在CH₂Cl₂(2mL)中用HCl(2mL,6.0M)酸化,在室温搅拌0.5h,用CH₂Cl₂(8mL)稀释,用HCl(2×10mL,6.0M)洗涤,然后用MePh(3×3mL)在减压下干燥,得到化合物(+)-5d(0.10g,82%),为无色固体。

[0149] 实施例6:(S,S)-3,3'-二苯基-[1,1'-联萘]-2,2'-二萘基-N'-P,P-二萘氧基-N-((三氟甲基)磺酰基)亚氨代磷酰基-N-三氟甲基磺酰基)-亚氨代氨基磷酸酯((+)-5d)



[0151] 在火焰干燥的烧瓶中在Ar气下将(S)-3,3'-二苯基-[1,1'-联萘]-2,2'-二醇(2.02g,4.6mmol,2.0当量)溶于MePh(15mL,0.30M),P(NTf)₃(1.37g,4.8mmol,2.1当量),然后加入Et₃N(2.8g,27.6mmol,12.0当量),并在室温下搅拌15min。加入在二噁烷(6.6mL,0.35M,滴定)中的NH₃(39mg,2.3mmol,1.0当量),在室温下搅拌10min,然后加热至100℃3天。将反应混合物冷却至室温,用EtOAc(20mL)稀释,用HCl(1.0M)和盐水(各20mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并减压浓缩。通过CC(硅胶,EtOAc/MePh 3:17)纯化,在CH₂Cl₂(2mL)中用HCl(2mL,6.0M)酸化,在室温下搅拌0.5h,用CH₂Cl₂(8mL)稀释,用HCl(2×10mL,6.0M)洗涤,然后用MePh(3×3mL)在减压下干燥,得到化合物(+)-5d(2.24g,78%),为无色固体。

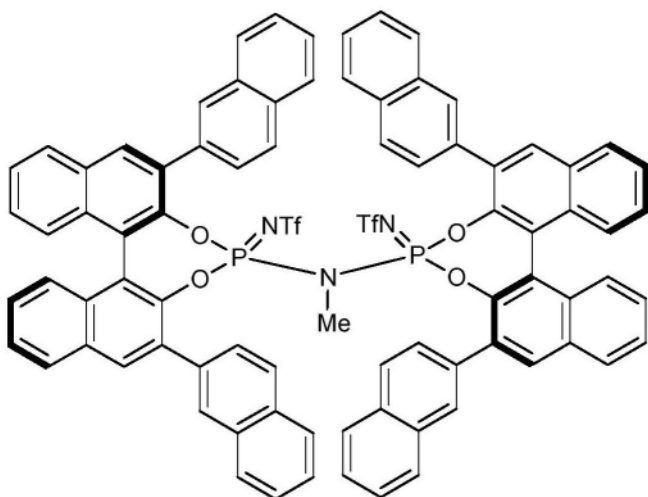
[0152] 实施例7:(R,R)-N-(2,6-二(萘-2-基)二萘并[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]二氧杂磷杂萘-4-基)-N-甲基-2,6-二(萘-2-基)二萘并[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]二氧杂磷杂萘-4-胺(7bb)



[0154] 在火焰干燥的烧瓶中在Ar气下将(R)-[2,2':4',1'':3'',2'''-四联萘]-2'',3'-二醇(0.10g,0.18mmol,2.0当量)溶于MePh(0.45mL,0.40M),(PCl₂)₂NMe(21mg,0.09mmol,1.0当量)中,然后加入Et₃N(45mg,0.45mmol,5.0当量),并在室温搅拌3天。将反应混合物用MePh(0.45mL)稀释,过滤并减压浓缩,得到粗化合物7bb,为无色固体。

[0155] 实施例8:(R,R)-4,4'-(甲基氮烷二基)双(2,6-二(萘-2-基)二萘并[2,1-d:1',2'-f][1,3,2])((三氟甲基)磺酰基)亚氨代氨基磷酸酯((-)-7b)

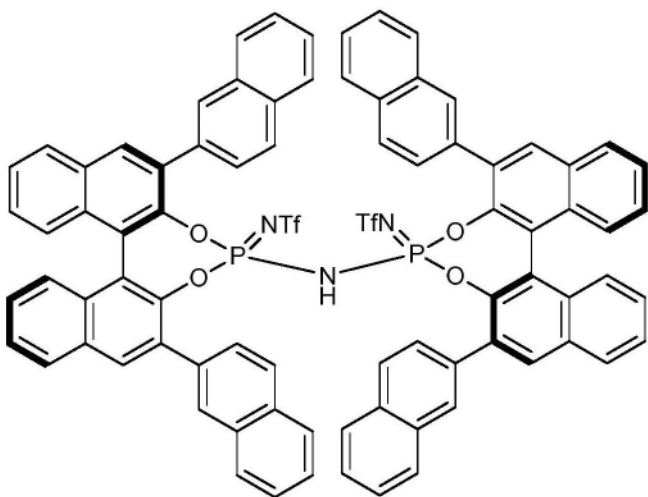
[0156]



[0157] 向冰冷的 NaN_3 (0.29g, 4.5mmol, 50当量) 在 H_2O (0.75mL, 6.0M) 中的溶液中加入 Tf_2O (0.25g, 0.90mmol, 10当量) 在 CH_2Cl_2 中的溶液 (0.75mL, 1.2M), 在 0°C 下搅拌2h。将各层分离并将水层用 CH_2Cl_2 ($2 \times 0.3\text{mL}$) 萃取。将合并的有机层干燥 (Na_2SO_4), 过滤并在 0°C 在 Ar 气下加入到 (R,R)-N-(2,6-二(萘-2-基)二萘并[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]二氧杂磷杂萘-4-基)-N-甲基-2,6-二(萘-2-基)二萘并[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]二氧杂磷杂萘-4-胺 (7bb) (0.10g, 0.09mmol, 1.0当量)。将反应混合物在 0°C 下搅拌3h, 升温至室温 (移除冷却浴), 在室温下搅拌5天, 并减压浓缩。通过CC (硅胶, MTBE/己烷3:7, 然后硅胶, MePh) 纯化, 得到化合物 (-)-7b (0.61g, 46%), 为无色固体。

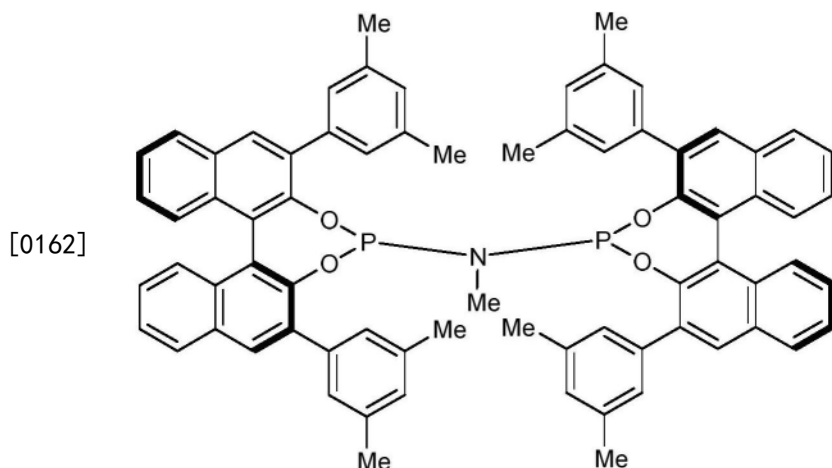
[0158] 实施例9: (R,R)-[2,2':4',1'':3'',2'''-四联萘]-2'',3''-二萘氧基-N-((三氟甲基)磺酰基)-亚氨代磷酰基-N-((三氟甲基)磺酰基)-亚氨代氨基磷酸酯 ((-)-5b)

[0159]



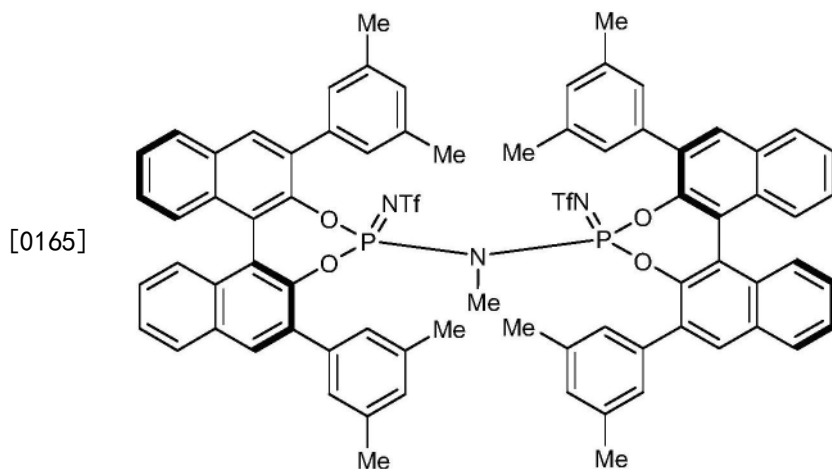
[0160] 将 (R,R)-4,4'-(甲基氮烷二基)双(2,6-二(萘-2-基)二萘并[2,1-d:1',2'-f][1,3,2])((三氟甲基)磺酰基)亚氨代氨基磷酸酯 ((-)-7b) (0.30g, 0.21mmol, 1.0当量) 和 $n\text{-Bu}_4\text{NI}$ (TBAI, 1.2g, 3.2mmol, 15当量) 在 THF (4.2mL, 0.05M) 中的混合物加热至 60°C 5.5h。将反应混合物冷却至室温, 用 MTBE (15mL) 稀释, 过滤, 用盐水, Na_2SO_3 , HCl (1.0M, 各10mL) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并减压浓缩。通过CC (硅胶, EtOAc/己烷1:3-3:7) 纯化, 在 CH_2Cl_2 (2mL) 中用 HCl (2mL, 6.0M) 酸化, 在室温下搅拌0.5h, 用 CH_2Cl_2 (8mL) 稀释, 用 HCl ($2 \times 10\text{mL}$, 6.0M) 洗涤, 然后用 MePh ($3 \times 3\text{mL}$) 在减压下干燥, 得到化合物 (-)-5b (0.18g, 59%), 为无色固体。

[0161] 实施例10: (S,S)-N-(2,6-双(3,5-二甲基苯基)二萘并[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]二氧杂磷杂萘-4-基)-2,6-双(3,5-二甲基苯基)-N-甲基二萘并[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]二氧杂磷杂萘-4-胺(7cc)



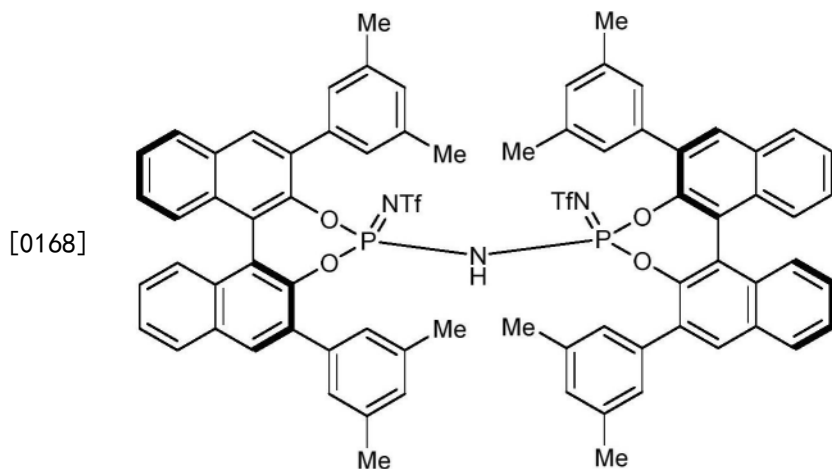
[0163] 在火焰干燥的烧瓶中在Ar气下将(S)-3,3'-双(3,5-二甲基苯基)-[1,1'-联萘]-2,2'-二醇(0.29g,0.60mmol,2.0当量)溶于MePh(1.5mL,0.40M), $(PCl_2)_2NMe$ (70mg,0.30mmol,1.0当量)中,然后加入 Et_3N (0.15g,1.5mmol,5.0当量),并在室温下搅拌25h。将反应混合物用MePh(1.5mL)稀释,过滤并减压浓缩,得到粗化合物7cc,为无色固体。

[0164] 实施例11: (S,S)-4,4'-(甲基氮烷二基)双(2,6-3,5-二甲基苯基)二萘并[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]((三氟甲基)磺酰基)亚氨代氨基磷酸酯((+)-7c)



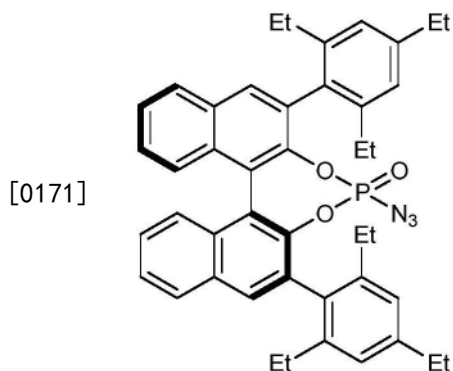
[0166] 向 NaN_3 (0.98g,15mmol,50当量)在 H_2O (2.5mL,6.0M)中的冰冷溶液中加入 Tf_2O (0.85g,3.0mmol,10当量)在 CH_2Cl_2 (2.5mL,1.2M)中的溶液,在 $0^\circ C$ 下搅拌2h。将各层分离并将水层用 CH_2Cl_2 ($2 \times 0.6mL$)萃取。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4),过滤,并在 $0^\circ C$ 在Ar气下加入到(S,S)-N-(2,6-双(3,5-二甲基苯基)二萘并[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]二氧杂磷杂萘-4-基)-2,6-双(3,5-二甲基苯基)-N-甲基二萘并[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]二氧杂磷杂萘-4-胺(7cc)(0.32g,0.30mmol,1.0当量)中。将反应混合物在 $0^\circ C$ 下搅拌2h,升温至室温(移除冷却浴),在室温下搅拌13h,并减压浓缩。通过CC(硅胶,MePh/己烷7:3)和重结晶(CH_2Cl_2 /戊烷)纯化,得到化合物(+)-7c(0.19g,45%),为无色固体。

[0167] 实施例12: (S,S)-3,3'-(2,6-双(3,5-二甲基苯基)-[1,1'-联萘]-2,2'-二萘基-N'-P,P-二萘氧基-N((三氟甲基)磺酰基)亚氨代磷酰基-N((三氟甲基)磺酰基)亚氨代氨基磷酸酯((+)-5c)



[0169] 将(S,S)-4,4'-(甲基氮烷二基)双(2,6-3,5-二甲基苯基)二萘并[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]((三氟甲基)磺酰基)亚氨代氨基磷酸酯((+)-7c) (0.10g, 0.07mmol, 1.0当量)和n-Bu₄NI (TBAI, 0.39g, 1.1mmol, 15当量)在THF (1.4mL, 0.05M)中的混合物加热至45°C 2.5h。将反应混合物冷却至室温,用MTBE (10mL)稀释,过滤,用盐水,Na₂SO₃,HCl (1.0M, 各10mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并减压浓缩。通过CC (硅胶, EtOAc/己烷1:4)纯化,在CH₂Cl₂ (2mL)中用HCl (2mL, 6.0M)酸化,在室温下搅拌0.5h,用CH₂Cl₂ (8mL)稀释,用HCl (2×10mL, 6.0M)洗涤,然后用MePh (3×3mL)在减压下干燥,得到化合物(+)-5c (54mg, 57%),为无色固体。

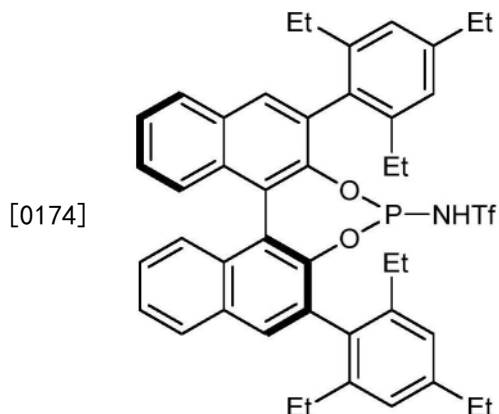
[0170] 实施例13: (S)-4-叠氮基-2,6-双(2,4,6-三乙基苯基)二萘并[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]二氧杂磷杂~~草~~4-氧化物



[0172] 在火焰干燥的烧瓶中在Ar气下将(S)-3,3'-双(2,4,6-三乙基苯基)-[1,1'-联萘]-2,2'-二醇 (0.61g, 1.0mmol, 1.0当量)溶于新蒸馏的吡啶 (2.0mL, 0.5M)中,加入POCl₃ (0.38g, 2.5mmol, 2.5当量),并加热至85°C 14h。将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。将残余物悬浮于CH₂Cl₂ (10mL)中,过滤(硅胶),用HCl (10mL, 1.0M)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并减压浓缩。将粗混合物溶于CH₂Cl₂ (3mL)中,过滤(硅胶),并减压浓缩。在Ar气下将无色固体溶于干燥丙酮和THF (各0.7mL, 0.70M)中,加入NaN₃ (22mg, 0.34mmol, 2.0当量),然后加入TBAF (13mg, 0.05mmol, 0.05当量),并在室温下搅拌2天。将反应混合物用CH₂Cl₂ (5mL)稀释,过滤(硅胶),并减压浓缩。通过CC (硅胶, EtOAc/己烷1:19)纯化,得到化合物 (0.55g, 80%),为无

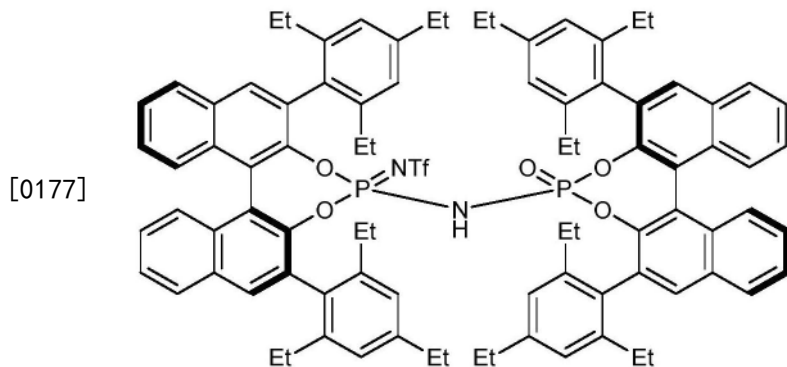
色固体。

[0173] 实施例14: (S) -N-2,6-双(2,4,6-三乙基苯基)二萘并[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]二氧杂磷杂萘-4-基)-1,1,1-三氟甲磺酰胺



[0175] 在火焰干燥的烧瓶中在Ar气下将 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$ (9mg, 0.06mmol, 1.2当量) 在THF (0.15mL, 0.40M) 中的混合物冷却至 0°C , 滴加n-BuLi (4mg, 0.06mmol, 1.2当量) 在己烷 (24 μL , 2.5M) 中的溶液, 并在 0°C 下搅拌3h。在第二个火焰干燥的烧瓶中在Ar气下向(S) -3,3'-双(2,4,6-三乙基苯基) -[1,1'-联萘] -2,2'-二醇 (30mg, 0.05mmol, 1.0当量) 在MePh (0.25mL, 0.20M) 中的溶液中添加 PCl_3 (7mg, 0.06mmol, 1.1当量), 然后加入 Et_3N (17mg, 0.17mmol, 3.4当量), 并在室温下搅拌3h。过滤MePh混合物, 然后加入到冰冷的THF混合物中, 升温至室温 (除去冷却浴), 并在室温下搅拌4h。将反应混合物过滤并减压浓缩, 得到粗化合物 (14mg, 36%), 为无色固体。

[0176] 实施例15: (S,S) -3,3'-双(2,4,6-三乙基苯基) -[1,1'-联萘] -2,2'-二萘基-1,1,1-三氟甲磺酰胺-酰氨基-亚正磷基 (phosphoranylidene) -氨基磷酸酯 (phosphoamidate)



[0178] 在火焰干燥的烧瓶中在Ar下向(S) -N-2,6-双(2,4,6-三乙基苯基) -二萘并[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]二氧杂磷杂萘-4-基)-1,1,1-三氟甲磺酰胺 (0.71g, 0.90mmol, 1.4当量, 如分析数据所述未分离) 在MePh/THF (13mL, 0.05M) 中的粗混合物中加入(S) -4-叠氨基-2,6-双(2,4,6-三乙基苯基) -二萘并[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]二氧杂磷杂萘-4-氧化物 (0.45g, 0.64mmol, 1.0当量)。将反应混合物在 50°C 下搅拌3天, 然后加热至 100°C 23h, 冷却至室温, 用MTBE (10mL) 稀释, 过滤, 用HCl (1.0M), 盐水 (各10mL) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并减压浓缩。通过CC (硅胶, EtOAc/己烷1:9至3:17) 纯化, 用HCl (2mL, 6.0M) 在 CH_2Cl_2 (2mL) 中酸化, 在室温下搅拌0.5h, 用 CH_2Cl_2 (8mL) 稀释, 用HCl (2 \times 10mL, 6.0M) 洗涤, 然后在减压下用

MePh (3 × 3mL) 干燥, 得到化合物 (0.71g, 76%), 为无色固体。

[0179] 催化测试

[0180] 如方案3所述, 一些催化反应通常解释如下。

[0181] 醛和缩醛与烯丙基三甲基硅烷的一般催化不对称烯丙基化:

[0182] 在Schlenk管中在Ar气氛下将在各种溶剂(各种体积)中的催化剂(1-5mol%)和醛(0.03mmol, 1.0当量)冷却至各自的温度。20min后, 将烯丙基三甲基硅烷(18mg, 0.16mmol, 5.2当量)滴加到搅拌的溶液中, 并将密封的Schlenk管放入预冷却的低温恒温器(-57°C)中或放入装有干冰和一些丙酮(-78°C)的杜瓦瓶(Dewar)中。在通过TLC或GC分析监测所有醛/缩醛的消耗后, 将HCl水溶液(0.2mL, 1.0M)加入搅拌的反应混合物, 然后将其加热至室温并剧烈搅拌2h(仅对于醛)。将混合物用Et₂O(0.2mL)稀释并用饱和NaHCO₃水溶液(0.5mL)碱化。将各层分离并将水层用Et₂O(3 × 0.5mL)萃取。将合并的有机层干燥(Na₂SO₄), 过滤并减压浓缩(>100mbar)。通过CC(硅胶)纯化, 得到相应的高烯丙醇或醚。

[0183] 一般催化不对称第尔斯-阿尔德反应和向山加成:

[0184] 在Schlenk管中在Ar气氛下将在各种溶剂(各种体积)中的催化剂(1mol%)和酯(0.02mmol, 1.0当量)冷却至各自的温度。向搅拌的溶液中加入SKA(0.02mmol, 0.05或1.0当量)(然后加入相应的二烯(0.2mmol, 10.0当量))。在通过TLC或GC分析监测所有酯的消耗后, 向搅拌的反应混合物中加入HCl水溶液(0.1mL, 1.0M), 然后将其加热至室温并剧烈搅拌2h。将混合物用Et₂O(0.2mL)稀释并将各层分离。将水层用Et₂O(3 × 0.5mL)萃取。将合并的有机层干燥(Na₂SO₄), 过滤并减压浓缩。通过CC(硅胶)纯化, 得到相应的二环酯或二酯。

[0185] 氧杂-皮克特-斯彭格勒(Pictet-Spengler)反应的一般催化不对称方法:

[0186] 向烧瓶(2mL, 搅拌棒)中加入相应的芳族醇(0.02mmol), 催化剂(5mol%)和活化的分子筛(5Å, 10mg)。将小瓶用氩气冲洗并密封。加入干燥溶剂(0.1mL)并调节至各个温度, 然后加入醛(0.05mmol)。在通过TLC或GC分析监测到所有醛/缩醛消耗之后, 将反应混合物用Et₃N碱化, 过滤并减压浓缩。通过CC(硅胶)纯化得到相应的醚。

[0187] 普林斯-环化反应的一般催化不对称方法:

[0188] 除非另有说明, 否则将醛(0.12mmol)和3-甲基-3-丁烯-1-醇(0.10mmol)加入到催化剂(0.005mmol, 5mol%)和50mg 5Å分子筛在无水溶剂中的混合物(0.1M)中。将小瓶用氩气冲洗并密封。消耗所有的醛/缩醛后, 将反应混合物用Et₃N碱化, 过滤并减压浓缩。通过CC(硅胶)纯化得到相应的醚。