



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108947867 A

(43)申请公布日 2018.12.07

(21)申请号 201810723613.6

C07C 331/06(2006.01)

(22)申请日 2014.12.10

C07C 255/64(2006.01)

(30)优先权数据

C07C 251/54(2006.01)

61/915,415 2013.12.12 US

C07C 203/00(2006.01)

61/949,619 2014.03.07 US

(62)分案原申请数据

201480067673.7 2014.12.10

(71)申请人 卡利拉制药公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 凯文·杜安·邦克

(74)专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理

有限责任公司 11204

代理人 王达佐 何可

(51)Int.Cl.

C07C 247/14(2006.01)

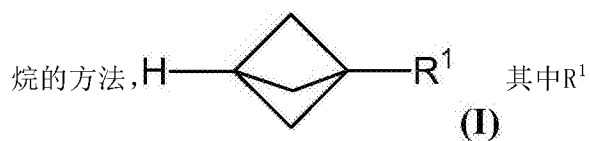
权利要求书2页 说明书23页

(54)发明名称

双环烷基化合物及合成

(57)摘要

本申请涉及双环烷基化合物及合成。本文公开了通式(I)的化合物,以及使用第VII族或者第IX族过渡金属化合物合成取代的双环[1.1.1]戊



如说明书中所定义。

12. 如权利要求1-3中任一项所述的方法, 其中式(I) 具有结构 $\text{H}-\text{C}_{10}\text{H}_{16}-\text{NO}$ 。

13. 如权利要求1-3中任一项所述的方法, 其中所述过渡金属为 $\text{Mn}(\text{dmp})_3$ 且其中所述硅烷为 PhSiH_3 。

双环烷基化合物及合成

[0001] 本申请为申请日为2014年12月10日、发明名称为“双环烷基化合物及合成”的第201480067673.7号中国发明专利申请的分案申请。

[0002] 通过引用任何优先权申请而并入

[0003] 根据37CFR 1.57以及4.18的规定和20.6的规定,将标识了国外优先权申明或者本国优先权申明的任何申请和所有申请(例如,如本申请所提交的申请数据表或者请求中的)通过引用并入本文。

[0004] 领域

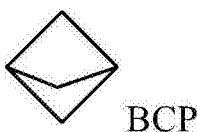
[0005] 本公开内容涉及合成有机化学,并且具体地涉及[1.1.1]-双环戊烷基化合物(螺桨烷衍生物)及其合成。

[0006] 描述

[0007] 在合成有机化学中,对于用作试剂的新型种类的小有机分子存在重大需求。尽管据估计存在 10^{60} 种可能的含碳小分子,但是仅有其中极少部分可使用熟知的反应和易于获得的原料(或者“结构单元”)来有效且高效地合成。新型结构单元或合成已知但昂贵的结构单元的更有效方法可拓展可用于探索的化学空间,例如在诸如药物、农业化学、聚合物、先进材料的领域以及所尝试的许多其它领域。

[0008] 在合成有机化学中非常不具代表性的一个结构基元为双环[1.1.1]戊烷(BCP),其具有以下结构:

[0009]



[0010] 这主要是由于BCP及其衍生物使用已知的合成方案存在困难、高成本和低收率。尽管BCP在药物、聚合物、液晶显示器、高能量密度材料、纳米颗粒或者分子棒、大环化合物、有机金属复合物以及物理有机化学中作为结构基元已经成为一些实验的对象,但是具有BCP结构的化合物在这些领域尚未实现商业化。简而言之,BCP的商业应用由于试剂的可用性和成本而受到了限制。

[0011] 概述

[0012] 本文公开的一些实施方案涉及制备取代的双环[1.1.1]戊烷化合物的方法,所述方法可包括将[1.1.1]螺桨烷;第VII族过渡金属化合物或者第IX族过渡金属化合物;氢化物源;以及能够提供全部取代基或者部分取代基的试剂结合,以便双环[1.1.1]戊烷被取代基取代。

[0013] 本文所述的一些实施方案涉及使用本文所述的方法以获得式(I)的化合物。

[0014] 本文所述的一些实施方案涉及式(I)的化合物。

[0015] 详述

[0016] 双环[1.1.1]戊烷是非常稳定的,尽管其可发生高度环应变。Wiberg在1964年报道了经分离的双环[1.1.1]戊烷的第一个实例(Wiberg等人, *Tetrahedron Lett.* 1964, 531-4)。然而,双环[1.1.1]戊烷领域的发展是缓慢的,这是由于困难且低收率的化学过程。经过

大约20年后,Wiberg (Wiberg等人,J.Am.Chem.Soc.1982,104,5239-40)发现了BCP的更高产率的路线,并且由Sziemes (Semmler等人,J.Am.Chem.Soc.1985,107,6410-11)采用高度环应变的[1.1.1]螺桨烷作为原料进行了进一步发展。

[0017] 双环[1.1.1]戊烷具有独特的性质,包括形状(空间的)和极性(电子的),其中高环应变对桥头碳上的取代基产生吸电子效应。例如,1-双环[1.1.1]戊胺与叔丁胺相比明显碱性较弱(1-双环[1.1.1]戊胺的共轭酸的pKa值为8.6,与之相对比的tBuNH₂的共轭酸的pKa值为11.0)。同样地,1-羧基双环[1.1.1]戊烷比新戊酸具有更高的酸性(1-羧基双环[1.1.1]戊烷的pKa值为4.09,与之相对比的新戊酸的pKa值为5.05)。这些以及其它特性表明BCP作为有机化学结构单元可具有显著的应用。然而,尽管在一些BCP的合成上取得了进展(参见,例如,Bunker等人,Org.Lett.2011,13,4746-4748),但是对其它BCP结构单元以及对已知的BCP基化合物的更有成本效益的合成存在需求。

[0018] 缩写

[0019] 如本文所使用,以下术语定义如下:

[0020] 术语 定义

[0021] THF 四氢呋喃

[0022] NMP N-甲基-2-吡咯烷酮

[0023] DMF 二甲基甲酰胺

[0024] Mn(dpm)₃ 三(2,2,6,6-四甲基-3,5-庚烯酸)锰(III)

[0025] DMSO 二甲基亚砷

[0026] MTBE 甲基(叔丁基)醚

[0027] 定义

[0028] 当基团被描述为“任选取代的”时,该基团可以是未取代的或者被一个或多个所示取代基取代的。同样地,当基团被描述为“未取代的或者取代的”时,如果被取代,则取代基可选自所示取代基中的一个或多个。如果未指明取代基,则意指所示“任选取代的”或者“取代的”基团可由一个或多个单独且独立地选自以下的基团取代:烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)、杂环基(烷基)、羟基、烷氧基、酰基、氰基、卤素、硫代羰基、O-氨基甲酰基、N-氨基甲酰基、O-硫代氨基甲酰基、N-硫代氨基甲酰基、C-酰氨基、N-酰氨基、S-亚磺酰氨基、N-亚磺酰氨基、C-羧基、O-羧基、异氰酸基、氰硫基、异硫氰基、硝基、烃硫基、亚磺酰基、磺酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基、单取代的氨基和双取代的氨基。

[0029] 如本文所使用,其中“a”和“b”是整数的“C_a至C_b”指的是基团中碳原子的数目。所示基团可包含“a”至“b”(包括端值)个碳原子。因此,例如“C₁至C₄烷基”基团指的是具有1至4个碳原子的所有烷基基团,即CH₃-、CH₃CH₂-、CH₃CH₂CH₂-、(CH₃)₂CH-、CH₃CH₂CH₂CH₂-、CH₃CH₂CH(CH₃)-和(CH₃)₃C-。如果未指定“a”和“b”,则假设为这些定义中所述的最宽范围。

[0030] 如本文所使用,术语“烷基”指的是完全饱和的脂肪族烃基。烷基部分可以是支链或直链。支链烷基的实例包括但不限于异丙基、仲丁基、叔丁基等。直链烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基等。烷基可具有1至30个碳原子(当其在本文中出现时,数值范围(例如“1至30”)指的是所给范围中的各个整数;例如,“1至30个碳原子”意指烷基可由1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子等构成,多至且包括30个碳原

子,然而本定义还涵盖未指定数值范围的术语“烷基”的出现)。烷基还可以是具有1至12个碳原子的中等大小的烷基。烷基还可以是具有1至6个碳原子的低级烷基。烷基可以是取代的或未取代的。

[0031] 本文所使用的术语“烯基”指的是具有包含碳双键的两个至二十个碳原子的单价直链基团或者支链基团,其包括但不限于1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基等。烯基可以是未取代的或者取代的。

[0032] 本文所使用的术语“炔基”指的是具有包含碳三键的两个至二十个碳原子的单价直链基团或者支链基团,其包括但不限于1-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基等。炔基可以是未取代的或者取代的。

[0033] 如本文所使用,“环烷基”指的是完全饱和的(无双键或者三键)单环状烃环体系或者多环状烃环体系。当由两个或更多个环组成时,所述环可以以稠合、桥接或者螺接的方式连接在一起。环烷基可包含环中的3至10个原子或者包含环中的3至8个原子。环烷基可以是未取代的或者取代的。通常环烷基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。

[0034] 如本文所使用,“环烯基”指的是在至少一个环中包含一个或多个双键的单环状烃环体系或者多环状烃环体系;然而,如果存在多于一个的双键,双键不能形成在所有环上完全离域的 π 电子体系(否则基团将为如本文所定义的“芳基”)。环烯基可在环中包含3至10个原子或者在环中包含3至8个原子。当由两个或更多个环组成时,所述环可以以稠合、桥接或者螺接的方式连接在一起。环烯基可以是未取代的或者取代的。

[0035] 如本文所使用,“环炔基”指的是在至少一个环中包含一个或多个三键的单环状烃环体系或者多环状烃环体系。如果存在多于一个的三键,三键不能形成在所有环上完全离域的 π 电子体系。环炔基可包含环中的3至10个原子或者包含环中的3至8个原子。当由两个或更多个环组成时,所述环可以以稠合、桥接或者螺接的方式连接在一起。环炔基可以是未取代的或者取代的。

[0036] 如本文所使用,“烷氧基”指的是式-OR,其中R为烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基(烷基)、(杂芳基)烷基或者(杂环基)烷基。烷氧基的非限制性列举为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、1-甲基乙氧基(异丙氧基)、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、苯氧基和苄氧基。烷氧基可以是取代的或未取代的。

[0037] 如本文所使用,“芳基”指的是具有在所有环上完全离域的 π 电子体系的碳环形(全部碳)单环状芳族环体系或者多环状芳族环体系(包括两个碳环形环共用化学键的稠合环体系)。芳基中的碳原子数目可以变化。例如,芳基可以是C₆-C₁₄芳基、C₆-C₁₀芳基或者C₆芳基。芳基的实例包括但不限于苯、萘和蒽。芳基可以是取代的或未取代的。

[0038] 如本文所使用,“杂芳基”指的是包含一个或多个杂原子(例如,1个、2个或者3个杂原子)的单环状芳族环体系或者多环状芳族环体系,所述杂原子即除碳以外的元素,其包括但不限于氮、氧和硫。在杂芳基的环中的原子数目可以变化。例如,杂芳基可包含环中的4至14个原子、包含环中的5至10个原子或者包含环中的5至6个原子。此外,术语“杂芳基”包括两个环(例如至少一个芳环和至少一个杂芳环,或者至少两个杂芳环)共用至少一个化学键的稠合环体系。杂芳环的实例包括但不限于呋喃、咪唑、噻吩、苯并噻吩、酞嗪、吡咯、噁唑、苯并噁唑、1,2,3-噁二唑、1,2,4-噁二唑、噻唑、1,2,3-噻二唑、1,2,4-噻二唑、苯并噻唑、咪

唑、苯并咪唑、吡啶、吡唑、吡啶、苯并吡啶、异噻唑、苯并异噻唑、异噻唑、三唑、苯并三唑、噻二唑、四唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、嘌呤、蝶啶、喹啉、异喹啉、喹唑啉、喹喔啉、噌啉和三嗪。杂芳基可以是取代的或未取代的。

[0039] 如本文所使用,“杂环基”或者“杂脂环基”指的是三元、四元、五元、六元、七元、八元、九元、十元、多至18元的单环、双环和三环体系,其中碳原子与1至5个杂原子一起构成所述环体系。然而,杂环可任选地包含以不在所有环上发生完全离域的 π 电子体系的方式设置的一个或多个不饱和键。杂原子是除碳以外的元素,其包括但不限于氧、硫和氮。杂环可进一步包含一个或多个羰基或者硫代羰基官能团,以便使所述定义包括氧代体系和硫代体系,例如内酰胺、内脂、环酰亚胺、环硫代酰亚胺和环氨基甲酸酯。当由两个或更多个环组成时,环可以以稠合或者螺接方式连接在一起。此外,杂脂环基中的任何氮可被季铵化。杂环基或者杂脂环基可以是未取代的或者取代的。此类“杂环基”或者“杂脂环基”基团的实例包括但不限于1,3-二氧杂芑、1,3-二氧六环、1,4-二氧六环、1,2-二噁茂烷、1,3-二噁茂烷、1,4-二噁茂烷、1,3-氧硫杂环己烷、1,4-氧硫杂环己二烯、1,3-氧硫杂环戊烷(1,3-oxathiolane)、1,3-二硫杂环戊二烯、1,3-二硫戊环、1,4-氧硫杂环己烷、四氢-1,4-噻嗪、2H-1,2-噻嗪、马来酰亚胺、琥珀酰亚胺、巴比妥酸、硫代巴比妥酸、二氧化哌嗪、乙内酰脲、二氢尿嘧啶、三氧杂环己烷、六氢-1,3,5-三嗪、咪唑啉、咪唑烷、异噻唑啉、异噻唑烷、噻唑啉、噻唑烷、噻唑烷酮、噻唑啉、噻唑烷、吗啉、环氧乙烷、哌啶N-氧化物、哌啶、哌嗪、吡咯烷、吡咯烷酮(pyrrolidone)、吡咯烷二酮(pyrrolidione)、4-哌啶酮、吡唑啉、吡唑烷、2-氧代吡咯烷、四氢吡喃、4H-吡喃、四氢噻喃、硫吗啉、硫吗啉亚砷、硫吗啉砷以及它们的苯并稠合的类似物(例如,苯并咪唑啉酮、四氢喹啉、3,4-亚甲基二氧基苯基)。

[0040] 如本文所使用,“芳烷基”和“芳基(烷基)”指的是通过低级亚烷基连接的芳基(作为取代基)。芳烷基的低级亚烷基和芳基可以是取代的或未取代的。实例包括但不限于苄基、2-苯基(烷基)、3-苯基(烷基)和萘基(烷基)。

[0041] 如本文所使用,“杂芳烷基”和“杂芳基(烷基)”指的是通过低级亚烷基连接的杂芳基(作为取代基)。杂芳烷基的低级亚烷基和杂芳基可以是取代的或未取代的。实例包括但不限于2-噻吩基(烷基)、3-噻吩基(烷基)、呋喃基(烷基)、噻吩基(烷基)、吡咯基(烷基)、吡啶基(烷基)、异噻唑基(烷基)、咪唑基(烷基)以及它们的苯并稠合的类似物。

[0042] “杂脂环基(烷基)”和“杂环基(烷基)”指的是通过低级亚烷基连接的杂环基或杂脂环基(作为取代基)。(杂脂环基)烷基的低级亚烷基和杂环基可以是取代的或未取代的。实例包括但不限于四氢-2H-吡喃-4-基(甲基)、哌啶-4-基(乙基)、哌啶-4-基(丙基)、四氢-2H-噻喃-4-基(甲基)和1,3-噻嗪烷-4-基(甲基)。

[0043] “低级亚烷基”为直链的 $-\text{CH}_2-$ 链接的基团,其形成经由分子片段的末端碳原子连接分子片段的键。实例包括但不限于亚甲基($-\text{CH}_2-$)、亚乙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、亚丙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)和亚丁基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)。低级亚烷基可通过替换低级亚烷基的一个或多个

氢和/或通过用环烷基(例如, )取代同一碳上的两个氢来进行取代。

[0044] 本文所使用的术语“羰基”指的是 $\text{C}=\text{O}$ (即与氧键合的碳双键)。

[0045] 如本文所使用,“酰基”指的是通过羰基连接的氢、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)和杂环基(烷基)(作为取代基)。实例包括甲酰基、乙酰

基、丙酰基、苯甲酰基和丙烯酰基。酰基可以是取代的或未取代的。

[0046] 本文所使用的术语“氨基”指的是 -NH_2 。

[0047] “单取代的氨基”基团指的是“ -NHR ”基团，其中R可以是烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或者杂环基(烷基)，如本文所定义。单取代的氨基可以是取代的或未取代的。单取代的氨基的实例包括但不限于 -NH (甲基)、 -NH (苯基)等。

[0048] “双取代的氨基”基团指的是“ $\text{-NR}_A\text{R}_B$ ”基团，其中 R_A 和 R_B 可独立地为烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或者杂环基(烷基)，如本文所定义。双取代的氨基可以是取代的或未取代的。双取代的氨基的实例包括但不限于 -N (甲基) $_2$ 、 -N (苯基)(甲基)、 -N (乙基)(甲基)等。

[0049] 如本文所使用的术语“卤原子”或者“卤素”意指元素周期表中第7列的辐射稳定的原子中的任何一个，例如氟、氯、溴和碘。

[0050] 如本文所使用，“卤代烷基”指的是一个或多个氢原子被卤素所替代的烷基(例如，单卤代烷基、双卤代烷基和三卤代烷基)。此类基团包括但不限于氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基和1-氯-2-氟甲基、2-氟异丁基。卤代烷基可以是取代的或未取代的。

[0051] 如本文所使用，“羟烷基”指的是一个或多个氢原子被羟基所替代的烷基。示例性羟烷基包括但不限于2-羟乙基、3-羟丙基、2-羟丙基和2,2-二羟乙基。羟烷基可以是取代的或未取代的。

[0052] 如本文所使用，“烷氧基烷基”指的是通过低级亚烷基连接的烷氧基(作为取代基)。实例包括烷基 $\text{-O-(CH}_2)_n\text{-}$ ，其中n为1至6的整数。

[0053] 如本文所使用，“酰基烷基”指的是通过低级亚烷基连接的酰基(作为取代基)。实例包括芳基 $\text{-C(=O)-(CH}_2)_n\text{-}$ 和杂芳基 $\text{-C(=O)-(CH}_2)_n\text{-}$ ，其中n为1至6的整数。酰基烷基可以是取代的或未取代的。

[0054] 如本文所使用，“氨基烷基”指的是通过低级亚烷基连接的任选取代的氨基(作为取代基)。实例包括 $\text{H}_2\text{N-(CH}_2)_n\text{-}$ 、 $\text{(CH}_3)_2\text{N-(CH}_2)_n\text{-}$ 和 $\text{(CH}_3)_2\text{(苯基)N-(CH}_2)_n\text{-}$ ，其中n为1至6的整数。

[0055] 如本文所使用，“卤代烷氧基”指的是一个或多个氢原子被卤素所替代的 -O- 烷基(例如，单卤代烷氧基、双卤代烷氧基和三卤代烷氧基)。此类基团包括但不限于氯甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、1-氯-2-氟甲氧基和2-氟异丁氧基。卤代烷氧基可以是取代的或未取代的。

[0056] “磺酰基”指的是“ SO_2R ”基团，其中R可以为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基(烷基)、(杂芳基)烷基或者(杂环基)烷基。烴硫基可以是取代的或未取代的。

[0057] 在未指定取代基的数目的情况下(例如卤代烷基)，可存在一个或多个取代基。例如“卤代烷基”可包括一个或多个相同的或者不同的卤素。如另一实例，“ $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基苯基”可包括含有一个、两个或三个原子的一个或多个相同或者不同的烷氧基。

[0058] 如本文所使用，自由基表示具有单个未成对电子的物质，以便包含自由基的物质可与另一物质共价连接。因此，在本文中，自由基不一定是游离基。相反，自由基表示大分子的特定部分。术语“自由基”可与术语“基团”互换地使用。

[0059] 应当理解,在具有一个或多个手性中心的本文所述的任何化合物中,如果未明确指出绝对立体化学,则各个中心可独立地为R构型或S构型或者它们的混合物。因此,本文提供的化合物可以是对映体纯的、对映体富集的外消旋混合物,或者非对映体纯的、非对映体富集的立体异构混合物。此外,应当理解,在具有一个或多个双键的本文所述的任何化合物中,其产生可定义为E或者Z的几何异构体,各个双键可独立地为E或者Z或者它们的混合物。

[0060] 应当理解,在本公开的化合物具有未饱和(unfilled)的化合价的情况下,则用氢或其同位素(例如,氢-1(氕)和氢-2(氘))饱和化合价。

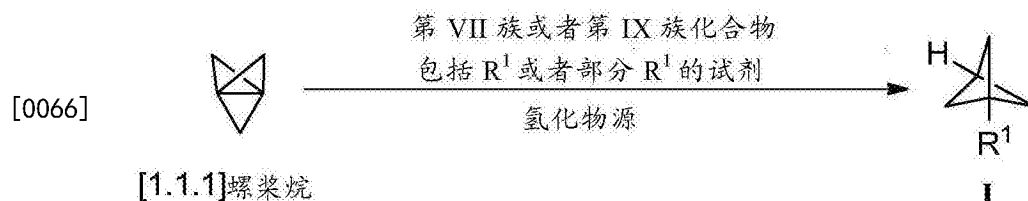
[0061] 在提供数值范围的情况下,应当理解,上限和下限以及在所述范围的上限与下限之间的各个中间值涵盖在实施方案内。

[0062] 方法

[0063] 本文所公开的一些实施方案涉及制备取代的双环[1.1.1]戊烷化合物的方法,所述方法可包括将[1.1.1]螺桨烷;第VII族过渡金属化合物或者第IX族过渡金属化合物;氢化物源;以及能够提供全部取代基或者部分取代基的试剂结合,以便双环[1.1.1]戊烷被取代基取代。

[0064] 在方案1和方案2中示出了制备取代的双环[1.1.1]戊烷化合物的一般合成路线,并且在本文进行了描述。本文所示以及所述的路线仅仅是示例性的,并不意在,也不应当被解释为以任何方式限制技术方案的范围。本领域的技术人员将能够基于本公开内容了解到所公开的合成的修改以及能够设计替代路线;所有的此类修改和替代路线都在技术方案的范围之内。

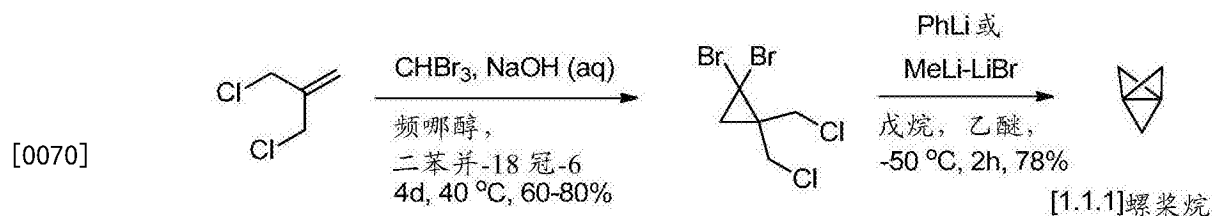
[0065] 方案1



[0067] 如方案1所示,对于取代的双环[1.1.1]戊烷化合物,氢化物源提供了所示的氢并且试剂提供了R¹或者部分R¹。如本文所提供,各种第VII族的化合物、第IX族的化合物、包括R¹或者部分R¹的试剂以及氢化物源可用于形成取代的双环[1.1.1]戊烷化合物。

[0068] [1.1.1]螺桨烷可由各种方法制备。由Shtarev等人,J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 3484-3492和Lynch等人, Org. Synth. 1998, 75, 98-105描述了适合的方法,将它们通过引用整体并入本文。在方案2中示出了适合的方法的一个实例。

[0069] 方案2



金属化合物

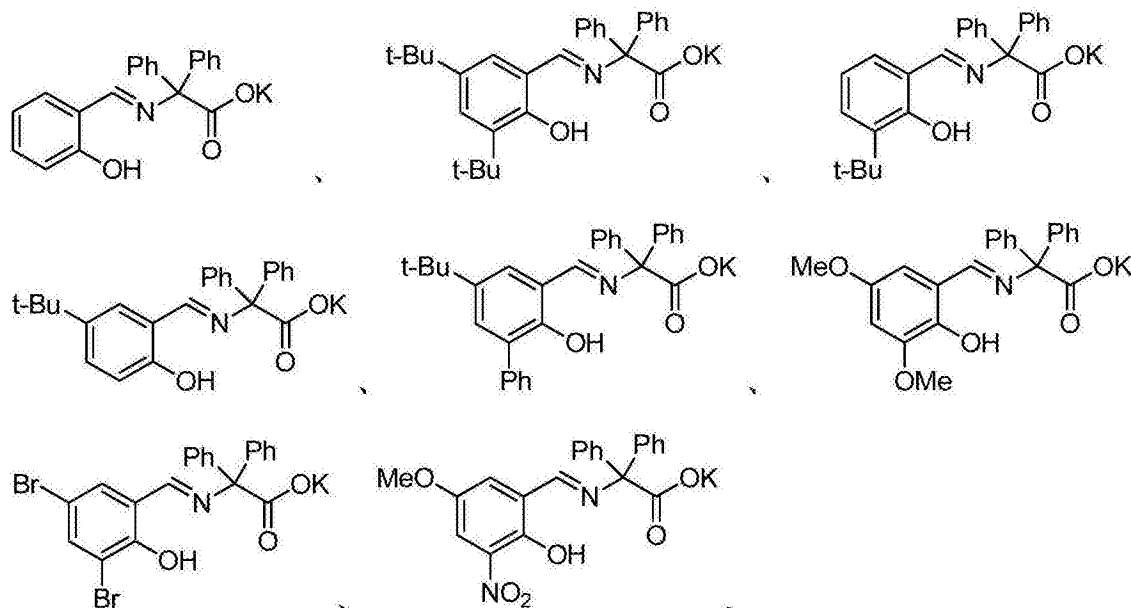
[0071] 本领域的技术人员将理解第VII族包括以下元素:钴、铈、铕和镱;并且第IX族包括

锰、锆、铈和铍。在一些实施方案中，第VII族过渡金属化合物可以是钴基过渡金属化合物。过渡金属化合物的氧化态可变化。例如，在一些实施方案中，钴的氧化态可以是Co (II)，以便第VII族过渡金属化合物为Co (II) 基过渡金属化合物。在其它实施方案中，钴的氧化态可以是Co (III)，以便第VII族过渡金属化合物为Co (III) 基过渡金属化合物。

[0072] 在一些实施方案中，第IX族过渡金属化合物可以是锰基化合物。正如钴一样，锰基过渡金属化合物中的锰的氧化态可变化。在一些实施方案中，锰的氧化态可以是Mn (II)，以便第IX族过渡金属化合物为Mn (II) 基过渡金属化合物。在其它实施方案中，锰的氧化态可以是Mn (III)，以便第IX族过渡金属化合物为Mn (III) 基过渡金属化合物。第VII族和第IX族过渡金属化合物可以是盐、溶剂化物(包括单溶剂化物和过溶剂化物(per-solvates))或者水合物(包括一水合物和过水合物(per-hydrates))。

[0073] 在一些实施方案中，第VII族过渡金属化合物可包括与第VII族金属连接和/或配位的一种或多种配体，以便第VII族过渡金属化合物为第VII族过渡金属络合物。在一些实施方案中，第IX族过渡金属化合物可包括与第IX族金属连接和/或配位的一种或多种配体，以便第IX族过渡金属化合物为第IX族过渡金属络合物。如本文所使用，术语“配体”以如本领域的技术人员所理解的普通含义用于本文，并且指的是与螯合物或者配位化合物中的中心原子结合的基团。适合的配体的实例包括希夫碱配体(例如salen类配体)、2-(3,5-二叔丁基-2-羟基苯亚甲基氨基)-2,2-二苯基乙酸酯、水杨醛与2-氨基异丁酸的组合以及水杨醛与丙氨酸的组合。适合的配体的其它实例提供如下：

[0074]



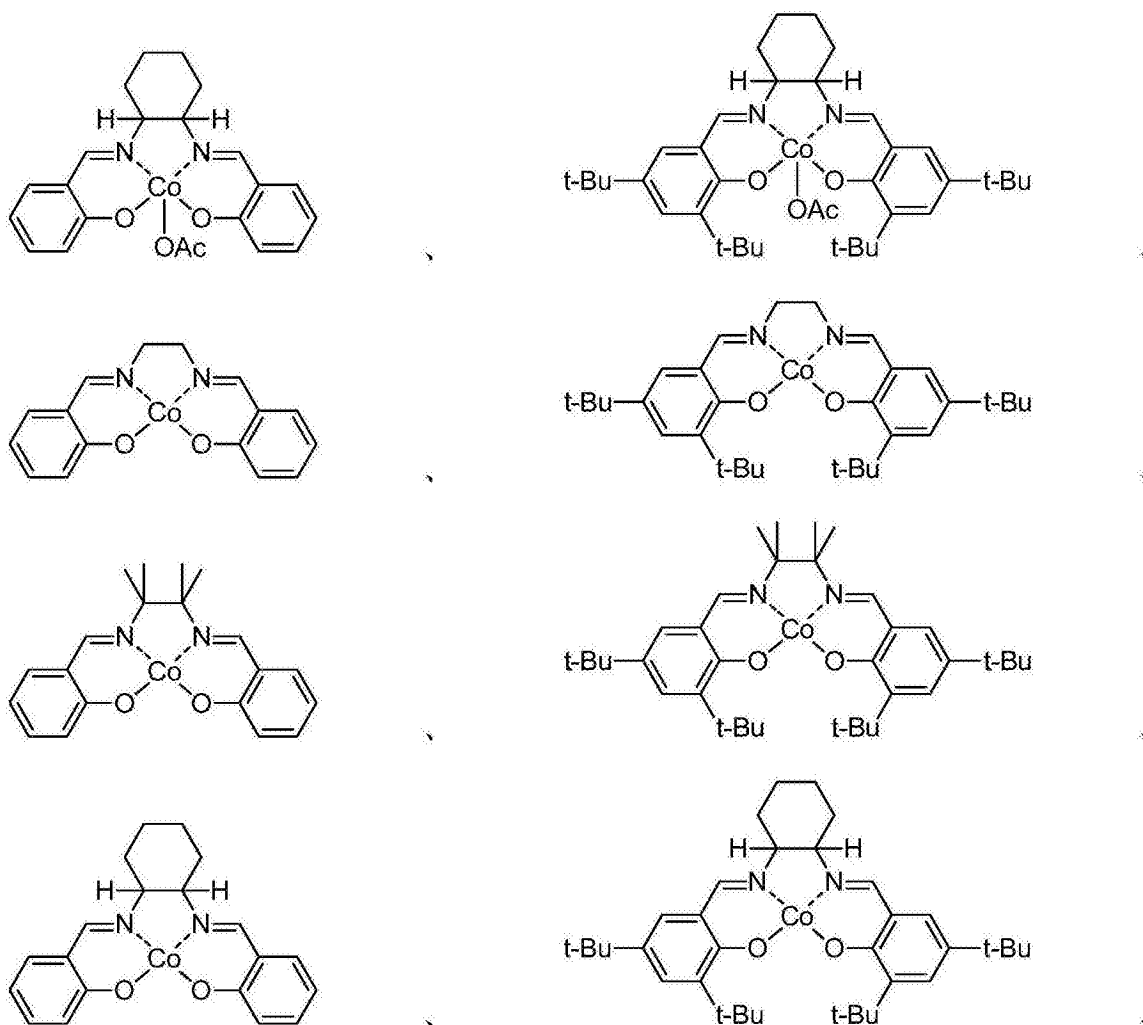
[0075] 在一些实施方案中，第VII族过渡金属络合物中可存在多于一个的配体。在一些实施方案中，第IX族过渡金属络合物中可存在多于一个的配体。在一些实施方案中，第VII族过渡金属络合物可以是钴基过渡金属络合物。在一些实施方案中，第IX族过渡金属络合物可以是锰基过渡金属络合物。

[0076] 用于本文所述的方法中的第VII族过渡金属化合物或者第IX族过渡金属化合物的量可以变化。在一些实施方案中，第VII族过渡金属化合物或者第IX族过渡金属化合物可以以化学计量存在。在其它实施方案中，第VII族过渡金属化合物或者第IX族过渡金属化合物

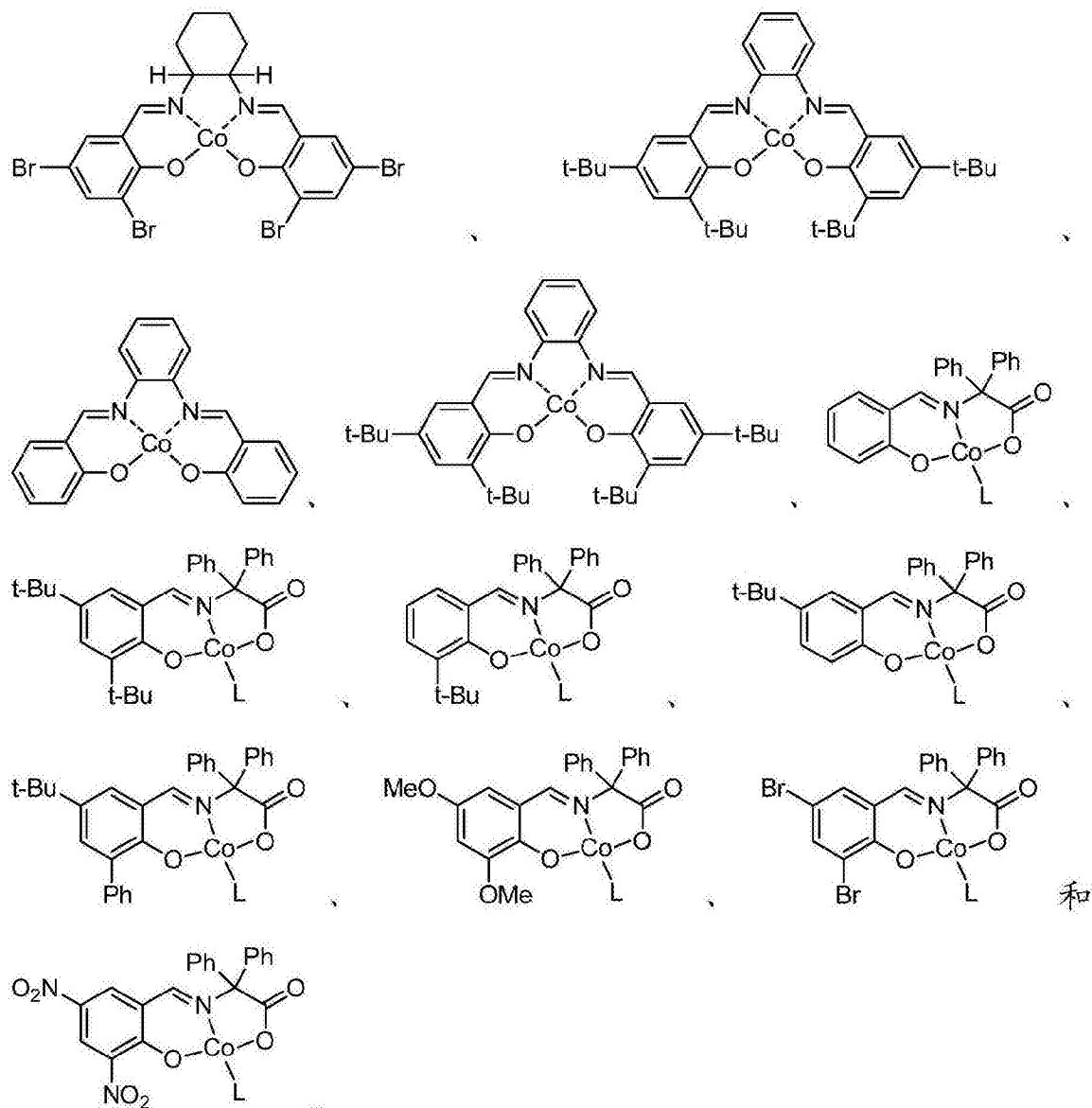
可以以催化量存在。在其它实施方案中,第VII族过渡金属化合物或者第IX族过渡金属化合物可以以过量存在。适合的第VII族过渡金属化合物和第IX族过渡金属化合物的实例包括以下:三(2,2,6,6-四甲基-3,5-庚烯酸)锰(III) $[\text{Mn}(\text{dpm})_3]$ 、(乙酸合- κO) $[[\text{rel}-(1\text{R},2\text{R})-2,2'-[1,2\text{-环己烷二基双}[(\text{次氨基}-\kappa\text{N})\text{次甲基}]]\text{双}[4,6\text{-双}(1,1\text{-二甲基乙基})\text{苯酚合}-\kappa\text{O}]](2-)]\text{钴(III)}$ 和 $[\text{N},\text{N}'-(1,1,2,2\text{-四甲基亚乙基})\text{双}(3,5\text{-二叔丁基水杨酰胺})]\text{钴(II)}$ 。其它实例包括但不限于硝酸钴(II)、乙酸钴(II)、氯化钴(II)、四氟硼酸钴(II)、双(2,4-戊烯酸)钴 $(\text{Co}(\text{acac})_2)$ 、双(2,2,6,6-四甲基-3,5-庚烯酸)钴(II)、双(1-吗啉代氨基甲酰基-4,4-二甲基-1,3-戊烯酸)钴(II) $(\text{Co}(\text{modp})_2)$ 、乙酸锰(II)等。

[0077] 过渡金属化合物的其它实例包括以下:

[0078]

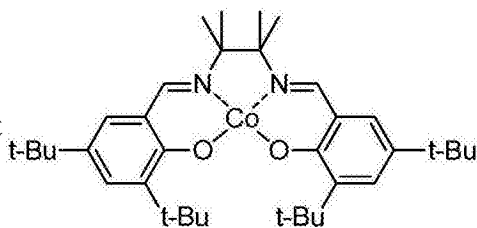


[0079]



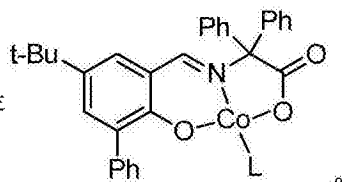
[0080] 其中L可以是配位溶剂(例如,水、甲醇、乙醇、THF、丙酮等)。在一些实施方案中,第

VII族过渡金属化合物可以是



在其它实施方案中,第

VII族过渡金属化合物可以是



[0081] 第VII族过渡金属化合物和第IX族过渡金属化合物可商购获得和/或可使用本领域的技术人员熟知的方法制备。实施例提供如下:Gaspar等人,Angew.Chem.,Int.Ed.2007,46,4519-4522;Gaspar等人,Angew.Chem.,Int.Ed.2008,47,5758-5760;Schaus等人,

J. Am. Chem. Soc., 2002, 124, 1307-1315; 2003年7月2日公开的欧洲专利公开EP1323725; Waser等人, J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 11693-11712; 以及Gaspar等人, Am. Chem. Soc. 2009, 131, 13214-13215, 通过引用将它们整体并入本文。

[0082] 试剂

[0083] 各种试剂可用于向双环[1.1.1]戊烷化合物提供全部取代基或者部分取代基。在一些实施方案中, 试剂可起亲电体的作用并且可捕获亲核体。在其它实施方案中, 试剂可起碳自由基物质的自由基捕获作用以提供取代的BCP。

[0084] 在一些实施方案中, 能够提供全部取代基或者部分取代基的试剂可具有结构 LG^1-R^1 , 其中 R^1 与[1.1.1]螺桨烷的碳连接并且 LG^1 为离去基团。

[0085] 如本文所使用, “离去基团”指的是在化学反应中能够被其它原子或者部分替换的任何原子或者部分。更具体地, 在一些实施方案中, “离去基团”指的是在亲核取代反应中被替换的原子或者部分。在一些实施方案中, “离去基团”为强酸的共轭碱的任何原子或部分。适合的离去基团的实例包括但不限于甲苯磺酸根、甲磺酸根、磺酰基和卤素(例如, I、Br和Cl)。离去基团的非限制性特性和实例可见于, 例如Organic Chemistry, 第二版, Francis Carey (1992), 第328-331页; Introduction to Organic Chemistry, 第二版, Andrew Streitwieser和Clayton Heathcock (1981), 第169-171页; 以及Organic Chemistry, 第5版, John McMurry (2000), 第398页和第408页; 通过引用将所有以上出版物并入本文, 用于离去基团的公开特性和实例的限制性目的。

[0086] 在一些实施方案中, LG^1 可以是任选取代的磺酰基、任选取代的膦酸酯、碱金属或者过渡金属。各种任选取代的磺酰基和任选取代的膦酸酯都是适合的。在一些实施方案中, 任选取代的磺酰基可以是任选取代的甲苯磺酰基。在一些实施方案中, 任选取代的膦酸酯可以是任选取代的二(烷基)氰基膦酸酯(例如, 二(乙基)氰基膦酸酯)。

[0087] 具有结构 LG^1-R^1 的试剂的实例的非限制性列举包括对甲苯磺酰叠氮化物、磺酰叠氮化物、叠氮化锂、叠氮化钠、叠氮化钾、叠氮化铯、叠氮化锌、对甲苯磺酰氰、对甲苯磺酰氯、硫氰酸钾、氰酸钾、亚硝酸钠、(E)-(苯基磺酰基)甲醛O-苄基肟、(E)-N-(苄氧基)-1-(苯基磺酰基)甲烷亚氨氰、氰基磷酸二乙酯(diethyl phosphorocyanidate)、叔丁基异氰酸酯以及任选取代的磺酰肟。

[0088] 在其它实施方案中, 能够提供全部取代基或者部分取代基的试剂可具有结构 $R^{1A}-R^{1B}$, 其中 R^{1B} 与[1.1.1]螺桨烷的碳连接并且经历进一步转化以形成 R^1 , 并且 R^{1A} 形成副产物。 $R^{1A}-R^{1B}$ 的实例为分子氧。与[1.1.1]螺桨烷的碳连接的分子氧中的一个氧原子和其它氧形成氧化物副产物(例如, 硅氧基副产物)。能够提供具有结构 $R^{1A}-R^{1B}$ 的全部取代基或者部分取代基的试剂的其它实例为任选取代的氧氮环丙烷。

[0089] 在其它实施方案中, 能够提供全部取代基或者部分取代基的试剂可具有结构 R^1 。对于这些试剂, 所述试剂的所有原子可加成至[1.1.1]螺桨烷的碳上以形成取代的BCP。这种类型的试剂的实例为2,2,6,6-四甲基-1-哌啶基氧基(TEMPO)。

[0090] 在其它实施方案中, 能够提供全部取代基或者部分取代基的试剂可具有任选取代的 R^1-C_{2-10} 烯基的结构。在一些实施方案中, R^1-C_{2-10} 烯基可以是未取代的。在其它实施方案中, R^1-C_{2-10} 烯基可以是取代的。在一些实施方案中, 能够提供全部取代基或者部分取代基的试剂可具有任选取代的 R^1-C_{2-6} 烯基的结构。

[0091] 氢化物源

[0092] 可将各种试剂用于向[1.1.1]螺桨烷提供氢。如本文所使用,“氢化物源”是能够提供H⁻或H自由基(H[•])的试剂。适合的氢化物源可将氢化物转移至[1.1.1]螺桨烷或者第VII族或第IX族过渡金属化合物的金属中心,以得到金属-氢化物络合物。

[0093] 在一些实施方案中,氢化物源可以是金属基氢化物源。实例包括但不限于碱金属基氢化物和碱金属基硼氢化物(例如,硼氢化钠、氰基硼氢化钠、硼氢化锂和三乙酰氧基硼氢化钠)。在其它实施方案中,氢化物源可以是非金属基氢化物源。非金属基氢化物源的实例包括但不限于硅烷(例如,苯基硅烷和甲基二苯基硅烷)、1,1,3,3-四甲基二硅氧烷(TMDSO)和任选取代的硼烷(例如,BH₃·BH₃-络合物、9-硼杂双环[3.3.1]壬烷(9-BBN)和异松蒎基硼烷)。

[0094] 氢化物源可从供应商获得和/或利用本领域的技术人员熟知的方法进行制备。氘化等价物也可以从供应商获得和/或使用可商购获得的试剂进行制备,例如,如在Keinan等人,J.Org.Chem.,1987,52,2576-2580和Harvey等人,J.Am.Chem.Soc.,1957,79,1437-1439中所述,通过引用将它们整体并入本文。在一些实施方案中,本文提供的方法可包括添加第一部分氢化物源和第二部分氢化物源。

[0095] [1.1.1]螺桨烷、第VII族或第IX族过渡金属化合物、氢化物源以及能够提供所有取代基或者部分取代基的试剂的量可以变化。在一些实施方案中,[1.1.1]螺桨烷、第VII族或第IX族过渡金属化合物、氢化物源以及能够提供所有取代基或者部分取代基的试剂中的一种或多种对于上述化合物中的其它一种或多种可以是过量的。在一些实施方案中,能够提供全部取代基或者部分取代基的试剂可以是过量的[1.1.1]螺桨烷和/或氢化物源。在其它实施方案中,氢化物源可过量于[1.1.1]螺桨烷和/或能够提供全部取代基或者部分取代基的试剂。在其它实施方案中,[1.1.1]螺桨烷可过量于氢化物源和/或能够提供全部取代基或者部分取代基的试剂。超过的量可以变化。例如,超过的量可以是约1.2倍或更多、约1.5倍或更多、约2倍或更多、约3倍或更多、约4倍或更多。在其它实施方案中,[1.1.1]螺桨烷、第VII族或第IX族过渡金属化合物、氢化物源以及能够提供所有取代基或者部分取代基的试剂中的一种或多种可以约等于上述化合物中的其它的一种或多种的摩尔数。

[0096] [1.1.1]螺桨烷、第VII族或第IX族过渡金属化合物、氢化物源以及能够提供所有取代基或者部分取代基的试剂中各个结合的顺序也可以变化。例如,第VII族或第IX族过渡金属化合物可与能够提供所有取代基或者部分取代基的试剂相结合,然后添加[1.1.1]螺桨烷和氢化物源。可选地,可在能够提供所有取代基或者部分取代基的试剂之前添加[1.1.1]螺桨烷。

[0097] 其它化合物

[0098] 在一些实施方案中,本文所述的方法可包括一种或多种其它化合物。例如,本文所述的方法还可包括可用作引发剂的其它化合物。引发剂可产生活性自由基物质以促进反应。

[0099] 在一些实施方案中,本文所述的方法还可包括可用作捕获化合物的化合物。例如,捕获化合物可与本文所述的方法中形成的化合物之一的副产物结合,并且可减少副反应的数量和/或反应期间形成的副产物的量。在其它实施方案中,捕获化合物可以是自由基捕获化合物。自由基捕获化合物的实例为丁基化羟基甲苯(BHT)。

[0100] 在一些实施方案中,本文所述的方法还可包括可用作添加剂的其它化合物。如本文所使用,“添加剂”促进活性化合物的再生。例如,添加剂可使活性过渡金属化合物再生。可用于本文所述的方法中的其它适合的化合物包括,例如叔丁基过氧化氢、过氧化苯甲酰、二叔丁基过氧化物、2,2'-偶氮双(2-甲基丙腈)(AIBN)、甲基吗啉氧化物、亚铁氰化钾(III)、氧、高碘酸钠、溴酸银、氯甲酸银、硝酸铈铵、过氧化氢、次氯酸钠、Oxone®、3-氯过苯甲酸等。

[0101] 一种或多种其它化合物可在不同点引入本文所提供的方法中。同样地,可将不同量的一种或多种其它化合物引入本文所提供的方法中。将其它化合物引入本文所提供的方法中的时间和量在本领域的技术人员知识范围内。

[0102] 溶剂

[0103] 可将多种溶剂用于本文所述的方法中。在一些实施方案中,溶剂可以是醇基溶剂。在一些实施方案中,可将共溶剂用于本文所述的方法中。适合的溶剂和共溶剂包括但不限于乙醇、甲醇、异丙醇、H₂O、THF、Et₂O、NMP、DMF、DMSO、MTBE、CH₃CN、CH₂Cl₂、甲苯、或者二氧六环以及它们的混合物。在一些实施方案中,溶剂可以是H₂O。在其它实施方案中,溶剂可以是THF。在一些实施方案中,溶剂和共溶剂组合可以是H₂O和THF。在一些实施方案中,溶剂可以是异丙醇。在一些实施方案中,溶剂可以是甲醇和Et₂O的溶剂体系。时间和温度

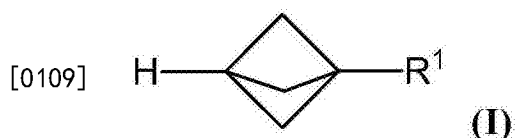
[0104] 本文所提供的方法可在各种温度下进行。此外,可将温度在方法期间进行降低和/或升高。在一些实施方案中,温度可以为约-5℃至约30℃。在一些实施方案中,温度可以是室温(约25℃)。在其它实施方案中,温度可以为约0℃。在一些实施方案中,温度可以为大于30℃。在其它实施方案中,温度可以为低于0℃。

[0105] 对于本文所述的方法,时间也可以变化。例如,本文所提供的方法的时间可以为约30分钟至约3小时。在一些实施方案中,时间可以为约10小时至约24小时。

[0106] 如本文所提供,首先与BCP连接的R¹可经历进一步转变以形成其它R¹基团。例如,可使用本领域的技术人员熟知的方法还原R¹基团以形成其它R¹基团。进一步转变的实例包括还原反应、氧化反应、加成反应、消去反应、缩合反应、偶联反应、复分解反应、重排反应、环化反应、芳构化反应、成环反应、碎裂反应、取代反应、转移反应、同素化反应和多组分反应。如具体实例,可使用本领域的技术人员熟知的方法还原叠氮化物以形成氨基。在Richard C.Larock Comprehensive Organic Transformations:A Guide to Functional Group Preparations(第2版,Wiley,John and Sons,Inc.,Nov.1999);以及Jerry March,(Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms,and Structure(第6版,Wiley,John and Sons,Inc.,Jan.2007)中提供了适合的转变的其它实例。

[0107] 化合物

[0108] 本文所公开的一些实施方案涉及式(I)的化合物:



[0110] 其中:R¹可以为N₃、CF₃、F、Cl、Br、I、CN、OH、SCN、NCO、NO、-C(=NOR²)(CN)或者-CH(=NOR²),并且R²可以为(C₁至C₁₀)烷氧基、取代的或未取代的(C₁至C₃₀)烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的环烷基、取

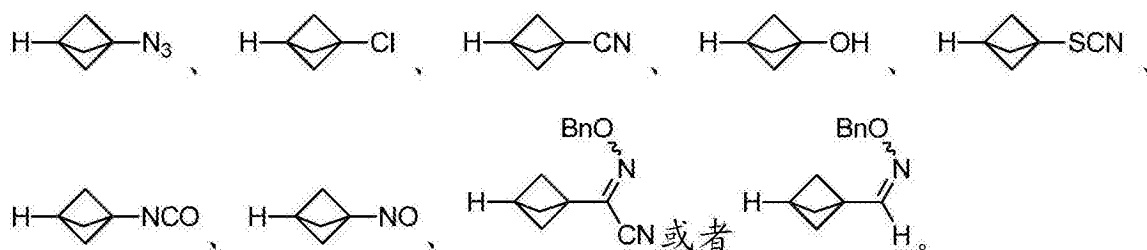
代的或未取代的环烯基、取代的或未取代的环炔基、取代的或未取代的杂环、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的芳基(烷基)、取代的或未取代的烷基(芳基)或者取代的或未取代的杂芳基(烷基)。

[0111] 可将一种或多种本文所述的方法用于获得式(I)的化合物。例如,在一些实施方案中, R^1 可以是 N_3 、 SCN 、 $-C(=NOR^2)$ (CN) 或者 $-CH(=NOR^2)$ 。在其它实施方案中, R^1 可以是 CF_3 、F、Cl、Br、I、CN、OH或者NCO。在一些实施方案中, R^1 可以是 N_3 。在其它实施方案中, R^1 可以是 CF_3 。在其它实施方案中, R^1 可以是F。在其它实施方案中, R^1 可以是Cl。在一些实施方案中, R^1 可以是Br。在其它实施方案中, R^1 可以是I。在其它实施方案中, R^1 可以是CN。在其它实施方案中, R^1 可以是OH。在其它实施方案中, R^1 可以是SCN。在一些实施方案中, R^1 可以是NCO。在其它实施方案中, R^1 可以是NO。在其它实施方案中, R^1 可以是 $-C(=NOR^2)$ (CN)。在其它实施方案中, R^1 可以是 $-CH(=NOR^2)$ 。

[0112] 如本文所提供, R^2 可以是各种基团。例如, R^2 可以是(C_1 至 C_{10}) 烷氧基、取代的或未取代的(C_1 至 C_{30}) 烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的环烯基、取代的或未取代的环炔基、取代的或未取代的杂环、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的芳基(烷基)、取代的或未取代的烷基(芳基)或者取代的或未取代的杂芳基(烷基)。在一些实施方案中, R^2 可以是任选取代的苄基。在一些实施方案中, OR^2 可以是碳酰亚氨基氰(carbimidoyl cyanide)、甲醛肟、(苄氧基)碳酰亚氨基氰或者甲醛O-苄基肟。

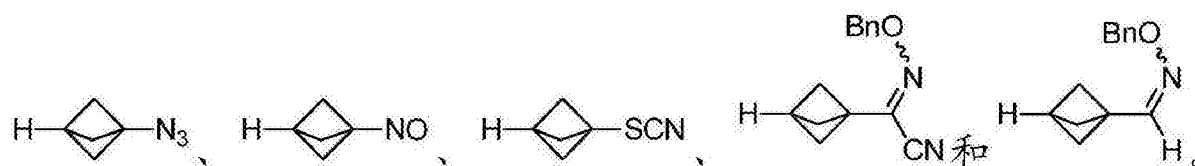
[0113] 式(I)的化合物的非限制性列举包括以下:

[0114]

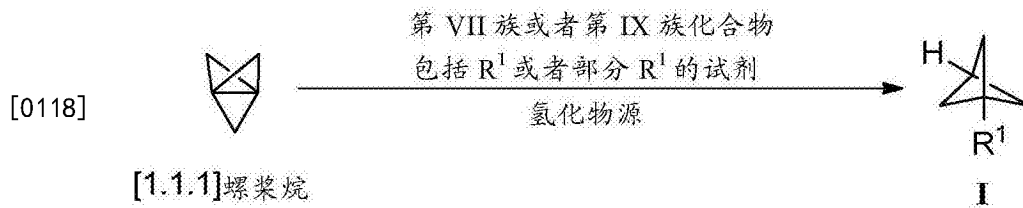


[0115] 在一些实施方案中, R^1 不能是 N_3 。在其它实施方案中, R^1 不能是 CF_3 。在其它实施方案中, R^1 不能是F。在其它实施方案中, R^1 不能是Cl。在一些实施方案中, R^1 不能是Br。在其它实施方案中, R^1 不能是I。在其它实施方案中, R^1 不能是CN。在其它实施方案中, R^1 不能是OH。在其它实施方案中, R^1 不能是SCN。在一些实施方案中, R^1 不能是NCO。在其它实施方案中, R^1 不能是NO。在其它实施方案中, R^1 不能是 $-C(=NOR^2)$ (CN)。在其它实施方案中, R^1 不能是 $-CH(=NOR^2)$ 。

[0116] 在一些实施方案中,式(I)的化合物不能是 H-norbornane-Cl, H-norbornane-CN, H-norbornane-OH 和 H-norbornane-NCO。在其它实施方案中,式(I)的化合物不能是



[0117] 在表1中提供了制备取代的双环[1.1.1]戊烷化合物的其它细节。



[0119] 表1

[0120]

R^1 的试剂	第 VII 族或者第 IX 族化合物	氢化物源	产物
TsN ₃	Mn(dpm) ₃	PhSiH ₃	
TsCl	Mn(dpm) ₃	PhSiH ₃	

[0121]

R ¹ 的试剂	第 VII 族或者第 IX 族化合物	氢化物源	产物
TsCN	Mn(dpm) ₃	PhSiH ₃	
	Mn(dpm) ₃	PhSiH ₃	
O ₂	Mn(dpm) ₃	PhSiH ₃	
KSCN	Mn(dpm) ₃	PhSiH ₃	
KOCN	Mn(dpm) ₃	PhSiH ₃	
NaNO ₂	Mn(dpm) ₃	PhSiH ₃	
	Mn(dpm) ₃	PhSiH ₃	
	Mn(dpm) ₃	PhSiH ₃	
R ¹ -C ₂₋₁₀ 烯基*	Mn(dpm) ₃	PhSiH ₃	R ¹ -C ₂₋₁₀ 烷基*
TsN ₃	Co(叔丁基-salen)	PhSiH ₃	
TsCl	Co(叔丁基-salen)	PhSiH ₃	
TsCN	Co(叔丁基-salen)	PhSiH ₃	
	Co(叔丁基-salen)	PhSiH ₃	
O ₂	Co(叔丁基-salen)	PhSiH ₃	
KSCN	Co(叔丁基-salen)	PhSiH ₃	
KOCN	Co(叔丁基-salen)	PhSiH ₃	
NaNO ₂	Co(叔丁基-salen)	PhSiH ₃	
	Co(叔丁基-salen)	PhSiH ₃	
	Co(叔丁基-salen)	PhSiH ₃	
R ¹ -C ₂₋₁₀ 烯基*	Co(叔丁基-salen)	PhSiH ₃	R ¹ -C ₂₋₁₀ 烷基*
TsN ₃	Co(sal-二苯基)	PhSiH ₃	

[0122]

R ¹ 的试剂	第 VII 族或者第 IX 族化合物	氢化物源	产物
TsCl	Co(sal-二苯基)	PhSiH ₃	
TsCN	Co(sal-二苯基)	PhSiH ₃	
	Co(sal-二苯基)	PhSiH ₃	
O ₂	Co(sal-二苯基)	PhSiH ₃	
KSCN	Co(sal-二苯基)	PhSiH ₃	
KOCN	Co(sal-二苯基)	PhSiH ₃	
NaNO ₂	Co(sal-二苯基)	PhSiH ₃	
	Co(sal-二苯基)	PhSiH ₃	
	Co(sal-二苯基)	PhSiH ₃	
R ¹ -C ₂₋₁₀ 烯基*	Co(sal-二苯基)	PhSiH ₃	R ¹ -C ₂₋₁₀ 烷基*

[0123] *表示烯基和烷基可被任选地取代。

[0124] 应当指出,本领域的技术人员将知道如何修改在示例性方案和实施例中所陈述的程序以获得所需产物。

[0125] 本申请还包括以下技术方案:

[0126] 1. 制备式 (I) 的化合物的方法, 其包括:

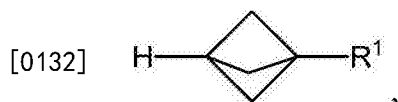
[0127] 将 [1.1.1] 螺桨烷;

[0128] 第 VII 族过渡金属化合物或者第 IX 族过渡金属化合物;

[0129] 氢化物源; 以及

[0130] 能够提供全部取代基或者部分取代基的试剂结合, 以便双环 [1.1.1] 戊烷被取代基取代;

[0131] 其中所述式 (I) 的化合物具有以下结构:



[0133] 其中:

[0134] R¹ 为 N₃、F、Cl、Br、I、CN、OH、SCN、NCO、NO、-C(=NOR²) (CN) 或者 -CH(=NOR²); 以及[0135] R² 为 (C₁ 至 C₁₀) 烷氧基、取代的或未取代的 (C₁ 至 C₃₀) 烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的环烯基、取代的或未取代的环炔基、取代的或未取代的杂环、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的芳基 (烷基)、取代的或未取代的烷基 (芳基) 或者取代的或未取代的

杂芳基(烷基)。

[0136] 2.如技术方案1所述的方法,其中所述方法使用第VII族过渡金属化合物。

[0137] 3.如技术方案2所述的方法,其中所述第VII族过渡金属化合物为钴基过渡金属化合物。

[0138] 4.如技术方案3所述的方法,其中所述钴化合物为Co(II)化合物。

[0139] 5.如技术方案3所述的方法,其中所述钴化合物为Co(III)化合物。

[0140] 6.如技术方案1所述的方法,其中所述方法使用第IX族过渡金属化合物。

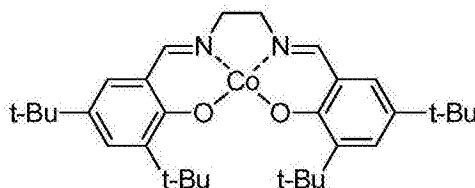
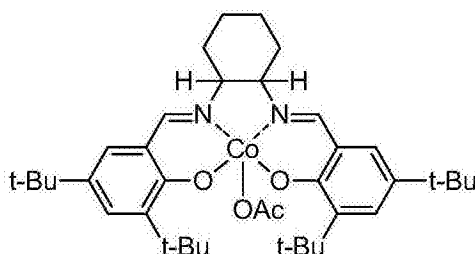
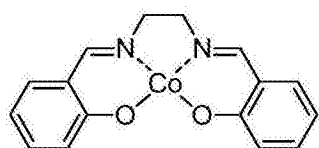
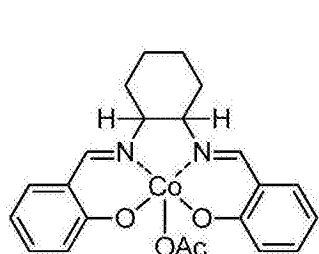
[0141] 7.如技术方案6所述的方法,其中所述第IX族过渡金属化合物为锰基过渡金属化合物。

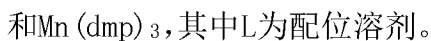
[0142] 8.如技术方案7所述的方法,其中所述锰化合物为Mn(II)化合物。

[0143] 9.如技术方案7所述的方法,其中所述锰化合物为Mn(III)化合物。

[0144] 10.如技术方案1所述的方法,其中所述过渡金属化合物选自:

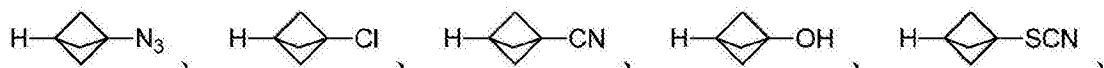
[0145]



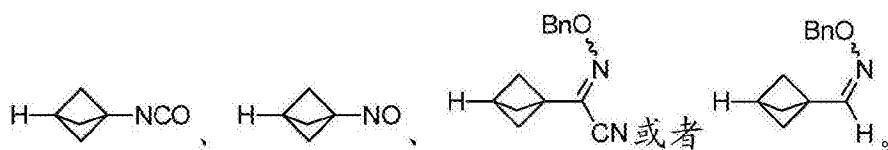


[0147] 12.如技术方案1-11中任一项所述的方法,其中所述氢化物源为金属基氢化物源。

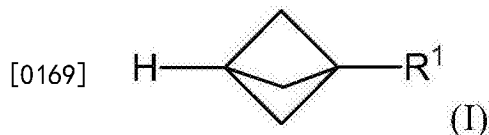
- [0148] 13.如技术方案12所述的方法,其中所述金属基氢化物源为碱金属基氢化物源。
- [0149] 14.如技术方案13所述的方法,其中所述碱金属基氢化物源为 NaBH_4 。
- [0150] 15.如技术方案1-11中任一项所述的方法,其中所述氢化物源为非金属基氢化物源。
- [0151] 16.如技术方案15所述的方法,其中所述非金属基氢化物源为硅烷。
- [0152] 17.如技术方案16所述的方法,其中所述硅烷为 PhSiH_3 。
- [0153] 18.如技术方案1-17中任一项所述的方法,其中能够提供全部取代基或者部分取代基的所述试剂具有结构 $\text{LG}^1\text{-R}^1$,其中 R^1 与[1.1.1]螺桨烷的碳连接并且 LG^1 为离去基团。
- [0154] 19.如技术方案18所述的方法,其中 LG^1 为任选取代的磺酰基、任选取代的磷酸酯、碱金属或者过渡金属。
- [0155] 20.如技术方案19所述的方法,其中所述任选取代的磺酰基为任选取代的甲苯磺酰基。
- [0156] 21.如技术方案18所述的方法,其中所述试剂选自:对甲苯磺酰叠氮化物、磺酰叠氮化物、叠氮化锂、叠氮化钠、叠氮化钾、叠氮化铯、叠氮化锌、对甲苯磺酰氰、对甲苯磺酰氯、硫氰酸钾、氰酸钾、亚硝酸钠、(E)-(苯基磺酰基)甲醛O-苄基肟、(E)-N-(苄氧基)-1-(苯基磺酰基)甲烷亚氨基、氰基磷酸二乙酯、叔丁基异氰酸酯以及任选取代的磺酰肟。
- [0157] 22.如技术方案1-17中任一项所述的方法,其中能够提供全部取代基或者部分取代基的所述试剂具有结构 $\text{R}^{\text{IA}}\text{-R}^{\text{IB}}$,其中 R^{IB} 与[1.1.1]螺桨烷的碳连接并且经过进一步转化以形成 R^1 ,并且 R^{IA} 形成副产物。
- [0158] 23.如技术方案22所述的方法,其中所述试剂为分子氧或者任选取代的氧氮环丙烷。
- [0159] 24.如技术方案1-17中任一项所述的方法,其中能够提供全部取代基或者部分取代基的所述试剂具有结构 R^1 。
- [0160] 25.如技术方案24所述的方法,其中所述试剂为2,2,6,6-四甲基-1-哌啶基氧基(TEMPO)。
- [0161] 26.如技术方案1-17中任一项所述的方法,其中能够提供全部取代基或者部分取代基的所述试剂具有任选取代的 $\text{R}^1\text{-C}_{2-10}$ 烯基的结构。
- [0162] 27.如技术方案1-26中任一项所述的方法,其中 R^1 为 N_3 、 SCN 、 $\text{-C(=NOR}^2\text{)(CN)}$ 或者 $\text{-CH(=NOR}^2\text{)}$ 。
- [0163] 28.如技术方案1-26中任一项所述的方法,其中 R^1 为 CF_3 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 OH 或者 NCO 。
- [0164] 29.如技术方案1-28中任一项所述的方法,其中 OR^2 为碳酰亚氨基氰、甲醛肟、(苄氧基)碳酰亚氨基氰或者甲醛O-苄基肟。
- [0165] 30.如技术方案1-28中任一项所述的方法,其中 R^2 为苄基。
- [0166] 31.如技术方案1-30中任一项所述的方法,其中所述式(I)的化合物为:



[0167]



[0168] 32. 具有式 (I) 的结构的化合物:



[0170] 其中:

[0171] R^1 为 N_3 、 CF_3 、F、Cl、Br、I、CN、OH、SCN、NCO、NO、 $-C(=NOR^2)$ (CN) 或者 $-CH(=NOR^2)$, 以及[0172] R^2 为 (C_1 至 C_{10}) 烷氧基、取代的或未取代的 (C_1 至 C_{30}) 烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的环烯基、取代的或未取代的环炔基、取代的或未取代的杂环、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的芳基(烷基)、取代的或未取代的烷基(芳基)或者取代的或未取代的杂芳基(烷基)。[0173] 33. 如技术方案32所述的化合物, 其中 R^1 为 N_3 、SCN、 $-C(=NOR^2)$ (CN) 或者 $-CH(=NOR^2)$ 。[0174] 34. 如技术方案32所述的化合物, 其中 R^1 为 CF_3 、F、Cl、Br、I、CN、OH 或者 NCO。[0175] 35. 如技术方案32-34中任一项所述的化合物, 其中 OR^2 为碳酰亚氨基氰、甲醛肟、(苄氧基)碳酰亚氨基氰或者甲醛O-苄基肟。[0176] 36. 如技术方案32-34中任一项所述的化合物, 其中 R^2 为苄基。

[0177] 37. 如技术方案32所述的化合物, 其具有结构 。

[0178] 38. 如技术方案32所述的化合物, 其具有结构 。

[0179] 39. 如技术方案32所述的化合物, 其具有结构 。

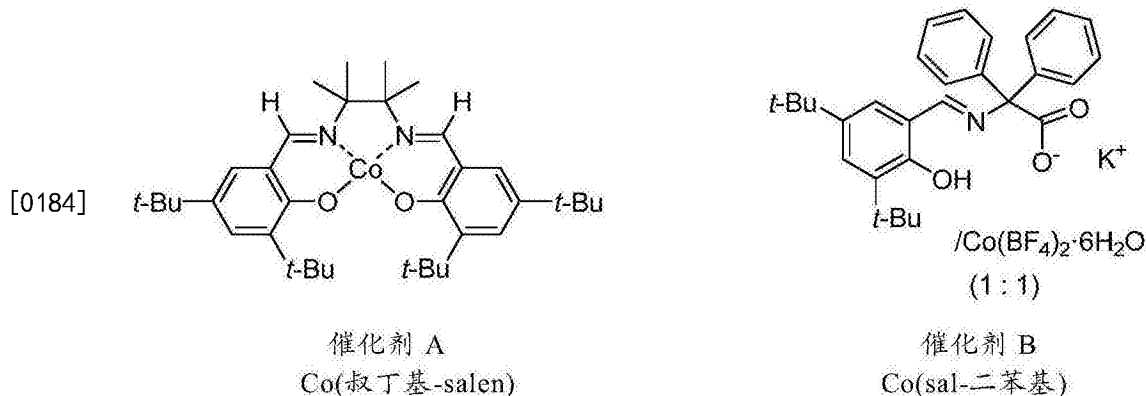
[0180] 40. 如技术方案32所述的化合物, 其具有结构 。

[0181] 41. 如技术方案32所述的化合物, 其具有结构 。

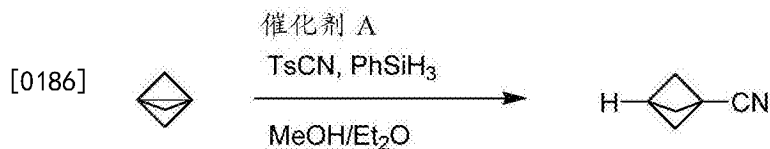
实施例

[0182] 实施例1: 一般程序

[0183] 将催化剂A或者催化剂B的溶液(2-5mol%)溶于包含1ppm BHT(10mM最终浓度)的无水MeOH和无水Et₂O的3:1或2:1的混合物中,并且在N₂下搅拌2min。添加螺桨烷(1当量)和适合的捕获剂(1.2当量-1.5当量),然后添加PhSiH₃(1.0当量)。在RT(室温)下搅拌过夜后,将混合物经过浓缩以得到或在硅胶上经快速色谱进一步纯化或未经进一步纯化而被使用的所需化合物。

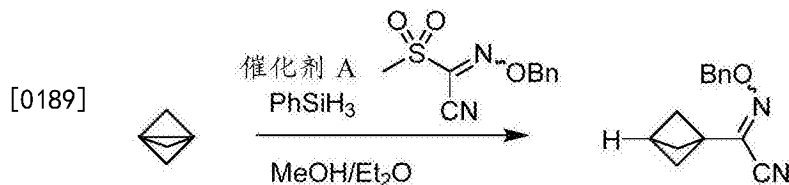


[0185] 实施例2:双环[1.1.1]戊烷-1-甲腈:



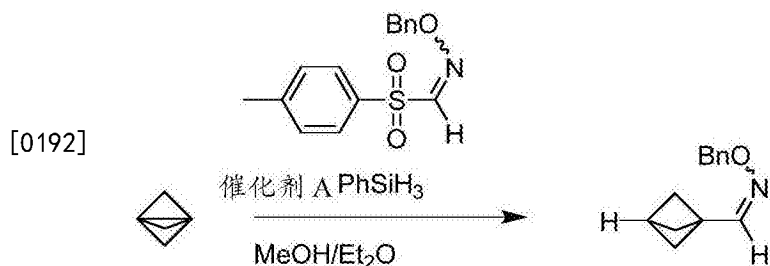
[0187] 根据实施例1的一般程序使用对甲苯磺酰氰、催化剂A和苯基硅烷在MeOH/Et₂O中制备双环[1.1.1]戊烷-1-甲腈。¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ2.40(s, 1H), 2.31(s, 6H)。

[0188] 实施例3:N-(苄氧基)双环[1.1.1]戊烷-1-碳酰亚氨基氰:



[0190] 根据实施例1的一般程序使用N-(苄氧基)-1-(甲基磺酰基)甲烷亚氨基氰、催化剂A和苯基硅烷在MeOH/Et₂O中制备N-(苄氧基)双环[1.1.1]戊烷-1-碳酰亚氨基氰。将产物分离为异构体(E和Z)的混合物。主要异构体:¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ7.37-7.33(m, 5H), 5.24(s, 2H), 2.53(s, 1H), 2.07(s, 6H)。次要异构体:¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ7.37-7.33(m, 5H), 5.22(s, 1H), 2.51(s, 1H), 2.19(s, 6H)。

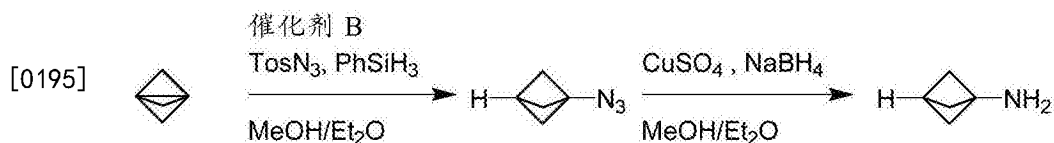
[0191] 实施例4:双环[1.1.1]戊烷-1-甲醛O-苄基肟:



[0193] 根据实施例1的一般程序使用对甲苯磺酰基甲烷O-苄基肟、催化剂A和苯基硅烷在MeOH/Et₂O中制备N-(苄氧基)双环[1.1.1]戊烷-1-碳酰亚氨基氰。LC/MS(APCI) m/z 202.1

[C₁₃H₁₅NO+H⁺].

[0194] 实施例5:1-叠氮基双环[1.1.1]戊烷和1-氨基双环[1.1.1]戊烷:

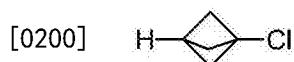


[0196] 根据实施例1的一般程序使用对甲苯磺酰叠氮化物、催化剂B和苯基硅烷在MeOH/Et₂O中制备1-叠氮基双环[1.1.1]戊烷。

[0197] 在0℃下,向含有来自先前步骤的粗制叠氮化物的MeOH/Et₂O添加CuSO₄ (0.1当量)、NaBH₄ (1当量) 在MeOH中的悬浮液。在1h内分批添加NaBH₄ (4当量)。将混合物搅拌过夜,并且然后用4N HCl在二氧六环中进行酸化。然后将混合物浓缩至干燥,然后用Et₂O研磨以得到1-氨基双环[1.1.1]戊烷。LC/MS (APCI) m/z 84.1 [C₅H₉N+H]⁺。

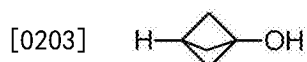
[0198] 本领域的技术人员将理解,使用本文所述的条件由1-叠氮基双环[1.1.1]戊烷形成1-氨基双环[1.1.1]戊烷。(参见Goh,Y.L.等人,Organic Letters 2014,16 (7),1884-1887)。因此,由本文所述的条件获得1-氨基双环[1.1.1]戊烷是使用对甲苯磺酰叠氮化物、催化剂B和苯基硅烷在MeOH/Et₂O中由BCP形成1-叠氮基双环[1.1.1]戊烷的证据。

[0199] 实施例6:1-氯双环[1.1.1]戊烷:



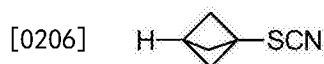
[0201] 在氮气气氛下,将Mn (dpm)₃ (0.02mmol) 在室温下溶于异丙醇 (5mL) 并且然后冷却至0℃。添加溶于二氯甲烷 (5mL) 的苯基硅烷 (1mmol) 和对甲苯磺酰氯 (1.5mmol; 加成试剂), 然后添加[1.1.1]螺桨烷溶液 (1mmol, ~0.2-0.5M乙醚/戊烷溶液)。将所得的混合物在0℃下搅拌21h。通过添加水和盐水淬灭反应。将混合物搅拌5min并且然后用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层进行干燥 (MgSO₄)、过滤,并且在减压下去除挥发物。然后将粗制残余物用于下一步骤,或者将其进行快速色谱以得到1-氯双环[1.1.1]戊烷。

[0202] 实施例7:双环[1.1.1]戊烷-1-醇:



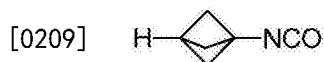
[0204] 使用氧作为加成试剂重复进行实施例6的一般程序,以产生双环[1.1.1]戊烷-1-醇。可选地,使用适合的试剂进行实施例1的一般程序。

[0205] 实施例8:1-氰硫基双环[1.1.1]戊烷:



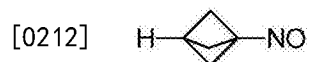
[0207] 使用硫氰酸钾作为加成试剂重复进行实施例6的一般程序,以产生1-氰硫基双环[1.1.1]戊烷。可选地,使用适合的试剂进行实施例1的一般程序。

[0208] 实施例9:1-异氰酸基双环[1.1.1]戊烷:



[0210] 使用氰酸钾作为加成试剂重复进行实施例6的一般程序,以产生1-异氰酸基双环[1.1.1]戊烷。可选地,使用适合的试剂进行实施例1的一般程序。

[0211] 实施例10:1-亚硝基双环[1.1.1]戊烷:



[0213] 使用亚硝酸钠作为加成试剂重复进行实施例6的一般程序,以产生1-亚硝基双环[1.1.1]戊烷。可选地,使用适合的试剂进行实施例1的一般程序。

[0214] 尽管为了清楚和理解的目的已通过示例和实施例对上文进行了详细描述,本领域的技术人员应当理解,在不背离本公开内容的主旨的情况下可以进行大量和各种修改。因此,应当清楚地理解,本文所公开的形式仅仅是示例性的,并不旨在限制本公开内容的范围,而是涵盖了本发明的真正范围和主旨内的所有修改和改变。