



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.10.25

(21) Номер заявки
201890632

(22) Дата подачи заявки
2016.08.31

(51) Int. Cl. C07F 9/6571 (2006.01)
C07B 53/00 (2006.01)

(54) ХИРАЛЬНЫЕ ФОСФОРАМИДИМИДАТЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ

(31) 15183404.1

(32) 2015.09.01

(33) EP

(43) 2018.09.28

(86) PCT/EP2016/070555

(87) WO 2017/037141 2017.03.09

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ШТУДИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ КОЛЕ
МБХ (DE)

(72) Изобретатель:
Лист Бенъямин, Кайб Филип Штефан
Йозеф, Шрайер Лукас, Ли Сынгги,
Проперци Роберта, Лю Лупин (DE)

(74) Представитель:
Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)

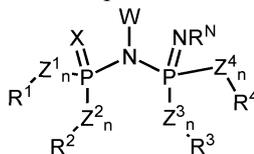
(56) EP-A1-2615098
EP-A1-2615083
DATABASE CA [Online], CHEMICAL
ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US;
ROZANOV, I.A. ET AL.: "Preparation and
properties of aminotrihydroxythiazaphosphorine anion",
XP002754960, retrieved from STN, Database
accession no. 1991:114047, abstract & ROZANOV,
I.A. ET AL. "Preparation and properties of
aminotrihydroxythiazaphosphorine anion", ZHURNAL

NEORGANICHESKOI KHIMII, 35(10), 2492-6, CODEN:
ZNOKAQ; ISSN: 0044-457X, 1990

DATABASE CA [Online], CHEMICAL
ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US;
GATES, DEREK P. ET AL.: "Regioselective Substitution
Reactions of Sulfur(VI)-Nitrogen-Phosphorus Rings:
Reactions of the Halogenated Cyclic Thionylphosphazenes
[NSOX(NPCL₂)₂] (X = Cl or F) with Oxygen-
Based Nucleophiles", XP002754961, retrieved from
STN, Database accession no. 1996:379859, abstract &
GATES, DEREK P. ET AL.: "Regioselective Substitution
Reactions of Sulfur(VI)-Nitrogen-Phosphorus Rings:
Reactions of the Halogenated Cyclic Thionylphosphazenes
[NSOX(NPCL₂)₂] (X = Cl or F) with Oxygen-
Based Nucleophiles", INORGANIC CHEMISTRY, 35(15),
4301-4309, CODEN: INOCAJ; ISSN: 0020-1669, 1996,
DOI: 10.1021/IC9516166

DATABASE CA [Online], CHEMICAL
ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US;
SUVALOVA, E.A. ET AL.: "Inductive effects
of phosphorus-containing substituents", XP002754962,
retrieved from STN, Database accession no. 1982:455911,
abstract & SUVALOVA, E.A. ET AL.: "Inductive effects
of phosphorus-containing substituents", UKRAINSKII
KHIMICHESKII ZHURNAL (RUSSIAN EDITION),
48(4), 386-90, CODEN: UKZHAU; ISSN: 0041-6045, 1982
DATABASE CA [Online], CHEMICAL
ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US;
TUPCHIENKO, S.K. ET AL.: "Reaction of monosubstituted
amides of diethyl phosphite with sulfur chlorides",
XP002754963, retrieved from STN, Database accession no.
1983:422578, abstract & TUPCHIENKO, S.K. ET AL.:
"Reaction of monosubstituted amides of diethyl phosphite
with sulfur chlorides", ZHURNAL OBSHCHEI KHIMII,
53(3), 656-60, CODEN: ZOKHA4; ISSN: 0044-460X, 1983
US-B1-6340716

(57) Изобретение относится к хиральным фосфорамидамидами формулы (I), их солям и их комплексам с металлами, а также к их производным и их применению в качестве катализаторов.



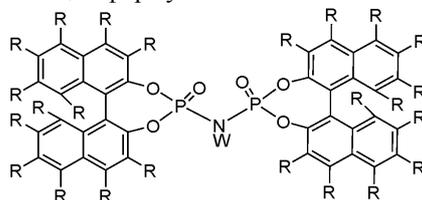
(I)

Настоящее изобретение относится к хиральным фосфорамидимидатам, их солям и комплексам с металлами, а также к их производным и к их применению в качестве катализаторов.

Многие химические превращения катализируются кислотами Бренстеда. В энантиоселективном органокатализе это возможное использование не содержащих металл катализаторов, а в случае хиральных кислот Бренстеда также энантиоселективных катализаторов быстро расширяется и применяется в увеличивающемся количестве случаев. В области органического катализа различают катализаторы, связанные водородной связью, такие как тиомочевины, а также производные TADDOL и BINOL, и более сильные кислоты Бренстеда, такие как сложные диэфиры фосфорной кислоты и их производные, как это раскрыто в документе EP1623971. Объемные фосфаты широко используют в асимметрическом катализе, однако затруднительно дополнительно модифицировать их стерическое окружение, поскольку, например, заместители BINOL в положении 3,3' направлены радиально из активного центра. Большим количеством групп исследователей предприняты значительные усилия по синтезу с целью получения альтернативной основной цепи, которая сузит хиральное окружение фосфорной кислоты, как это описано в публикациях Xu, F. et al. SPINOL-Derived Phosphoric Acids: Synthesis and Application in Enantioselective Friedel-Crafts Reaction of Indoles with Imines. *J. Org. Chem.* 75, 8677-8680 (2010) и Ćorić, I., Müller, S. & List, B. Kinetic Resolution of Homoaldols via Catalytic Asymmetric Transacetalization. *J. Am. Chem. Soc.* 132, 17370-17373 (2010).

Хотя в последние годы хиральные катализаторы - кислоты Бренстеда и хиральный направленный на анионы катализ приобрели широкую популярность и важность, многие превращения все еще являются затруднительными. В частности, являются весьма редкими реакции небольших субстратов, которые не содержат обладающие необходимыми стерическими характеристиками защитные группы, большие ароматические/плоские поверхности или объемные заместители. Кроме того, имеется очень ограниченное количество реакций с участием субстратов или промежуточных продуктов, у которых отсутствуют пространственно определенные взаимодействия с катализатором, такие как водородная связь. Причиной этих ограничений, по меньшей мере частично, является неспособность современных синтетических катализаторов - кислот Бренстеда и соответствующих их анионов создавать более разнообразные и действительно компактные хиральные микроокружения.

В предшествующем уровне техники некоторые циклические углеводороды имидодифосфаты рассматривали как хиральные катализаторы - кислоты Бренстеда или хиральные катализаторы - кислоты Льюиса, для некоторых реакций, в частности для реакций активации кетонов, альдегидов, алкенов, иминов, простых эфиров енолов, сложных эфиров, алкинов и ацеталей. Эти соединения раскрыты в документе WO 2013/104604 и описываются общей формулой



в которой заместитель R в каждом положении может быть одинаковым или разным и каждый обозначает водород, гетерозаместитель, C₁-C₂₀-алифатические углеводороды с линейной цепью, разветвленной цепью или циклические углеводороды, необязательно дополнительно замещенные; и

W обозначает, например, водород.

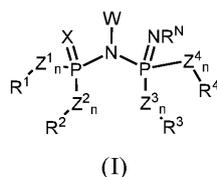
Конкретный способ получения таких имидодифосфатов раскрыт в WO 2013/104605. Однако в указанном документе не описаны замещающие по атому фосфора электроноакцепторные группы.

Хотя указанные циклические углеводороды имидодифосфаты могут катализировать ряд реакций, все еще существуют некоторые реакции, в которых выходы реакций являются низкими или практически равны нулю. В частности, реакционная способность имидодифосфатов является недостаточной для многих реакций.

Поэтому необходимо получить дополнительные синтетические катализаторы - кислоты Бренстеда, которые обладают существенно более высокой реакционной способностью, легко регулируемым стерическим окружением и способностью образовывать необходимое стерическое хиральное микроокружение вокруг своего активного центра.

Настоящее изобретение относится к таким новым особенно реакционноспособным катализаторам - кислотам Бренстеда, содержащим новые хиральные фосфорамидимидаты, простому способу получения хиральных фосфорамидимидатов, а также к их применению в катализе. Указанные фосфорамидимидатные анионы оказывают чрезвычайно сильное воздействие на реакционную способность конкретных компонентов реакции, которые до настоящего времени было невозможно ввести в реакцию с использованием обычных катализаторов.

Таким образом, настоящее изобретение относится к хиральным фосфорамидимидатам и их производным общей формулы (I)



в которой X обозначает O, S, Se или NR^N ;
 Z^1 - Z^4 могут быть одинаковыми или разными и независимо друг от друга обозначают O, S, Se и NR^N ;
 n равно 0 или предпочтительно равно 1;
 W обозначает заместитель, способный образовывать связь с фосфорамидимидатным фрагментом;
 R^1 , R^2 , R^3 и R^4 могут быть одинаковыми или разными и каждый независимо друг от друга обозначает алифатическую, гетероалифатическую, ароматическую или гетероароматическую углеводородную группу, каждая из которых необязательно дополнительно замещена одним или более гетерозаместителями, алифатическими, гетероалифатическими, ароматическими или гетероароматическими углеводородными группами,

при этом R^1 может образовывать кольцевую систему с любым из R^2 , R^3 или R^4 , а другие два из R^2 , R^3 или R^4 могут образовывать кольцевую систему друг с другом;

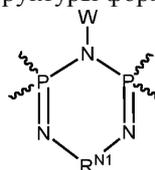
R^N обозначают электроноакцепторные группы, которые являются одинаковыми или разными для каждого атома N и выбраны из группы, включающей:

i) алкил, -CO-алкил, -(CO)-O-алкил, сулфинил-алкил, сульфонил-алкил, -(P=O)-диалкил, где алкил представляет собой C_1 - C_{20} -алифатический углеводород с линейной цепью, разветвленной цепью или циклический углеводород, содержащий по меньшей мере один галоген, предпочтительно F и/или Cl, в качестве заместителя алкильного остатка;

ii) арил, -CO-арил, -(CO)-O-арил, сулфинил-арил, сульфонил-арил, -(P=O)-диарил, где арил представляет собой C_6 - C_{18} -ароматический углеводород, предпочтительно содержащий по меньшей мере один галоген, предпочтительно F и/или Cl, в качестве заместителя арильного остатка;

iii) гетероарил, -CO-гетероарил, -(CO)-O-гетероарил, сулфинил-гетероарил, сульфонил-гетероарил, -(P=O)-дигетероарил, где гетероарил представляет собой C_2 - C_{20} -ароматический углеводород, предпочтительно содержащий по меньшей мере один галоген, предпочтительно F и/или Cl, в качестве заместителя гетероарильного остатка; или

в случае, если X обозначает NR^N , один R^N может представлять собой мостик, соединяющий два фрагмента P=N- с образованием кольцевой структуры формулы



в которой R^{N1} обозначает -(SO)-, -(SO₂)- или -(NR^{N2})-, где R^{N2} обозначает электроноакцепторную группу, выбранную из -алкила, -CO-алкила, -(CO)-O-алкила, где алкил представляет собой C_1 - C_{20} -алифатический углеводород с линейной цепью, разветвленной цепью или циклический углеводород, содержащий по меньшей мере один галоген, предпочтительно F или Cl, в качестве заместителя алкильного остатка.

Авторы настоящего изобретения установили, что путем образования групп вокруг по меньшей мере одного фосфорамидимидатного фрагмента хирального соединения можно защитить его каталитический центр и он превосходно подходит для высокоселективных каталитических реакций. При использовании для катализа важно, чтобы содержащиеся в предлагаемом в настоящем изобретении соединении (I) группы R^N и $\text{R}^{N(1,2)}$ являлись электроноакцепторными группами, содержащими электроноакцепторный заместитель (заместители), такие как галоген, предпочтительно фтор, хлор, и/или группами, содержащими серу и кислород.

Следует понимать, что в приведенном ниже описании приведенная выше формула (I), а также любая другая формула, используемая в настоящем изобретении включает любые таутомерные формы. В связи с этим указанные определения относятся к таутомерным формам, а также поляризованным связям $\text{W}^{\delta+}$ - $\text{N}^{\delta-}$.

В объеме настоящего изобретения термин "фосфорамидимидаты" включает их производные, в которых один или более атомов кислорода, содержащихся в фосфорамидимидатном фрагменте, заменены на S, Se, NR^N , как это определено выше, при условии что производные являются хиральными и предпочтительно энантимерно чистыми.

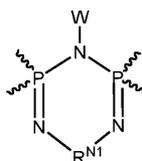
Следует понимать, что в приведенной выше формуле (I) и в образованных из нее приведенных ниже формулах любая таутомерная форма хиральных фосфорамидимидатов, предлагаемых в настоящем

изобретении, а также любая их заряженная форма, включая любую анионную форму, описывается указанной формулой. Также следует понимать, что фосфорамидимидаты могут обладать хиральностью, даже если все группы R^1 - R^4 являются ахиральными группами. Таким образом, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, могут обладать хиральностью, если Р содержит 4 разных заместителя.

В приведенных выше формулах (I) любой из R^1 - R^4 выбран из группы, включающей C_1 - C_{20} -алифатические углеводороды с линейной цепью, разветвленной цепью или циклические углеводороды, необязательно содержащие одну или более ненасыщенных связей, такие как C_1 - C_{20} -алкил, C_2 - C_{20} -алкенил или C_2 - C_{20} -алкинил, C_3 - C_8 -гетероциклоалкил или C_6 - C_{20} -ароматический углеводород и частично гидрированные по арену формы, такие как арил, арил(C_1 - C_6)алкил, гетероарил(C_1 - C_6)алкил, каждый углеводород необязательно замещен одной или более группами, выбранными из C_1 - C_{20} -алифатических углеводородов с линейной цепью, разветвленной цепью или циклических углеводородов, необязательно содержащих одну или более ненасыщенных связей, таких как C_1 - C_{20} -алкил, C_2 - C_{20} -алкенил или C_2 - C_{20} -алкинил, или C_6 - C_{20} ароматического углеводорода и частично гидрированных по арену форм, таких как арил, арил(C_1 - C_6)алкил, гетероарил(C_1 - C_6)алкил, или гетерозаместителей. R^1 и R^2 также могут образовывать кольцевую систему вместе с Z^1 и Z^2 и, независимо, R^3 и R^4 также могут образовывать кольцевую систему вместе с Z^3 и Z^4 соответственно. Любой из R^1 - R^4 может являться хиральным или может содержать по меньшей мере один хиральный центр. В случае, если $n=0$, любой из R^1 - R^4 может быть непосредственно связан с Р.

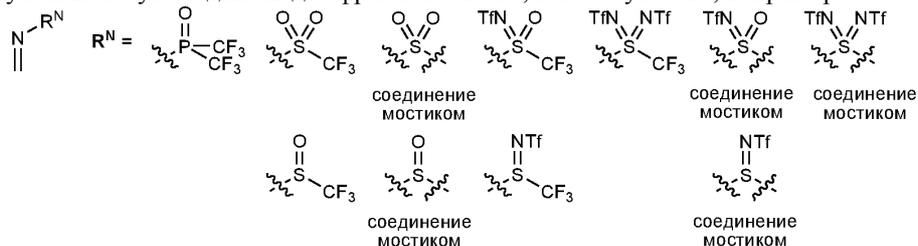
В приведенной выше формуле (I) R^1 также может образовывать кольцевую систему с любым из R^2 , R^3 или R^4 , а другие два из R^2 , R^3 или R^4 могут образовывать кольцевую систему друг с другом. Таким образом, одна кольцевая система может быть образована с помощью одного фосфоримидатного звена или одно фосфоримидатное звено может быть присоединено к другому фосфоримидатному звену с любой стороны фрагмента, содержащего амидный центр.

Как указано выше, R^N обозначает электроноакцепторную группу, выбранную из -алкила, -СО-алкила, -(СО)-О-алкила, сулфинил-алкила, сульфонил-алкила, -(P=O)-диалкила, где алкил представляет собой C_1 - C_{20} -алифатический углеводород с линейной цепью, разветвленной цепью или циклический углеводород, содержащий по меньшей мере один галоген, предпочтительно F и/или Cl, в качестве заместителя алкильного остатка; арила, -СО-арила, -(СО)-О-арила, сулфинил-арила, сульфонил-арила, -(P=O)-диарила, где арил представляет собой C_6 - C_{18} -ароматический углеводород, предпочтительно содержащий по меньшей мере один галоген, предпочтительно F и/или Cl, в качестве заместителя арильного остатка; гетероарила, -СО-гетероарила, -(СО)-О-гетероарила, сулфинил-гетероарила, сульфонил-гетероарила, -(P=O)-дигетероарила, где гетероарил представляет собой C_2 - C_{20} -ароматический углеводород, предпочтительно содержащий по меньшей мере один галоген, предпочтительно F и/или Cl, в качестве заместителя гетероарильного остатка; или в случае, если X обозначает NR^N , один R^N может представлять собой мостик R^{N1} , соединяющий два фрагмента P=N- с образованием кольцевой структуры формулы



в которой R^{N1} обозначает -(SO)-, -(SO₂)- или -(NR^{N2})-, где R^{N2} обозначает электроноакцепторную группу, выбранную из -алкила, -СО-алкила, -(СО)-О-алкила, где алкил представляет собой C_1 - C_{20} -алифатический углеводород с линейной цепью, разветвленной цепью или циклический углеводород, содержащий по меньшей мере один галоген, предпочтительно F или Cl, в качестве заместителя алкильного остатка.

Как указано выше, в случае, если X обозначает NR^N , может содержаться только один R^N и может представлять собой мостик R^{N1} , соединяющий два фрагмента P=N-, как это описано выше. Обычно R^N предпочтительно может быть выбран из числа электроноакцепторных групп, которые присоединены к любому атому Р или могут соединять два фрагмента P=N-, как это указано, например:



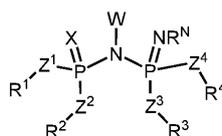
где Tf обозначает предпочтительную трифторметансульфонильную группу или, чаще, полифтор- или перфторалкилсульфонильную группу, где алкилом может являться алифатическая углеводородная группа C_1 - C_8 .

В приведенной выше формуле (I) W обозначает заместитель, способный образовывать связь с фосфорамидимидатным фрагментом, которая может являться ионной или ковалентной связью, которая также может быть поляризована, и, таким образом, W выбран из водорода, галогена, металла, такого как 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, или катионной органической группы, как это приведено в качестве примера на представленной ниже схеме 2, или замещенной содержащей кремний группы, такой как $-\text{SiR}^{\text{I}}\text{R}^{\text{II}}\text{R}^{\text{III}}$, где R^{I} , R^{II} и R^{III} могут быть одинаковыми или разными и каждый обозначает водород, галоген, C_1 - C_{20} -алифатические углеводороды с линейной цепью, разветвленной цепью или циклические углеводороды, необязательно содержащие одну или более ненасыщенных связей, такие как C_1 - C_{20} -алкил, C_2 - C_{20} -алкенил или C_2 - C_{20} -алкинил, C_3 - C_8 -гетероциклоалкил или C_6 - C_{20} -ароматический углеводород и частично гидрированные по арену формы, такие как арил, арил(C_1 - C_6)алкил, гетероарил(C_1 - C_6)алкил, каждый углеводород необязательно замещен одной или более группами, выбранными из C_1 - C_{20} -алифатических углеводородов с линейной цепью, разветвленной цепью или циклических углеводородов, необязательно содержащих одну или более ненасыщенных связей, таких как C_1 - C_{20} -алкил, C_2 - C_{20} -алкенил или C_2 - C_{20} -алкинил, C_3 - C_8 -гетероциклоалкила или C_6 - C_{20} ароматического углеводорода и частично гидрированных по арену форм, таких как арил, арил(C_1 - C_6)алкил, гетероарил(C_1 - C_6)алкил, или гетерозаместителей. Предпочтительно, если W обозначает водород или указанные выше замещенные содержащие кремний группы.

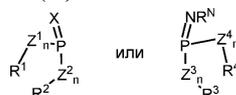
Выражение "их частично гидрированные по арену формы" означает, что в случае, если ароматическая структура содержит более одного ароматического цикла, как в случае нафталина, то по меньшей мере один оставшийся ароматический цикл может быть частично или полностью гидрирован.

Для образования ионной пары анионная форма может быть дополнена любым катионом.

В одном варианте осуществления приведенных выше формул (I) Z^1 - Z^4 независимо обозначают O, S или NR^{N} , предпочтительно O, n равно 1 и X, R^1 - R^4 , R^{N} , а также W являются такими, как определено выше, как это представлено формулой (II)

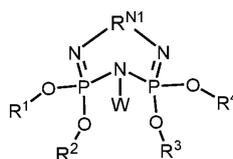


(II).



В таких формулах (I) и (II) фрагмент также может представлять собой 5-10-членную кольцевую структуру, состоящую из (R^1 , R^2 , Z^1 , Z^2 и $-\text{PX}-$) или (R^3 , R^4 , Z^3 , Z^4 и $-\text{PNR}^{\text{N}}-$) соответственно, где R^1 - R^4 , Z^1 - Z^4 , n, R^{N} , X и W являются такими, как определено выше.

В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (II) два фрагмента NR^{N} могут быть заменены одним фрагментом NR^{n} , соединяющим мостиком два атома P, как это представлено формулой (IIIa)

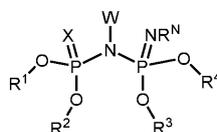


(IIIa)

в которой R^1 - R^4 и W являются такими, как определено выше;

R^{n1} обозначает $-(\text{SO})-$, $-(\text{SO}_2)-$ или $-(\text{NR}^{\text{n2}})-$, где R^{n2} обозначает электроноакцепторную группу, выбранную из -алкила, -CO-алкила, $-(\text{CO})-\text{O}$ -алкила, где алкил представляет собой C_1 - C_{20} -алифатический углеводород с линейной цепью, разветвленной цепью или циклический углеводород, содержащий по меньшей мере один галоген, предпочтительно F или Cl, в качестве заместителя алкильного остатка.

В других вариантах осуществления соединений формулы (II) хиральный фосфорамидимидат, предлагаемый в настоящем изобретении, описывается формулой (IIIb), в которой Z^1 - Z^4 обозначают O, R^1 - R^4 , X, R^{N} и W являются такими, как определено выше:



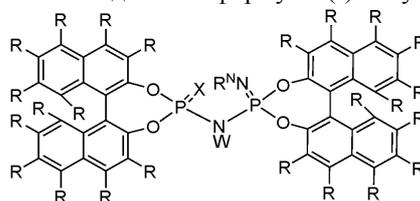
(IIIb)

в которой R^{N} обозначают электроноакцепторные группы, которые являются одинаковыми или разными для каждого атома N и выбраны из -алкила, -CO-алкила, $-(\text{CO})-\text{O}$ -алкила, сульфинил-алкила, суль-

фонил-алкила, $-(P=O)$ -диалкила, где алкил представляет собой C_1 - C_{20} алифатический углеводород с линейной цепью, разветвленной цепью или циклический углеводород, содержащий по меньшей мере один галоген, предпочтительно F и/или Cl, в качестве заместителя алкильного остатка; арила, $-CO$ -арила, $-(CO)-O$ -арила, сулфинил-арила, сульфонил-арила, $-(P=O)$ -диарила, где арил представляет собой C_6 - C_{18} -ароматический углеводород, предпочтительно содержащий по меньшей мере один галоген, предпочтительно F и/или Cl, в качестве заместителя арильного остатка; гетероарила, $-CO$ -гетероарила, $-(CO)-O$ -гетероарила, сулфинил-гетероарила, сульфонил-гетероарила, $-(P=O)$ -дигетероарила, где гетероарил представляет собой C_2 - C_{20} -ароматический углеводород, предпочтительно содержащий по меньшей мере один галоген, предпочтительно F и/или Cl, в качестве заместителя гетероарильного остатка.

В таких формулах (I), (II) или (IIIa/b) по меньшей мере один из $(R^1, R^2, Z^1$ и $Z^2)$ и $(R^3, R^4, Z^3$ и $Z^4)$ соответственно может образовывать кольцевую структуру, образованную из содержащей мостик ароматической структуры, такой как необязательно замещенный бифенил, BINOL, TADDOL, VAPOL, SPINOL, 1,1'-бинафталин, 1,1'-биантрацен, 1,1'-бифенантрен, или частично гидрированной по арену формы такой ароматической кольцевой структуры, такой как 8H-BINOL, каждая из указанных кольцевых систем необязательно содержит один или более заместителей, которые в каждом положении могут быть одинаковыми или разными и каждый выбран из группы, включающей водород, гетерозаместители, C_1 - C_{20} -алифатические углеводороды с линейной цепью, разветвленной цепью или циклические углеводороды, необязательно содержащие одну или более ненасыщенных связей, такие как C_1 - C_{20} -алкил, C_2 - C_{20} -алкенил или C_2 - C_{20} -алкинил, C_3 - C_8 -гетероциклоалкил или C_6 - C_{20} -ароматический углеводород и частично гидрированные по арену формы, такие как арил, арил(C_1 - C_6)алкил, гетероарил(C_1 - C_6)алкил, каждый углеводород необязательно замещен одной или более группами, выбранными из C_1 - C_{20} -алифатических углеводородов с линейной цепью, разветвленной цепью или циклических углеводородов, необязательно содержащих одну или более ненасыщенных связей, таких как C_1 - C_{20} -алкил, C_2 - C_{20} -алкенил или C_2 - C_{20} -алкинил, C_3 - C_8 -гетероциклоалкила или C_6 - C_{20} -ароматического углеводорода и частично гидрированных по арену форм, таких как арил, арил(C_1 - C_6)алкил, гетероарил(C_1 - C_6)алкил, или гетерозаместителей, где n, R^N , X и W являются такими, как определено выше, включая его таутомерные и ионные формы и их производные. В таких формулах (IIIa/b) кольцевые структуры, образованные с помощью $(R^1, R^2, Z^1$ и $Z^2)$ и $(R^3, R^4, Z^3$ и $Z^4)$ могут быть одинаковыми или разными и могут являться хиральными, где n, R^N , X и W являются такими, как определено выше.

В другом варианте осуществления соединения формулы (I) могут описываться формулой (IV)



(IV)

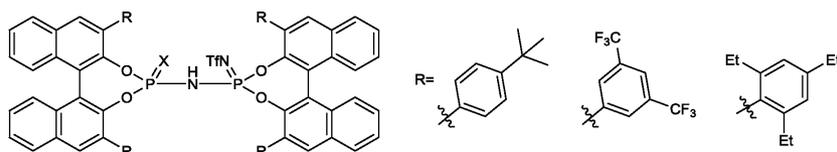
где заместитель R в каждом положении может быть одинаковым или разным и каждый из них выбран из группы, включающей водород, гетерозаместители, C_1 - C_{20} -алифатические углеводороды с линейной цепью, разветвленной цепью или циклические углеводороды, необязательно содержащие одну или более ненасыщенных связей, такие как C_1 - C_{20} -алкил, C_2 - C_{20} -алкенил или C_2 - C_{20} -алкинил, C_3 - C_8 -гетероциклоалкил или C_6 - C_{20} -ароматический углеводород и частично гидрированные по арену формы, такие как арил, арил(C_1 - C_6)алкил, гетероарил(C_1 - C_6)алкил, и каждый углеводород необязательно замещен одной или более группами, выбранными из C_1 - C_{20} -алифатических углеводородов с линейной цепью, разветвленной цепью или циклических углеводородов, необязательно содержащих одну или более ненасыщенных связей, таких как C_1 - C_{20} -алкил, C_2 - C_{20} -алкенил или C_2 - C_{20} -алкинил, C_3 - C_8 -гетероциклоалкила или C_6 - C_{20} -ароматического углеводорода и частично гидрированных по арену форм, таких как арил, арил(C_1 - C_6)алкил, гетероарил(C_1 - C_6)алкил, или гетерозаместителей; и R^N , X и W являются такими, как определено выше,

включая его таутомерные и ионные формы и их производные.

Предпочтительно, если заместители R, содержащиеся в структуре, предпочтительно кольцевой структуре, расположенные рядом со связью $-Z-P-$, такой как связь $-O-P-$, представляют собой объемные группы и также могут быть выбраны из числа групп, определенных для R^N , или гетерозаместителей.

По существу, для соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, в качестве хиральных групп можно использовать любые хиральные группы. Если другая группа в каждом случае не является хиральной, то группы R^1 - R^4 обозначают любую органическую группу, которая может быть насыщенной или ненасыщенной, линейной, циклической или гетероциклической, ароматической и/или гетероароматической.

Три примера указанного соединения, описывающегося формулой (IV), в которой X может обозначать O или NTf, приведены ниже:



В органическом синтезе, в особенности в синтезе фармацевтически активных соединений, в качестве катализаторов часто используют хиральные соединения, чтобы получить искомым продукт, обладающий высокой энантиомерной или диастереоизомерной чистотой.

Согласно изобретению установлено, что соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, являются хорошо подходящими для использования в качестве катализаторов для энантиоселективного синтеза. В этом случае они действуют, как хиральные кислоты Бренстеда или их сопряженные основания в качестве хиральных анионов при энантиоселективном катализе, направляемом противоионами.

Приведенные ниже определения в такой же степени применимы к отдельным группам R, R^N, R^{N1}, R^{N2} и R¹-R⁴, как это указано ниже.

Гетерозаместитель, определенный в настоящем изобретении, может быть выбран из группы, включающей OH, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SO₃H, моногалогенметильную группу, дигалогенметильную группу, тригалогенметильную группу, CF(CF₃)₂, SF₅, амин, присоединенный через атом N, -O-алкил (алкоксигруппу), -O-арил, -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, амид, присоединенный через атом C или N, формильную группу, C(O)-R^S, COOM, где M обозначает металл, такой как Na или K. Радикалы R^S могут быть одинаковыми или разными и каждый независимо друг от друга обозначает алифатическую, гетероалифатическую, ароматическую или гетероароматическую группу, каждая из которых необязательно дополнительно замещена одним или более гетерозаместителями, алифатическими, гетероалифатическими, ароматическими или гетероароматическими группами.

Алифатические углеводороды, включая алкил, алкенил и алкинил, могут включать углеводороды с линейной цепью, разветвленные и циклические углеводороды.

Гетероалифатический означает углеводород, включая алкил, алкенил и алкинил, которые могут включать углеводороды с линейной цепью, разветвленные и циклические углеводороды, где один или более атомов углерода замещены гетероатомом.

Если описать подробнее, то C₁-C₂₀-алкил может обладать линейной или разветвленной цепью и содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 атомов углерода. Алкилом может являться C₁-C₆-алкил, предпочтительно метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил, а также пентил, 1-, 2- или 3-метилпропил, 1,1-, 1,2- или 2,2-диметилпропил, 1-этилпропил, гексил, 1-, 2-, 3- или 4-метилпентил, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- или 3,3-диметилбутил, 1- или 2-этилбутил, 1-этил-1-метилпропил, 1-этил-2-метилпропил, 1,1,2- или 1,2,2-триметилпропил. Замещенными алкильными группами являются трифторметил, пентафторэтил и 1,1,1-трифторэтил.

Циклоалкил может означать циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил или циклогептил.

Алкенил может означать C₂-C₂₀-алкенил. Алкинил может означать C₂-C₂₀-алкинил.

Указанные ненасыщенные алкенил- или алкинильные группы можно использовать для связывания соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, с носителем, таким как полимер, для использования в качестве иммобилизованного катализатора.

Галоген означает F, Cl, Br или I.

Алкоксигруппа предпочтительно означает C₂-C₁₀-алкоксигруппу, такую как метоксигруппа, этокси-группа, пропоксигруппа, трет-бутоксигруппа и т.п.

C₃-C₈-Гетероциклоалкил, содержащий один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, предпочтительно означает 2,3-дигидро-2-, -3-, -4- или -5-фурил, 2,5-дигидро-2-, -3-, -4- или -5-фурил, тетрагидро-2- или -3-фурил, 1,3-диоксолан-4-ил, тетрагидро-2- или -3-тиенил, 2,3-дигидро-1-, -2-, -3-, -4- или -5-пирролил, 2,5-дигидро-1-, -2-, -3-, -4- или -5-пирролил, 1-, 2- или 3-пирролидинил, тетрагидро-1-, -2- или -4-имидазоллил, 2,3-дигидро-1-, -2-, -3-, -4- или -5-пиразолил, тетрагидро-1-, -3- или -4-пиразолил, 1,4-дигидро-1-, -2-, -3- или -4-пиридил, 1,2,3,4-тетрагидро-1-, -2-, -3-, -4-, -5- или -6-пиридил, 1-, 2-, 3- или 4-пиперидинил, 2-, 3- или 4-морфолинил, тетрагидро-2-, -3- или -4-пиранил, 1,4-диоксанил, 1,3-диоксан-2-, -4- или -5-ил, гексагидро-1-, -3- или -4-пиридазинил, гексагидро-1-, -2-, -4- или -5-пиримидинил, 1-, 2- или 3-пиперазинил, 1,2,3,4-тетрагидро-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- или -8-хинолил, 1,2,3,4-тетрагидро-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- или -8-изохинолил, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- или 8-3,4-дигидро-2H-бензо-1,4-оксазинил.

Необязательно замещенный означает незамещенный или монозамещенный, дизамещенный, тризамещенный, тетразамещенный, пентазамещенный или даже содержащий более заместителей каждого атома водорода, содержащегося в углеводороде.

Арил может означать фенил, нафтил, антраценил, фенантринил или бифенил.

Арилалкил может означать бензил.

Гетероарил, содержащий один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, предпочтительно означает 2- или 3-фурил, 2- или 3-тиенил, 1-, 2- или 3-пирролил, 1-, 2-, 4- или 5-имидазоллил, 1-, 3-, 4- или 5-пиразолил, 2-, 4- или 5-оксазолил, 3-, 4- или 5-изоксазолил, 2-, 4- или 5-тиазолил, 3-, 4- или

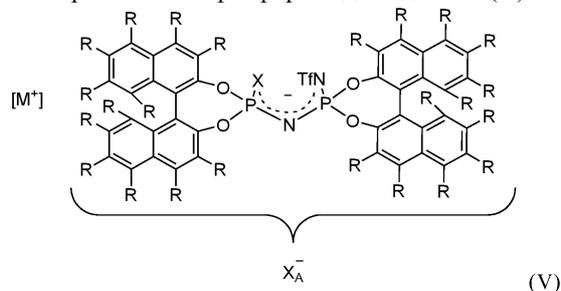
5-изотиазолил, 2-, 3- или 4-пиридил, 2-, 4-, 5- или 6-пиримидинил, также предпочтительно означает 1,2,3-триазол-1-, -4- или -5-ил, 1,2,4-триазол-1-, -3- или -5-ил, 1- или 5-тетразолил, 1,2,3-оксадиазол-4- или -5-ил, 1,2,4-оксадиазол-3- или -5-ил, 1,3,4-тиадиазол-2- или -5-ил, 1,2,4-тиадиазол-3- или -5-ил, 1,2,3-тиадиазол-4- или -5-ил, 3- или 4-пиридазинил, пиразинил, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-индолил, 4- или 5-изоиндолил, 1-, 2-, 4- или 5-бензимидазолил, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-бензопиразолил, 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензоксазолил, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-бензизоксазолил, 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензотиазолил, 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензизотиазолил, 4-, 5-, 6- или 7-бенз-2,1,3-оксадиазолил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-хинолил, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-изохинолил, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-циннолинил, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-хиназолинил, 5- или 6-хиноксалинил, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- или 8-2Н-бензо-1,4-оксазинил, также предпочтительно означает 1,3-бензодиоксол-5-ил, 1,4-бензодиоксан-6-ил, 2,1,3-бензотиадиазол-4- или -5-ил или 2,1,3-бензоксадиазол-5-ил.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения как, например, представлено формулой (IV), по меньшей мере один из R, расположенный рядом со связью -O-P-, не обозначает водород и выбран из группы, включающей метил, этил, изопропил, циклогексил, циклопентил, фенил, 2,4,6-триизопропилфенил, 2,4,6-триэтилфенил, 2,6-диэтилфенил, 2,6-диизопропилфенил, 2-изопропилфенил, 5-метил-2-изопропилфенил, мезитил, 9-фенантрил, 9-антраценил, ферроценил, N-(перфторфенил)ацетамид, N-(4-хлорфенил)ацетамид, N-(нафталин-1-ил)ацетамид, N-бензгидрил-ацетамид, N-(2,6-диизопропилфенил)ацетамид, 6,8-диметилпирен-2-ил, 2-пиренил, 1-антраценил, кораннулен, порфирина, 1-нафтил, 2-нафтил, 4-бифенил, 3,5-(трифторметил)фенил, 2,6-диметилфенил, трет-бутил, трис-метилсилил, трет-бутилдиметилсилил, фенилдиметилсилил, метилдифенилсилил, трис-мезитилсилил, трис-фенилсилил, 4-нитрофенил и 2,6-метил-4-бутилфенил, трифторметил, неразветвленные (линейные) и разветвленные (C₁-C₁₂)перфторалкилы, 3,4,5-трифторфенил, 1,3-бис-(перфторпропан-2-ил)фенил, 1,3-бис-(перфторбутил)фенил и/или пентафторфенил, а также фторид, хлорид, бромид, йодид, COOH, B(OH)₂, B(алкил)₂, B(O-алкил)₂, B(пинакол), BF₃X, где X = Na или K, OTf. Другими группами предпочтительно являются атомы водорода.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно превратить в органические соли, соли с металлами или комплексы с металлами с использованием стадий реакций, которые сами по себе хорошо известны специалистам в данной области техники. В одном возможном варианте осуществления фосфорамидимидаты вводят в реакцию с соответствующей солью металла, например с карбонатом или ацетатом соответствующего металла. Примеры органических солей, солей с металлами и комплексов с металлами представлены на схеме 1 с помощью формулы (V).

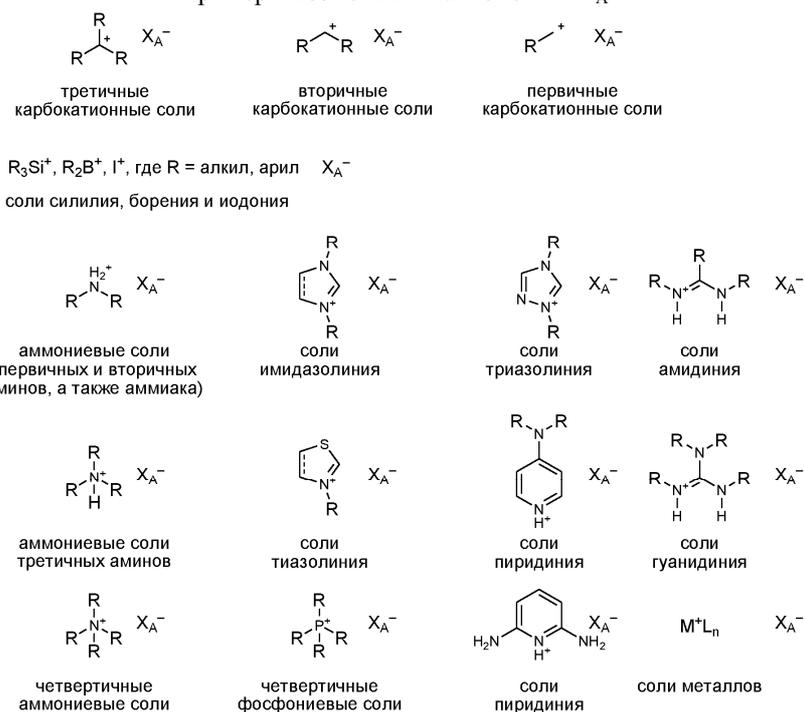
Схема 1

Общие примеры солей с металлами и комплексов с металлами, образованных фосфорамидимидатами (V)



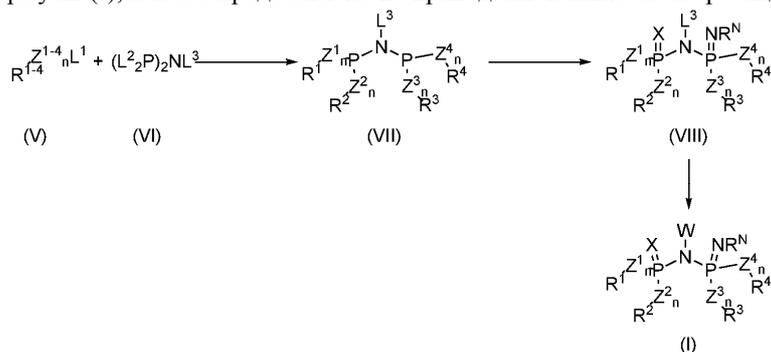
На схеме 1 любой катион металла или органический катион, например третичные аммониевые ионы, может быть представлен с помощью M. Хотя на схеме 1 соединения представлены в виде солей, точная структура, образованная с металлами, не известна, они также могут обладать структурой комплексов с металлами. Поэтому для задач настоящего изобретения используют выражение "соли с металлами или комплексы с металлами". Соединения с металлами не ограничены соединениями или комплексами с конкретными металлами. Подходящие соединения с металлами образованы с 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.

Схема 2

Примеры возможных катионов $M^+X_A^-$ 

Фосфорамидимидаты, предлагаемые в настоящем изобретении (в их ионной форме обозначены, как X_A^-), и их органические соли, соли с металлами и комплексы с металлами можно получить по типичному пути реакции, представленному для имидо-ди-(BINOL-фосфата).

Настоящее изобретение также относится к способам получения фосфорамидимидатов, предлагаемых в настоящем изобретении. Способ получения указанных хиральных фосфорамидимидатов общей формулы (I) может включать стадии введения в реакцию соединения общей формулы (V) с соединением формулы (VI) при одинаковых стехиометрических количествах в присутствии основного соединения в органическом растворителе с получением соединения формулы (VII), последующего введения соединения (VII) в двухстадийную реакцию окисления, например, с азидом трифторметансульфоновой кислоты, с получением соединения (VIII) и в заключение удаления отщепляющейся группы L с получением соединения общей формулы (I), как это представлено на приведенной ниже схеме реакций:



где L^1 обозначает положительно заряженную отщепляющуюся группу, выбранную из водорода, металла, выбранного из 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, или органической катионной группы, или замещенной содержащей кремний группы $-SiR^I R^{II} R^{III}$, где R^I , R^{II} и R^{III} могут быть одинаковыми или разными и являются такими, как определено выше;

L^2 обозначает отрицательно заряженную отщепляющуюся группу, выбранную из галогена, алкоксигруппы, арилоксигруппы, гетероарилоксигруппы, сульфонил или гетероарила;

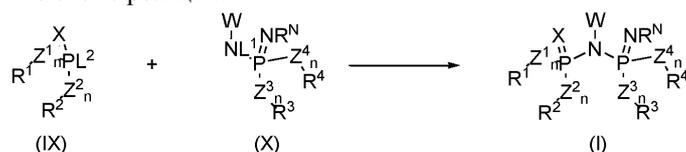
L^3 обозначает отщепляющуюся группу, выбранную из водорода, галогена, алкила, алкоксигруппы, арилоксигруппы, гетероарилоксигруппы, арила, гетероарила; и

R^{1-4} , Z^{1-4} , X и W являются такими, как определено выше.

В указанном способе основным соединением может являться органический амин, такой как триметиламин, который растворим в органическом растворителе, таком как толуол.

Другой способ получения хиральных фосфорамидимидатов общей формулы (I) включает стадии введения в реакцию соединения общей формулы (IX) с соединением формулы (X) в присутствии основ-

ного соединения в органическом растворителе с получением соединения формулы (I), как это представлено на приведенной ниже схеме реакции:

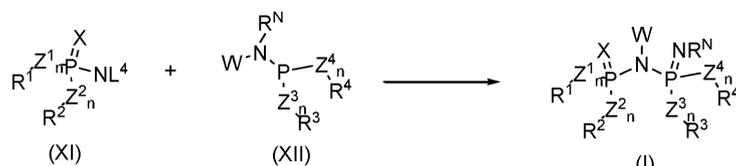


где L^1 обозначает положительно заряженную отщепляющуюся группу, выбранную из водорода, металла выбранного из Li, Na, K, Rb, Cs, Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Sc, Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Y, Zr, Mo, Ru, Rh, Pd, Ag, W, Re, Os, Ir, Pt, Au, Al, Pb, La, Sm, Eu, Yb, U, или органической катионной группы, или замещенной содержащей кремний группы $-\text{SiR}^I\text{R}^{\text{II}}\text{R}^{\text{III}}$, где R^I , R^{II} и R^{III} могут быть одинаковыми или разными и являются такими, как определено выше;

L^2 обозначает отрицательно заряженную отщепляющуюся группу, выбранную из галогена, алкоксигруппы, арилоксигруппы, гетероарилоксигруппы, сульфоила или гетероарила; и R^{1-4} , Z^{1-4} , X и W являются такими, как определено выше.

В этом случае основным соединением также может являться органический амин, такой как триметиламин, который растворим в органическом растворителе, таком как толуол.

Еще один способ получения хиральных фосфорамидимидатов общей формулы (I) включает стадии введения в реакцию соединения общей формулы (V) с соединением формулы (VI) в органическом растворителе с получением соединения формулы (I), как это представлено на приведенной ниже схеме реакции:

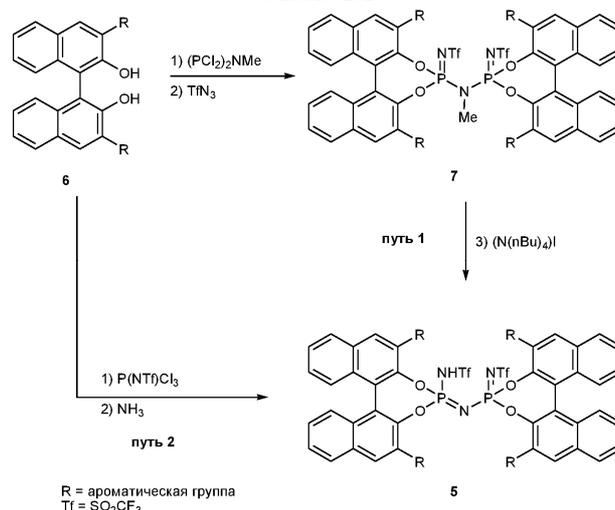


где L^4 обозначает отщепляющуюся группу, выбранную из N_2 или комбинации L^1 и L^2 ; и R^{1-4} , Z^{1-4} , X и W являются такими, как определено выше.

В этом случае органическим растворителем может являться растворитель или смесь растворителей, толуола и THF (тетрагидрофуран).

Подробнее, фосфорамидимидаты, предлагаемые в настоящем изобретении (в их ионной форме обозначены, как X_A), и их органические соли, соли с металлами и комплексы с металлами можно получить по типичному пути реакции, представленному для имидо-ди-(BINOL-фосфата).

Схема 2.1

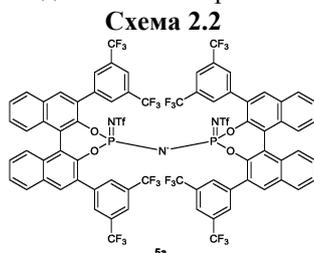


Превращение образованных из BINOL диолов (6) проводят путем димеризации с использованием имеющегося в продаже $(\text{PCl}_2)_2\text{NMe}$ с последующим окислением с помощью $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{N}_3$ (реакция Штаудингера) с получением соединения 7, которое деметируют и получают предшественник катализатора 5 (схема 2.1, путь 1). После первичного применения нового катализатора, обеспечивающего неизвестные ранее реакционные способности и хорошие энантиоселективности при реакциях Хосоми-Сакураи, авторы настоящего изобретения разработали путь 2, однореакторный синтез катализатора (схема 2.1, путь 2).

Критически важным фактором является использование аналитически чистого $\text{P}(\text{NTf})\text{Cl}_3$. Во всех описанных методиках получения $\text{P}(\text{NTf})\text{Cl}_3$ необходимо использовать взрывоопасные и/или токсичные химические вещества и в результате получают содержащее примеси вещество. Авторы настоящего изобретения разработали проводимую в твердой фазе реакцию, в которой TfNH_2 и PCl_5 нагревают при по-

ниженном давлении, и после проводимой один раз фракционной дистилляции получают аналитически чистый $P(NTf)Cl_3$. С использованием этого реагента авторы настоящего изобретения получили новый катализатор-димер 5 из имеющихся в продаже диолов, образованных из BINOL, замещенного в положении 3,3'.

Поэтому настоящее изобретение также относится к способу получения ключевого соединения $P(NTf)Cl_3$ путем взаимодействия $TfNH_2$ с превышающим стехиометрическое количество PCl_5 (1-2 эквивалентного количества), проводимой при пониженном давлении, равном менее 760 мбар, предпочтительно равном от 100 до 400 мбар, при отсутствии растворителя и при температуре, находящейся в диапазоне от 80 до 200°C, до прекращения выделения газообразной хлористоводородной кислоты.



Чаще $P(NR^f)RP_{3-x}Cl_x$ можно получить путем взаимодействия R^fNH_2 и $PR_{5-y}^P Cl_y$ при превышающем стехиометрическое количество $PR_{5-y}^P Cl_y$ (1-2 эквивалентного количества), проводимой при пониженном давлении, равном менее 760 мбар, предпочтительно равном от 100 до 400 мбар, при отсутствии растворителя и при температуре, находящейся в диапазоне от 80 до 200°C, до прекращения выделения газообразной хлористоводородной кислоты, необязательно с последующей стадией выдерживания при указанной температуре в течение периода времени до 240 мин и необязательно с последующей стадией очистки полученного продукта, такой как перегонка, где x обозначает целое число, равное от 1 до 3, y обозначает целое число, равное от 1 до 5 и R^P обозначает углеводородные группы, которые могут быть одинаковыми или разными, и которые выбраны из алкила, алкоксигруппы, арила, арилоксигруппы, гетероарила и гетероарилоксигруппы, и которые содержат от 1 до 60 атомов углерода и являются необязательно замещенными. Затем полученный $P(NR^f)R_{3-x}^P Cl_x$ можно использовать для получения хиральных фосфорамидимидатов и их производных, предлагаемых в настоящем изобретении.

Авторы настоящего изобретения установили, что кристаллическая структура N-трифторметансульфонилфосфорамидимидата 5a и других соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, содержащих центральный N-трифторметансульфонилфосфорамидимидатный фрагмент, свидетельствует об образовании изолированного активного центра в сильно стерически жестком хиральном окружении (схема 2.2). Угол P-N-P меняется в диапазоне от 140 до 160°, что обеспечивает конформацию, предположительно содержащую внутримолекулярную водородную связь ($TfNH - O_2SCF_3$), стабилизирующую кислый протон, глубоко погруженный в хиральное микроокружение. Это способствует расположению протона у атома NTf, а не у мостикового атома N внизу, который также недоступен для субстратов вследствие наличия заместителей в положении 3,3'.

Использование структуры катализатора, предлагаемой в настоящем изобретении, позволило провести первую каталитическую реакцию Хосоми-Сакураи, протекающую с высокой энантиоселективностью (схема 3). Установлено, что N-трифторметансульфонилфосфорамидимидатный кислотный катализатор 5 является самым общим и давал разные гомоаллиловые спирты 8 с высокой энантиоселективностью (схема 3). Ароматические альдегиды 9 подвергали превращению при -78°C с использованием 1 мол.%

N-трифторметансульфонилфосфорамидимидата 5b, содержащего 2-нафтильные заместители в положении 3,3' двух основных цепей BINOL. Для более основных алифатических альдегидов 9 необходимы более высокие температуры и содержания катализатора (5 мол.%). В отличие от ароматических альдегидов для алифатических альдегидов можно использовать даже более низкие температуры (-90°C) и содержания катализатора (0,05 мол.%). Использование N-трифторметансульфонилфосфорамидимидата 5c с заместителями 3,5- $Me_2C_6H_3$ в положении 3,3' обеспечивало превосходные энантиоселективности. Показано, что электронные характеристики активного каталитического центра в значительной степени зависят от индукционного воздействия введенных заместителей. Электронодефицитный N-трифторметансульфонилфосфорамидимидат 5a практически не обладал активностью в реакции Хосоми-Сакураи, вместо этого алифатический альдегид 9e тримеризовался. Показано, что при использовании катализатора-димера 5c преимущественно происходит перенос силильной группы от алкена 8 к алифатическим альдегидам 9. При использовании сравнительно электронейтрального фосфорамидимидата 5d, замещенного просто фенилом, образуются только алифатические спирты 8 с низкими энантиоселективностями. Происходящий при использовании катализатора-димера 5c преимущественный перенос силильной группы преодолели путем использования хлорированных растворителей. Использование увеличенных содержаний катализатора (1 мол.%) давало содержащие триметилсилильную защитную группу спирты (выход 89%) при проведении реакции при -78°C в течение менее 2 ч. Линейные β - и

γ -разветвленные альдегиды также являлись подходящими субстратами. В препаративном масштабе 1,4 г альдегида подвергали превращению с помощью катализатора -6,8-диметилпирен-2-ила (10 мг, 0,05 мол.%) при -78°C в течение 5 дней. Последние разработки в области катализаторов - кислот Бренстеда и кислот Льюиса ограничены ароматическими или четвертичными альдегидами в реакции Хосоми-Сакураи. Авторы настоящего изобретения показали, что стерически ограниченные кислоты Бренстеда с экстремальными стерическими характеристиками и хиральными карманами, похожими на обнаруживаемые в ферментах, могут преодолеть эти ограничения и решить важные задачи в органическом синтезе. Эта структура типа "снизу вверх" катализатора, образующая полностью искусственные ферментоподобные карманы, впервые обеспечивает катализируемое кислотой Бренстеда энантиоселективное присоединение аллилтриметилсиланов к альдегидам. Авторы настоящего изобретения полагают, что мягкие условия проведения реакций могут найти применение при синтезе разнообразных натуральных продуктов и биологически активных молекул. Это сочетание катализаторов - кислот Бренстеда и кислот Льюиса позволяет оперировать с небольшими алифатическими и/или слабо связанными молекулами, для которых обычно необходим катализ переходными металлами.

Применение в качестве катализаторов.

Авторы настоящего изобретения провели разные исследования асимметрических реакций альдольного присоединения по Мукаяма и реакции Хосоми-Сакураи, катализируемых дисульфонидами, и уделили большое внимание асимметрической реакции присоединения аллилтриметилсиланов к альдегидам, катализируемой кислотой Бренстеда. Исследуемую асимметрическую реакцию присоединения аллилтриметилсиланов к карбонилам, протекающую с высокой селективностью, не проводили с использованием хиральных катализаторов - кислот Бренстеда, и авторы настоящего изобретения полагают, что отсутствие компактного хирального окружения для относительно небольшого О-силилированного оксониевого катиона, для которого отсутствуют специфически и стерически хорошо определенные взаимодействия с его хиральным анионом, приводят к плохой энантиофациальной дискриминации. В то время как большие активные центры в переходном состоянии могут приобретать разные геометрические конфигурации, приводящие к разным изомерам, ограниченное пространство может ограничить такую свободу и тем самым привести к увеличению селективности.

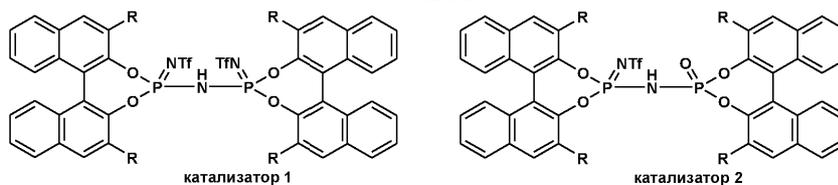
Авторы настоящего изобретения понимают, что для проведения реакции Хосоми-Сакураи необходимо сочетание двух независимых областей исследования, весьма важных для современного катализа кислотами Бренстеда. Комбинация стерически ограниченной кислоты Бренстеда и направленного на асимметрический противоанион силильного катиона (ACDC) катализа должна обеспечить протекание реакций с небольшими алифатическими субстратами при скоростях и количествах используемого катализатора, конкурентоспособных с ферментами и высокоактивными катализаторами на основе переходных металлов.

Таким образом, особые фосфорамидимидаты, предлагаемые в настоящем изобретении, и их органические соли, соли с металлами и комплексы с металлами являются особенно подходящими для использования в качестве сильных хиральных катализаторов - кислот Бренстеда или хиральных катализаторов - кислот Льюиса для многих реакций, в особенности для активации кетонов, альдегидов, алкенов, иминов, простых эфиров енолов, сложных эфиров, алкинов и ацеталей.

Реакции, в которых соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно использовать в качестве катализаторов, включают такие реакции, как реакции альдольного присоединения, винилогические реакции альдольного присоединения, реакции альдольного присоединения по Мукаяма, винилогические реакции альдольного присоединения по Мукаяма, реакции Мукаяма-Михаэля, реакции присоединения по Михаэлю, реакции Манниха, реакции присоединения TMSCN к альдегидам и кетонам и к иминам, реакции образования сложного эфира, реакции образования простого эфира, реакции пинаколиновой перегруппировки, реакции ацетализации, реакции переацетализации, реакции спиро-ацетализации и родственные реакции, реакции циклоприсоединения, реакции гидроаминирования, реакции гидроалкоксилрования, реакции гидратации, реакции галогеналкоксилрования, реакции галогенаминирования, реакции активации олефинов в целом, реакции Фриделя-Крафтса, реакции раскрытия эпоксидного цикла, реакции Риттера, реакции нуклеофильного замещения спиртов, асимметрические реакции раскрытия цикла, асимметрические реакции восстановления, реакции гидрирования с переносом водорода, реакции присоединения алкина, реакции присоединения имина, реакции Штрекера, реакции аллилирования, реакции пропаргилирования, реакции восстановления, реакции эпоксицирования, реакции метатезиса олефина, реакции изомеризации, реакции Дильса-Альдера, гетеро-реакции Дильса-Альдера, реакции аминализации, реакции иминиевого катализа и енаминового катализа, которые в качестве примеров приведены на представленных ниже схемах реакций.

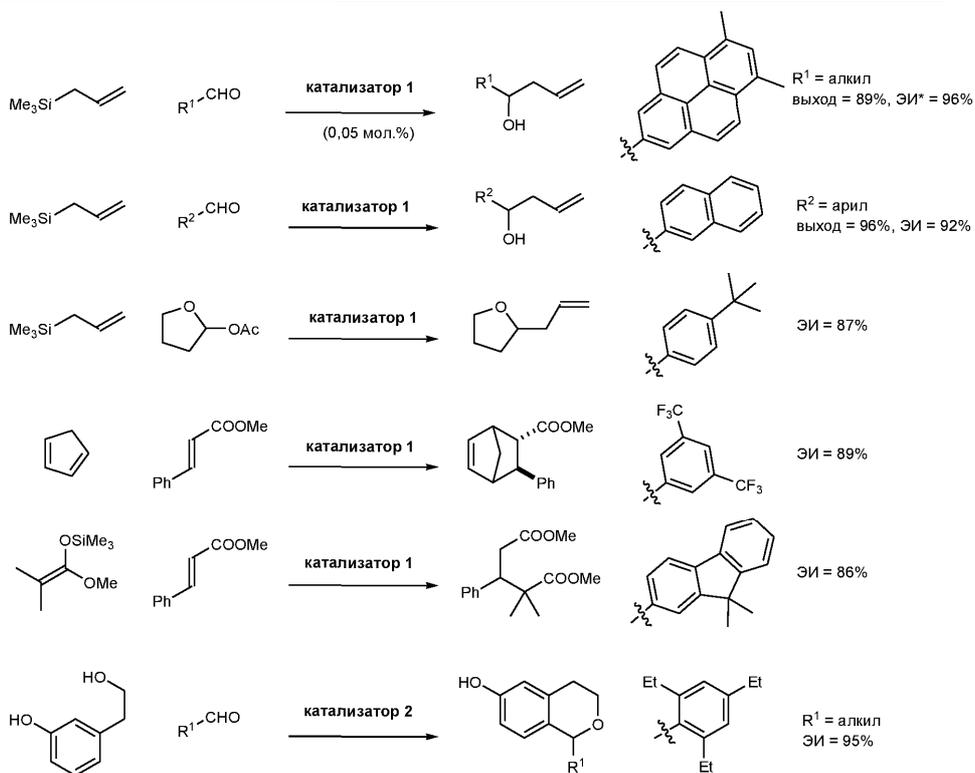
В частности, они применимы для реакций, приведенных на схемах 3 и 4, катализируемых катализаторами, описываемыми приведенной выше общей формулой, в которой R обладает представленной выше структурой.

Схема 3



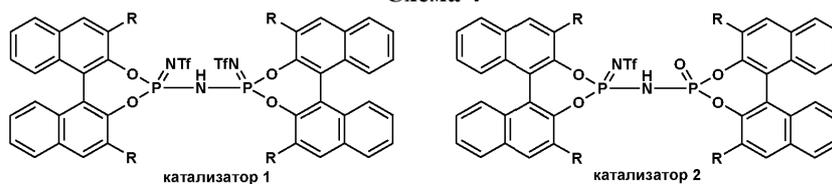
Применение

заместитель R в положении 3,3'

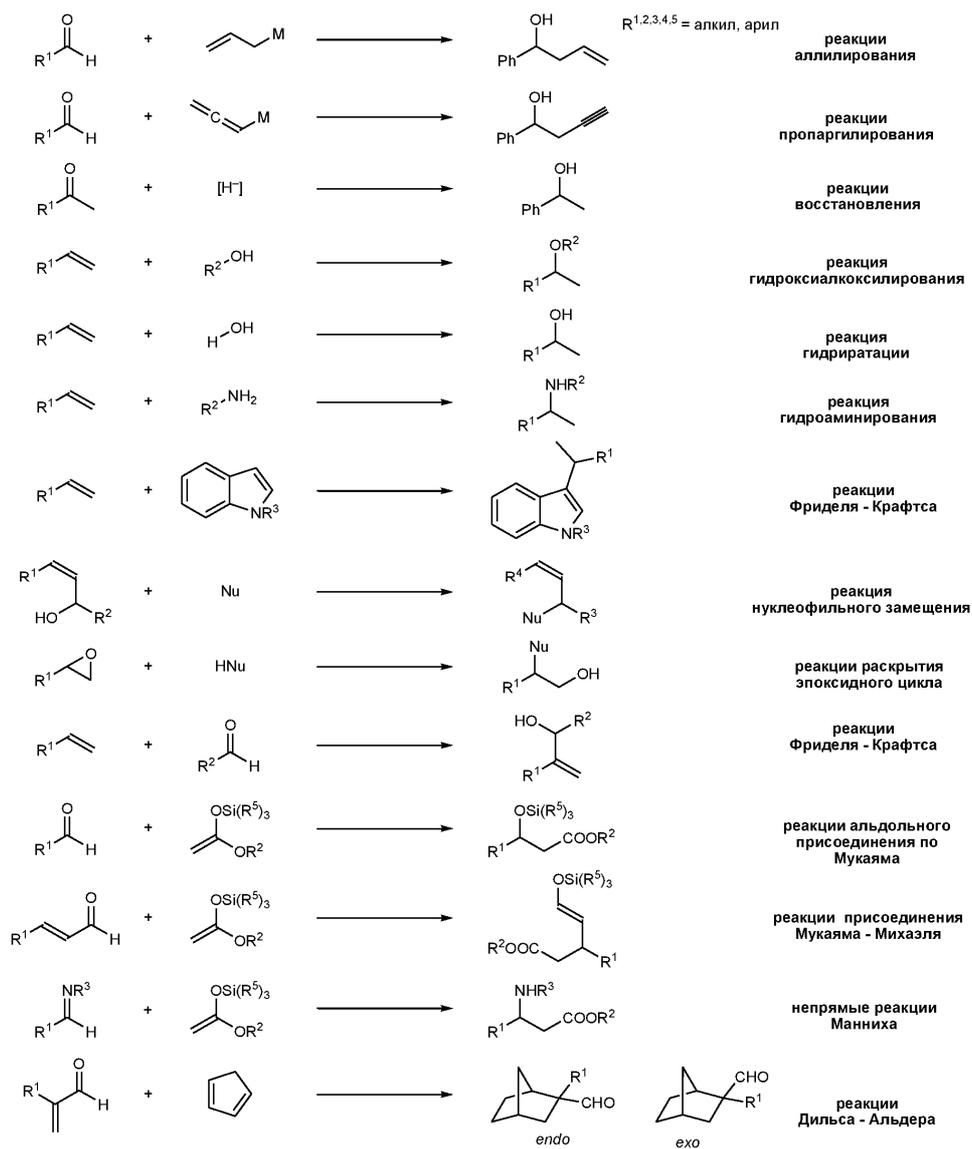


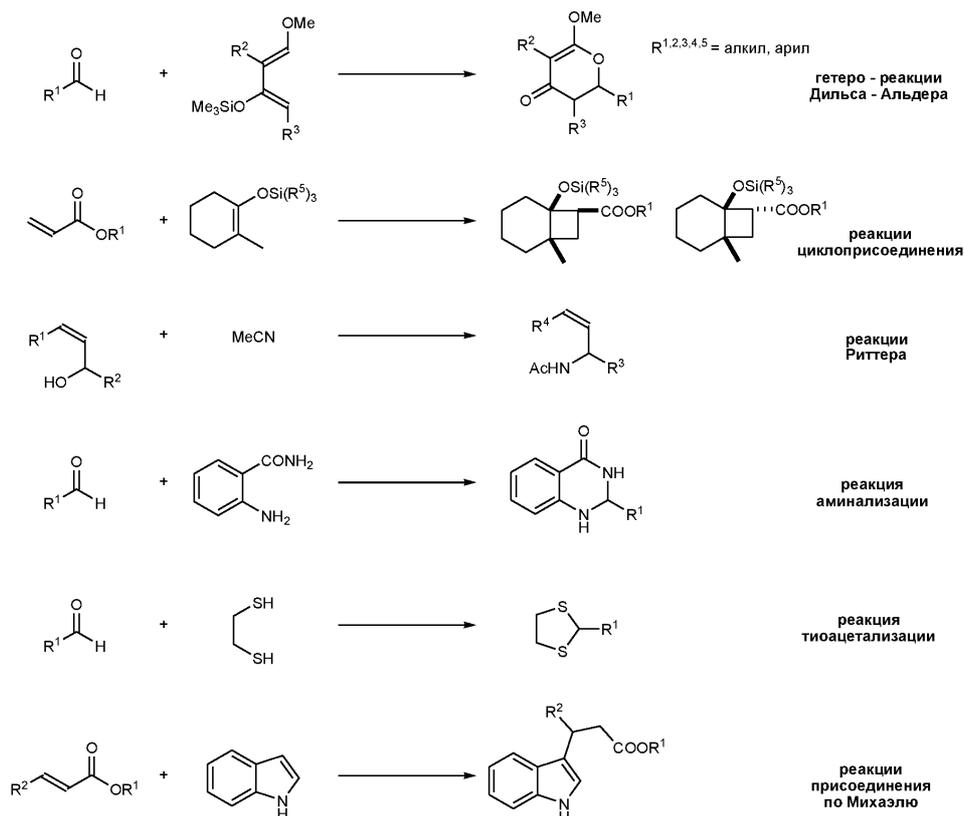
* ЭИ - энантимерный избыток.

Схема 4



Применение	катализатор	заместитель R в положении 3,3'
	катализатор 1 50 част./млн	<p>$R^1 = \text{алкил, арил}$ выход = 90%, ЭИ = 95%</p>
	катализатор 1 50 част./млн	<p>$R^1 = \text{алкил}$ выход = 99%, ЭИ = 48%</p>
	катализатор 1 50 част./млн	<p>$R^1 = \text{алкил, арил}$ в зависимости от заместителя</p>
	катализатор 1	<p>$R^1 = \text{алкил}, R^2 = \text{H, Hal}$ выход = 92%, отношение правовращающих изомеров = 7:93 (эндо:экто), ЭИ = 94%</p>
	катализатор 1	<p>$R^1 = \text{арил}$ ЭИ = 93%</p>
	катализатор 2	<p>$R^1 = \text{алкил}$ выход = 90%, ЭИ = 96%</p>
	катализатор 2	<p>$R^1 = \text{арил}$ выход = 86%, ЭИ = 93%</p>
	катализатор 1	<p>$R^1 = \text{арил}$ ЭИ = 61%</p>
	катализатор 1	<p>$R^1 = \text{алкил}, R^2 = \text{арил}$ ЭИ = 46%</p>
	катализатор 1	<p>$R^1 = \text{алкил}, R^2 = \text{арил}$ ЭИ = 67%</p>





Как можно видеть из приведенного выше описания, авторы настоящего изобретения разработали новый класс кислот Бренстеда, в частности, с использованием обладающего симметрией C_2 фосфорамидимидатного аниона. Соответствующая кислота должна обладать легко меняющимся относительным положением кислотно-основной пары вследствие свободного вращения вокруг связи P-N. Однако строение катализатора, предлагаемого в настоящем изобретении, предназначено для ограничения фосфорамидимидатного фрагмента одной N,N-син-конформацией, предпочтительно для двух одинаковых субфрагментов BINOL, содержащих объемные заместители в положении 3,3'. Авторы настоящего изобретения обнаружили, что введение двух субфрагментов BINOL приводит к их взаимоблокировке вследствие стерических препятствий, создаваемых заместителями в положении 3,3'.

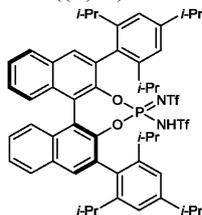
Прямым следствием этого является то, что субфрагменты BINOL не могут свободно вращаться и образованная молекулярная структура обладает очень большой жесткостью. Важно, что такое расположение также приводит к стерическому блокированию нежелательного альтернативного бренстедовского основного N-центра. Поскольку эти два субфрагмента BINOL являются идентичными, анион обладает симметрией C_2 и поэтому содержит основной бренстедовский каталитический центр только одного типа. Поэтому соответствующая кислота Бренстеда обладает одной каталитически активной бифункциональной кислотно-основной парой с фиксированной геометрией.

Таким образом, авторы настоящего изобретения показали, что новые кислоты Бренстеда с экстремальными стерическими характеристиками и хиральными карманами, похожими на обнаруживаемые в ферментах, могут преодолеть эти ограничения и решить важные задачи в органическом синтезе. В соответствии с настоящим изобретением описанные концепции открывают путь к проведению асимметрических реакций, в которых участвуют небольшие и слабо связанные молекулы, и их можно широко использовать.

Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано приведенными ниже примерами.

Примеры

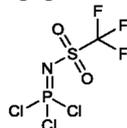
Пример 1. (S)-3,3'-бис-(2,4,6-Триизопропилфенил)-[1,1'-бинафталин]-2,2'-динафтил-N,N'-бис-((трифторметил)сульфонил)фосфорамидимидат ((+)-4)



В высушенной пламенем колбе в атмосфере аргона (S)-3,3'-бис-(2,4,6-триизопропилфенил)-[1,1'-бинафталин]-2,2'-диол (0,10 г, 0,15 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в свежеперегнанном пиридине (1,5 мл,

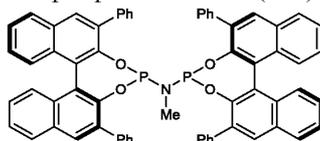
0,10 М), добавляли PCl_5 (63 мг, 0,30 ммоль, 2,0 экв.) и нагревали при 85°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ (комнатная температура), добавляли $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$ (0,27 г, 1,8 ммоль, 12 экв.) и N,N -диметилпиридин-4-амин (ДМАП, 10 мг, 0,08 ммоль, 0,5 экв.), нагревали при 85°C в течение 5 дней, охлаждали до КТ и концентрировали при пониженном давлении. Добавляли HCl (10 мл, 1,0 М), смесь экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (1×10 мл, 2×5 мл), промывали рассолом (10 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка с помощью КХ (колоночная хроматография) (силикагель, $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, от 0:1 до 1:49), подкисление с помощью CH_2Cl_2 (10 мл) с добавлением HCl (2×10 мл, 6,0 М) и последующая сушка при пониженном давлении с использованием MePh (3×3 мл) давали соединение (+)-4 (0,10 г, 66%) в виде коричневого твердого вещества.

Пример 2. ((Трифторметил)сульфонил)фосфоримидилтрихлорид ($\text{P}(\text{NTf})\text{Cl}_3$)



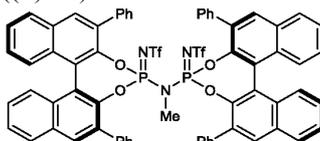
В высушенной пламенем колбе в атмосфере аргона, снабженной стержнем для магнитной мешалки, соединенной с охлаждаемой ловушкой, содержащей 10 мас.% водный раствор NaOH , и вакуумным насосом, смесь TfNH_2 (3,0 г, 20 ммоль, 1,0 экв.) и PCl_5 (5,5 г, 26 ммоль, 1,3 экв.) нагревали в атмосфере аргона при 110°C до прекращения выделения HCl . Жидкую смесь нагревали при 110°C , при давлении, равном 300 мбар, в течение 2 ч. За протеканием реакции следили с помощью ^1H , ^{19}F и ^{31}P ЯМР (ядерный магнитный резонанс), чтобы гарантировать полное израсходование TfNH_2 . Очистка полученной желтоватой прозрачной жидкости с помощью фракционной дистилляции (0,07 мбар, $t_{\text{кип}}=60^\circ\text{C}$, температура масляной бани = 90°C) давала $\text{P}(\text{NTf})\text{Cl}_3$ (3,5 г, 61%) в виде прозрачного бесцветного масла.

Пример 3. (S,S)-N-(2,6-Дифенилдинафто[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]диоксафосфепин-4-ил)-N-метил-2,6-дифенилдинафто[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]диоксафосфепин-4-амин (7dd)



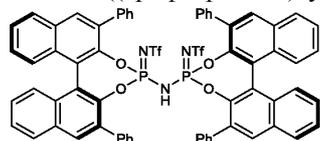
В высушенной пламенем колбе в атмосфере аргона (S)-3,3'-дифенил[1,1'-бинафталин]-2,2'-диол (0,32 г, 0,72 ммоль, 2,0 экв.) растворяли в MePh (2,4 мл, 0,30 М), (PChhNMe (84 мг, 0,36 ммоль, 1,0 экв.), Et_3N (0,44 г, 4,3 ммоль, 12,0 экв.), затем добавляли тетразол (10 мг, 0,14 ммоль, 0,4 экв.) в MeCN (0,32 мл, 0,50 М) и перемешивали при КТ в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью MePh (2,4 мл), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, что давало неочищенное соединение 7dd в виде бесцветного твердого вещества.

Пример 4. (S,S)-4,4'-(Метилазанедиил)-бис-(2,6-дифенилдинафто[2,1-d:1',2'-f][1,3,2])((трифторметил)сульфонил)фосфорамидимидат ((+)-7d)



К охлажденному льдом раствору NaN_3 (1,2 г, 18 ммоль, 50 экв.) в H_2O (3,0 мл, 6,0 М) добавляли раствор Tf_2O (1,0 г, 3,6 ммоль, 10 экв.) в CH_2Cl_2 (3,0 мл, 1,2 М), перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Добавляли H_2O (0,5 мл), слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (2×1 мл). Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и при 0°C в атмосфере аргона добавляли к (S,S)-N-(2,6-дифенилдинафто[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]диоксафосфепин-4-ил)-N-метил-2,6-дифенилдинафто[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]диоксафосфепин-4-амину (7dd) (0,35 г, 0,36 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, нагревали до КТ (удаляли охлаждающую баню), перемешивали при КТ в течение 28 ч и концентрировали при пониженном давлении. Очистка с помощью КХ (силикагель, МТБЭ (метил-трет-бутиловый эфир/гексаны, от 1:9 до 1:4) давала соединение (+)-7d (0,31 г, 68%) в виде бесцветного твердого вещества.

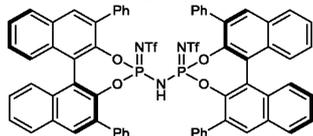
Пример 5. (S,S)-3,3'-Дифенил[1,1'-бинафталин]-2,2'-динафтил-N'-P,P-динафтокси-N-((трифторметил)сульфонил)фосфоримидоил-N-((трифторметил)сульфонил)фосфорамидимидат ((+)-5d)



Смесь (S,S)-4,4'-(метилазанедиил)-бис-(2,6-дифенилдинафто[2,1-d:1',2'-f][1,3,2])((трифторметил)сульфонил)фосфорамидимидата (7d) (0,13 г, 0,10 ммоль, 1,0 экв.) и $n\text{-Bu}_4\text{NI}$ (ТБАИ, 0,56 г, 1,5 ммоль, 15 экв.) в THF (2,0 мл, 0,05 М) нагревали при 45°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ,

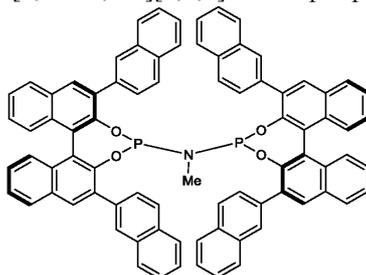
разбавляли с помощью МТБЭ (15 мл), промывали рассолом, с помощью NaHSO_3 , HCl (6,0 М), NaHCO_3 (по 10 мл каждого), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка с помощью КХ (силикагель, EtOAc /гексаны, от 3:7 до 2:3), подкисление с помощью CH_2Cl_2 (2 мл) с добавлением HCl (2 мл, 6,0 М), перемешивание при КТ в течение 0,5 ч, разбавление с помощью CH_2Cl_2 (8 мл), промывка с помощью HCl (2×10 мл, 6,0 М) и последующая сушка при пониженном давлении с использованием MePh (3×3 мл) давали соединение (+)-5d (0,10 г, 82%) в виде бесцветного твердого вещества.

Пример 6. (S,S)-3,3'-Дифенил[1,1'-бинафталин]-2,2'-динафтил-N'-P,P-динафтокси-N-((трифторметил)сульфонил)фосфоримидоил-N-трифторметил)сульфонил)фосфорамидимидат ((+)-5d)



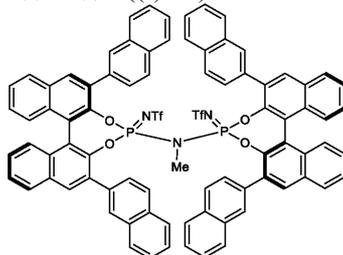
В высушенной пламенем колбе в атмосфере аргона (S)-3,3'-дифенил[1,1'-бинафталин]-2,2'-диол (2,02 г, 4,6 ммоль, 2,0 экв.) растворяли в MePh (15 мл, 0,30 М), добавляли $\text{P}(\text{NTf})\text{Cl}_2$ (1,37 г, 4,8 ммоль, 2,1 экв.), затем Et_3N (2,8 г, 27,6 ммоль, 12,0 экв.) и перемешивали при КТ в течение 15 мин. Добавляли NH_3 (39 мг, 2,3 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (6,6 мл, 0,35 М, титрованный раствор), перемешивали при КТ в течение 10 мин, затем нагревали при 100°C в течение 3 дней. Реакционную смесь охлаждали до КТ, разбавляли с помощью EtOAc (20 мл), промывали с помощью HCl (1,0 М) и рассолом (по 20 мл каждого), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка с помощью КХ (силикагель, EtOAc/MePh , 3:17), подкисление с помощью CH_2Cl_2 (2 мл) с добавлением HCl (2 мл, 6,0 М), перемешивание при КТ в течение 0,5 ч, разбавление с помощью CH_2Cl_2 (8 мл), промывка с помощью HCl (2×10 мл, 6,0 М) и последующая сушка при пониженном давлении с использованием MePh (3×3 мл) давали соединение (+)-5d (2,24 г, 78%) в виде бесцветного твердого вещества.

Пример 7. (R,R)-N-(2,6-Ди(нафталин-2-ил)динафто[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]диоксафосфепин-4-ил)-N-метил-2,6-ди(нафталин-2-ил)динафто[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]диоксафосфепин-4-амин (7bb)



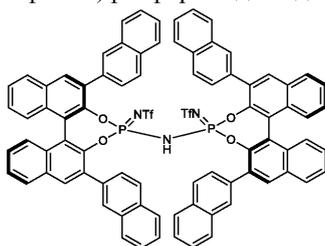
В высушенной пламенем колбе в атмосфере аргона (R)-[2,2':4',1''':3'',2'''-кватернафталин]-2'',3'-диол (0,10 г, 0,18 ммоль, 2,0 экв.) растворяли в MePh (0,45 мл, 0,40 М), добавляли $(\text{PCl}_2)_2\text{NMe}$ (21 мг, 0,09 ммоль, 1,0 экв.), затем Et_3N (45 мг, 0,45 ммоль, 5,0 экв.) и перемешивали при КТ в течение 3 дней. Реакционную смесь разбавляли с помощью MePh (0,45 мл), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, что давало неочищенное соединение 7bb в виде бесцветного твердого вещества.

Пример 8. (R,R)-4,4'-(Метилазанидидил)-бис-(2,6-ди(нафталин-2-ил)динафто[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]-((трифторметил)сульфонил)фосфорамидимидат ((-)-7b)



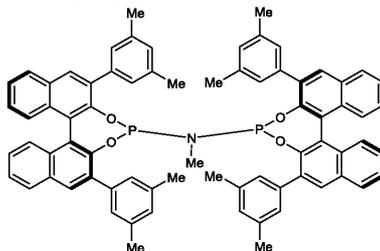
К охлажденному льдом раствору NaN_3 (0,29 г, 4,5 ммоль, 50 экв.) в H_2O (0,75 мл, 6,0 М) добавляли раствор Tf_2O (0,25 г, 0,90 ммоль, 10 экв.) в CH_2Cl_2 (0,75 мл, 1,2 М), перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 ($2 \times 0,3$ мл). Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и при 0°C в атмосфере аргона добавляли к (R,R)-N-(2,6-ди(нафталин-2-ил)динафто[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]диоксафосфепин-4-ил)-N-метил-2,6-ди(нафталин-2-ил)динафто[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]диоксафосфепин-4-амину (7bb) (0,10 г, 0,09 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч, нагревали до КТ (удаляли охлаждающую баню), перемешивали при КТ в течение 5 дней и концентрировали при пониженном давлении. Очистка с помощью КХ (силикагель, МТБЭ/гексаны, 3:7, затем силикагель, MePh) давала соединение (-)-7b (0,61 г, 46%) в виде бесцветного твердого вещества.

Пример 9. (R,R)-[2,2':4',1'':3'',2'''-Кватернафталин]-2'',3'-динафтокси-N-((трифторметил)сульфонил)-фосфоримидоил-N-((трифторметил)сульфонил)фосфорамидимидат ((-)-5b)



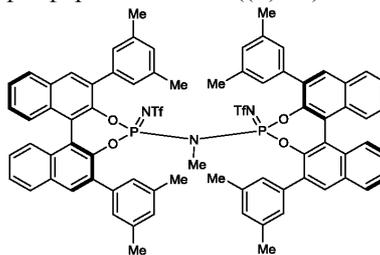
Смесь (R,R)-4,4'-(метилазандиил)-бис-(2,6-ди(нафталин-2-ил)динафто[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]((трифторметил)сульфонил)фосфорамидимидата ((-)-7b) (0,30 г, 0,21 ммоль, 1,0 экв.) и n-Bu₄NI (ТБАИ, 1,2 г, 3,2 ммоль, 15 экв.) в THF (4,2 мл, 0,05 М) нагревали при 60°C в течение 5,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, разбавляли с помощью МТБЭ (15 мл), фильтровали, промывали рассолом, с помощью Na₂SO₃, HCl (1,0 М, по 10 мл каждого), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка с помощью КХ (силикагель, EtOAc/гексаны, от 1:3 до 3:7), подкисление с помощью CH₂Cl₂ (2 мл) с добавлением HCl (2 мл, 6,0 М), перемешивание при КТ в течение 0,5 ч, разбавление с помощью CH₂Cl₂ (8 мл), промывка с помощью HCl (2×10 мл, 6,0 М) и последующая сушка при пониженном давлении с использованием MePh (3×3 мл) давали соединение (-)-5b (0,18 г, 59%) в виде бесцветного твердого вещества.

Пример 10. (S,S)-N-(2,6-бис-(3,5-Диметилфенил)динафто[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]диоксафосфепин-4-ил)-2,6-бис-(3,5-диметилфенил)-N-метилдинафто[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]диоксафосфепин-4-амин (7с)



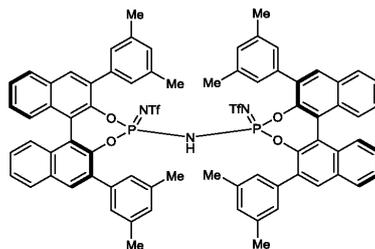
В высушенной пламенем колбе в атмосфере аргона (S)-3,3'-бис-(3,5-диметилфенил)[1,1'-бинафталин]-2,2'-диол (0,29 г, 0,60 ммоль, 2,0 экв.) растворяли в MePh (1,5 мл, 0,40 М), добавляли (PCl₂)₂NMe (70 мг, 0,30 ммоль, 1,0 экв.), затем Et₃N (0,15 г, 1,5 ммоль, 5,0 экв.) и перемешивали при КТ в течение 25 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью MePh (1,5 мл), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, что давало неочищенное соединение 7с в виде бесцветного твердого вещества.

Пример 11. (S,S)-4,4'-(Метилазандиил)-бис-(2,6-3,5-диметилфенил)динафто[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]((трифторметил)сульфонил)фосфорамидимидат ((+)-7с)



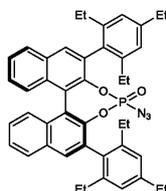
К охлажденному льдом раствору NaN₃ (0,98 г, 15 ммоль, 50 экв.) в H₂O (2,5 мл, 6,0 М) добавляли раствор Tf₂O (0,85 г, 3,0 ммоль, 10 экв.) в CH₂Cl₂ (2,5 мл, 1,2 М), перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (2×0,6 мл). Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄), фильтровали и при 0°C в атмосфере аргона добавляли к (S,S)-N-(2,6-бис-(3,5-диметилфенил)динафто[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]диоксафосфепин-4-ил)-2,6-бис-(3,5-метилфенил)-N-метилдинафто[[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]диоксафосфепин-4-амину (7с) (0,32 г, 0,30 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, нагревали до КТ (удаляли охлаждающую баню), перемешивали при КТ в течение 13 ч и концентрировали при пониженном давлении. Очистка с помощью КХ (силикагель, MePh/гексаны, 7:3) и перекристаллизация (CH₂Cl₂/пентан) давали соединение (+)-7с (0,19 г, 45%) в виде бесцветного твердого вещества.

Пример 12. (S,S)-3,3'-(2,6-бис-(3,5-Диметилфенил)-1,1'-бинафталин]-2,2'-динафтил-N'-P,P-динафтокси-N((трифторметил)сульфонил)фосфоримидоил-N-((трифторметил)сульфонил)фосфорамидимидат ((+)-5с)



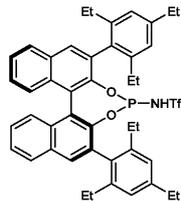
Смесь (S,S)-4,4'-(метилазанедиил)-бис-(2,6-3,5-диметилфенил)динафто[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]((трифторметил)сульфонил)фосфорамидимидата ((+)-7с) (0,10 г, 0,07 ммоль, 1,0 экв.) и n-Bu₄Ni (ТБАИ, 0,39 г, 1,1 ммоль, 15 экв.) в THF (1,4 мл, 0,05 М) нагревали при 45°С в течение 2,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, разбавляли с помощью МТБЭ (10 мл), фильтровали, промывали рассолом, с помощью Na₂SO₃, HCl (1,0 М, по 10 мл каждого), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка с помощью КХ (силикагель, EtOAc/гексаны, 1:4), подкисление с помощью CH₂Cl₂ (2 мл) с добавлением HCl (2 мл, 6,0 М), перемешивание при КТ в течение 0,5 ч, разбавление с помощью CH₂Cl₂ (8 мл), промывка с помощью HCl (2×10 мл, 6,0 М) и последующая сушка при пониженном давлении с использованием MePh (3×3 мл) давали соединение (+)-5с (54 мг, 57%) в виде бесцветного твердого вещества.

Пример 13. (S)-4-Азидо-2,6-бис-(2,4,6-триэтилфенил)динафто[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]диоксафосфепин-4-оксид



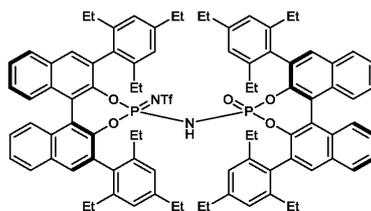
В высушенной пламенем колбе в атмосфере аргона (S)-3,3'-бис-(2,4,6-триэтилфенил)-[1,1'-бинафталин]-2,2'-диол (0,61 г, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в свежеперегнанном пиридине (2,0 мл, 0,5 М), добавляли POCl₃ (0,38 г, 2,5 ммоль, 2,5 экв.) и нагревали при 85°С в течение 14 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в CH₂Cl₂ (10 мл), фильтровали (силикагель), промывали с помощью HCl (10 мл, 1,0 М), сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь растворяли в CH₂Cl₂ (3 мл), фильтровали (силикагель) и концентрировали при пониженном давлении. Бесцветное твердое вещество в атмосфере аргона растворяли в сухих ацетоне и THF (по 0,7 мл каждого, 0,70 М), добавляли NaN₃ (22 мг, 0,34 ммоль, 2,0 экв.), затем ТБАФ (тетрабутиламмонийфторид) (13 мг, 0,05 ммоль, 0,05 экв.) и перемешивали при КТ в течение 2 дней. Реакционную смесь разбавляли с помощью CH₂Cl₂ (5 мл), фильтровали (силикагель) и концентрировали при пониженном давлении. Очистка с помощью КХ (силикагель, EtOAc/гексаны 1:19) давала соединение (0,55 г, 80%) в виде бесцветного твердого вещества.

Пример 14. (S)-N-2,6-бис-(2,4,6-Триэтилфенил)динафто[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]диоксафосфепин-4-ил)-1,1,1-трифторметансульфонамид



В высушенной пламенем колбе в атмосфере аргона смесь CF₃SO₂NH₂ (9 мг, 0,06 ммоль, 1,2 экв.) и THF (0,15 мл, 0,40 М) охлаждали до 0°С, добавляли раствор n-BuLi (4 мг, 0,06 ммоль, 1,2 экв.) в гексанах (24 мкл, 2,5 М) и перемешивали при 0°С в течение 3 ч. Во второй высушенной пламенем колбе в атмосфере аргона к раствору (S)-3,3'-бис-(2,4,6-триэтилфенил)-[1,1'-бинафталин]-2,2'-диола (30 мг, 0,05 ммоль, 1,0 экв.) в MePh (0,25 мл, 0,20 М) добавляли PCl₃ (7 мг, 0,06 ммоль, 1,1 экв.), затем Et₃N (17 мг, 0,17 ммоль, 3,4 экв.) и перемешивали при КТ в течение 3 ч. Содержащую MePh смесь фильтровали, затем добавляли к охлажденной льдом содержащей THF смеси, нагревали до КТ (удаляли охлаждающую баню) и перемешивали при КТ в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, что давало неочищенное соединение (14 мг, 36%) в виде бесцветного твердого вещества.

Пример 15. (S,S)-3,3'-бис-(2,4,6-Триэтилфенил)-1,1'-бинафталин]-2,2'-динафтил-1,1,1-трифторметансульфонамидаидофосфоранилиденфосфорамидат



В высушенной пламенем колбе в атмосфере аргона к неочищенной смеси (S)-N-2,6-бис-(2,4,6-триэтилфенил)динафто[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]диоксафосфепин-4-ил)-1,1,1-трифторметансульфонамида (0,71 г, 0,90 ммоль, 1,4 экв., не выделяли, как это указано в результатах анализа) и MePh/THF (13 мл, 0,05 M) добавляли (S)-4-азидо-2,6-бис-(2,4,6-триэтилфенил)динафто[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]диоксафосфепин-4-оксид (0,45 г, 0,64 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 дней, затем нагревали при 100°C в течение 23 ч, охлаждали до КТ, разбавляли с помощью МТБЭ (10 мл), фильтровали, промывали с помощью HCl (1,0 M), рассолом (по 10 мл каждого), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка с помощью КХ (силикагель, EtOAc/гексаны, от 1:9 до 3:17), подкисление с помощью CH₂Cl₂ (2 мл) с добавлением HCl (2 мл, 6,0 M), перемешивание при КТ в течение 0,5 ч, разбавление с помощью CH₂Cl₂ (8 мл), промывка с помощью HCl (2×10 мл, 6,0 M) и последующая сушка при пониженном давлении с использованием MePh (3×3 мл) давали соединение (0,71 г, 76%) в виде бесцветного твердого вещества.

Исследование каталитических реакций.

Как представлено на схеме 3, некоторые каталитические реакции в целом описаны следующим образом.

Общая методика проведения каталитического асимметрического алилирования альдегидов и ацеталей с помощью аллилтриметилсилана.

В пробирке Шленка в атмосфере Ag катализатор (1-5 мол.%) и альдегид (0,03 ммоль, 1,0 экв.) в соответствующем растворителе (соответствующий объем) охлаждали до соответствующей температуры. Через 20 мин к раствору при перемешивании по каплям добавляли аллилтриметилсилан (18 мг, 0,16 ммоль, 5,2 экв.) и герметизированную пробирку Шленка помещали в предварительно охлажденный криостат (-57°C) или в сосуд Дьюара, заполненный твердым диоксидом углерода с добавлением некоторого количества ацетона (-78°C). После израсходования полного количества альдегида/ацетала по данным анализа с помощью ТСХ (тонкослойная хроматография) или ГХ (газовая хроматография) к реакционной смеси при перемешивании добавляли водный раствор HCl (0,2 мл, 1,0 M), затем смесь нагревали до комнатной температуры и энергично перемешивали в течение 2 ч (только в случае альдегидов). Смесь разбавляли с помощью Et₂O (0,2 мл) и подщелачивали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (0,5 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью Et₂O (3×0,5 мл). Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении (>100 мбар). Очистка с помощью КХ (силикагель) давала соответствующий гомоаллиловый спирт или простой эфир.

Общая методика проведения каталитической асимметрической реакции Дильса-Альдера и реакций присоединения по Мукаяма.

В пробирке Шленка в атмосфере Ag катализатор (1 мол.%) и сложный эфир (0,02 ммоль, 1,0 экв.) в соответствующем растворителе (соответствующий объем) охлаждали до соответствующей температуры. При перемешивании к раствору добавляли SKA (0,02 ммоль, 0,05 или 1,0 экв.) (затем соответствующий диен (0,2 ммоль, 10,0 экв.)). После израсходования полного количества сложного эфира по данным анализа с помощью ТСХ или ГХ к реакционной смеси при перемешивании добавляли водный раствор HCl (0,1 мл, 1,0 M), затем смесь нагревали до комнатной температуры и энергично перемешивали в течение 2 ч. Смесь разбавляли с помощью Et₂O (0,2 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью Et₂O (3×0,5 мл). Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка с помощью КХ (силикагель) давала соответствующий сложный бициклический углеводород эфир или сложный диэфир.

Общая методика проведения каталитических асимметрических окса-реакций Пикте-Шпенглера.

В колбу (2 мл, стержень для перемешивания) помещали соответствующий ароматический спирт (0,02 ммоль), катализатор (5 мол.%) и активированные молекулярные сита (5 Å, 10 мг). Сосуд продували аргоном и герметизировали. Добавляли сухой растворитель (0,1 мл) и устанавливали соответствующую температуру, затем добавляли альдегид (0,05 ммоль). После израсходования полного количества альдегида/ацетала по данным анализа с помощью ТСХ или ГХ реакционную смесь подщелачивали с помощью Et₃N, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка с помощью КХ (силикагель) давала соответствующий простой эфир.

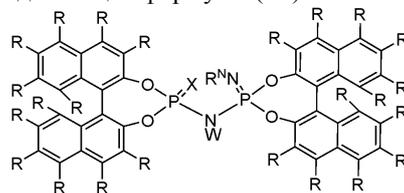
Общая методика каталитических асимметрических реакций циклизации Принса.

Если не указано иное, альдегид (0,12 ммоль) и 3-метил-3-бутен-1-ол (0,10 ммоль) добавляли к смеси катализатора (0,005 ммоль, 5 мол.%) и 50 мг молекулярных сит 5 Å в безводном растворителе (0,1 M). Сосуд продували аргоном и герметизировали. После израсходования полного количества альдеги-

да/ацетала реакционную смесь подщелачивали с помощью Et_3N , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка с помощью КХ (силикагель) давала соответствующий простой эфир.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Хиральный фосфорамидимидат общей формулы (IV) или его 8Н-бинольное производное:



(IV)

в которой X обозначает O или NR^N ;

W выбран из водорода, галогена, металла, выбранного из 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, или органической катионной группы, или замещенной содержащей кремний группы $-\text{SiR}^I\text{R}^{\text{II}}\text{R}^{\text{III}}$, где R^I , R^{II} и R^{III} являются одинаковыми или разными и каждый обозначает водород, галоген, C_1 - C_{20} -алкил, C_2 - C_{20} -алкенил, C_2 - C_{20} -алкинил, C_3 - C_8 -гетероциклоалкил, C_6 - C_{20} -арил, C_6 - C_{20} -арил(C_1 - C_6)алкил, C_6 - C_{20} -гетероарил(C_1 - C_6)алкил, каждый из которых может быть необязательно замещен одной или более группами, выбранными из C_1 - C_{20} -алкила, C_2 - C_{20} -алкенила, C_2 - C_{20} -алкинила, C_3 - C_8 -гетероциклоалкила, C_6 - C_{20} -арила, C_6 - C_{20} -арил(C_1 - C_6)алкила, C_6 - C_{20} -гетероарил(C_1 - C_6)алкила, или гетерозаместителей;

заместитель R в каждом положении является одинаковым или разным и каждый выбран из группы, включающей водород, гетерозаместители, C_1 - C_{20} -алкил, C_2 - C_{20} -алкенил, C_2 - C_{20} -алкинил, C_3 - C_8 -гетероциклоалкил, C_6 - C_{20} -арил, C_6 - C_{20} -арил(C_1 - C_6)алкил, C_6 - C_{20} -гетероарил(C_1 - C_6)алкил, каждый из которых может быть необязательно замещен одной или более группами, выбранными из C_1 - C_{20} -алкила, C_2 - C_{20} -алкенила, C_2 - C_{20} -алкинила, C_3 - C_8 -гетероциклоалкила, C_6 - C_{20} -арила, C_6 - C_{20} -арил(C_1 - C_6)алкила, C_6 - C_{20} -гетероарил(C_1 - C_6)алкила, или гетерозаместителей; и

R^N обозначает электроноакцепторные группы, которые являются одинаковыми или разными для каждого атома N и выбраны из группы, включающей:

i) алкил, -CO-алкил, -(CO)-O-алкил, сулфинил-алкил, сульфонил-алкил, -(P=O)-диалкил, где алкил представляет собой C_1 - C_{20} -алифатический углеводород с линейной цепью, разветвленной цепью или циклический углеводород, содержащий по меньшей мере один галоген в качестве заместителя алкильного остатка;

ii) арил, -CO-арил, -(CO)-O-арил, сулфинил-арил, сульфонил-арил, -(P=O)-диарил, где арил представляет собой C_6 - C_{18} -ароматический углеводород, содержащий по меньшей мере один галоген в качестве заместителя арильного остатка;

iii) гетероарил, -CO-гетероарил, -(CO)-O-гетероарил, сулфинил-гетероарил, сульфонил-гетероарил, -(P=O)-дигетероарил, где гетероарил представляет собой C_2 - C_{20} -ароматический углеводород, содержащий по меньшей мере один галоген в качестве заместителя гетероарильного остатка,

где указанный гетерозаместитель выбран из группы, включающей OH, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , SO_3H , моногалогенметильную группу, дигалогенметильную группу, тригалогенметильную группу, $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$, SF_5 , аминогруппу, присоединенную через атом N, -O- C_2 - C_{10} -алкил, -O-арил, -O- SiR^S , S-R^S , $\text{S}(\text{O})-\text{R}^S$, $\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^S$, COOH , CO_2-R^S , $-\text{BR}^S$, $-\text{PR}^S$, $-\text{OPR}^S$, амидогруппу, присоединенную через атом C или N, формильную группу, $\text{C}(\text{O})-\text{R}^S$, COOM , где M обозначает металл, выбранный из Na или K, и радикалы R^S могут быть одинаковыми или разными и каждый независимо друг от друга обозначает C_1 - C_{20} -алкил, C_2 - C_{20} -алкенил или C_2 - C_{20} -алкинил, C_3 - C_7 -циклоалкил, C_2 - C_{10} -алкоксигруппу, C_3 - C_8 -гетероциклоалкил, арил, арилалкил и C_5 - C_6 -гетероарил или C_9 - C_{10} -гетероарил,

где указанные гетероциклоалкил и гетероарил содержат один, два или три гетероатома, выбранных из N, O и S; и

необязательно замещенный означает незамещенный или монозамещенный, дизамещенный, тризамещенный, тетразамещенный пентазамещенный, включая его таутомерные и ионные формы.

2. Хиральный фосфорамидимидат по п.1, где R^N обозначает электроноакцепторные группы, которые являются одинаковыми или разными для каждого атома N и выбраны из группы, включающей:

i) сулфинил-алкил, сульфонил-алкил, -(P=O)-диалкил, где алкил представляет собой C_1 - C_{20} -алифатический углеводород с линейной цепью, разветвленной цепью или циклический углеводород, содержащий по меньшей мере один галоген в качестве заместителя алкильного остатка;

ii) сулфинил-арил, сульфонил-арил, -(P=O)-диарил, где арил представляет собой C_6 - C_{18} -ароматический углеводород, содержащий по меньшей мере один галоген в качестве заместителя арильного остатка;

iii) сулфинил-гетероарил, сульфонил-гетероарил, -(P=O)-дигетероарил, где гетероарил представля-

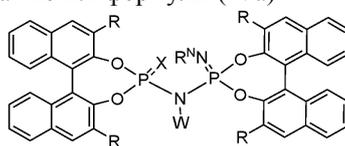
ет собой C_2-C_{20} -ароматический углеводород, содержащий по меньшей мере один галоген в качестве заместителя гетероарильного остатка;

значения X, R и W являются такими, как определено в п.1.

3. Хиральный фосфорамидимидат по п.1, в котором по меньшей мере одна из указанных кольцевых структур BINOL является хиральной.

4. Хиральный фосфорамидимидат по п.1, в котором кольцевые структуры BINOL являются одинаковыми.

5. Хиральный фосфорамидимидат по п.1 формулы (IVa)



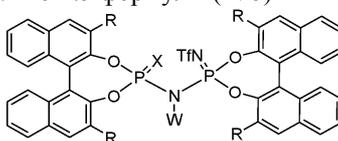
(IVa)

в которой заместитель R в каждом положении является одинаковым или разным, как это определено в п.1;

R^N , X и W имеют определенные выше значения,

включая его таутомерные и ионные формы.

6. Хиральный фосфорамидимидат по п.5 формулы (IVb)



(IVb)

в которой заместитель R в каждом положении является одинаковым или разным, как это определено в п.1, и предпочтительно обозначает водород, галоген, C_1-C_{20} -алкил, C_2-C_{20} -алкенил, C_2-C_{20} -алкинил, C_3-C_8 -гетероциклоалкил, необязательно содержащие по меньшей мере один галоген, предпочтительно F и/или Cl, в качестве заместителя алкильного остатка или C_6-C_{20} -арил, C_6-C_{20} -арил(C_1-C_6)алкил, C_6-C_{20} -гетероарил(C_1-C_6)алкил, необязательно замещенные C_1-C_{20} -алкилом, C_2-C_{20} -алкенилом, C_2-C_{20} -алкинилом, C_3-C_8 -гетероциклоалкилом, необязательно содержащие по меньшей мере один галоген, предпочтительно F и/или Cl, в качестве заместителя алкильного остатка;

X обозначает O или NR^N , предпочтительно NTf; и

W является таким, как определено выше,

включая его таутомерные и ионные формы.

7. Хиральный фосфорамидимидат по любому из предыдущих пунктов, в котором W обозначает водород.

