



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101421285 B

(45) 授权公告日 2013. 02. 06

(21) 申请号 200780013295. 4

C07F 17/02(2006. 01)

(22) 申请日 2007. 04. 11

C07B 53/00(2006. 01)

C07B 31/00(2006. 01)

(30) 优先权数据

00618/06 2006. 04. 12 CH

(56) 对比文件

CN 101120010 A, 2008. 02. 06, 说明书第 8

页.

CN 101133011 A, 2008. 02. 27, 说明书第 13

页.

WO 2005068477 A1, 2005. 07. 28, 说明书第 1

页第 1 行 - 第 96 页第 14 行.

(85) PCT 申请进入国家阶段日

2008. 10. 13

(86) PCT 申请的申请数据

PCT/EP2007/053520 2007. 04. 11

(87) PCT 申请的公布数据

W02007/116081 EN 2007. 10. 18

审查员 赵永江

(73) 专利权人 索尔维亚斯股份公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 W·陈 F·斯平德勒 B·普金

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 刘冬 林森

(51) Int. Cl.

C07F 9/52(2006. 01)

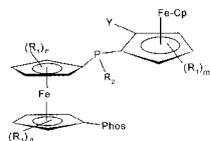
权利要求书 5 页 说明书 29 页

(54) 发明名称

二茂铁二膦

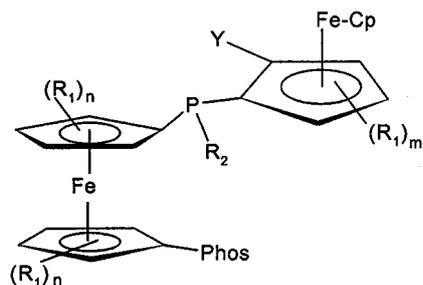
(57) 摘要

本发明提供了呈对映体纯非对映体或非对映体混合物形式的式 I 化合物, 其中基团 R₁ 相同或不同, 各为 C₁-C₄- 烷基; m 为 0 或 1-3 的整数; n 为 0 或 1-4 的整数; R₂ 为烃基或 C- 连接的杂烃基; Cp 为未取代或 C₁-C₄- 烷基取代的环戊二烯基; Y 为 C- 连接的手性基团, 其引导金属化试剂的金属进入邻位; Phos 为 P- 连接的 P(III) 取代基。所述化合物为不对称合成中用作均相催化剂的过渡金属络合物的手性配体。



(I)

1. 呈对映体纯非对映体或非对映体混合物形式的式 I 化合物,



(I),

其中

基团 R_1 相同或不同, 各为 C_1-C_4 -烷基;

m 为 0 或 1-3 的整数;

n 为 0 或 1-4 的整数;

R_2 为选自以下的基团: C_1-C_6 -烷基、 C_5-C_8 -环烷基、苯基、2-(C_1-C_6 -烷基) C_6H_4 、3-(C_1-C_6 -烷基) C_6H_4 、4-(C_1-C_6 -烷基) C_6H_4 、2-(C_1-C_6 -烷氧基) C_6H_4 、3-(C_1-C_6 -烷氧基) C_6H_4 、4-(C_1-C_6 -烷氧基) C_6H_4 、2-(三氟甲基) C_6H_4 、3-(三氟甲基) C_6H_4 、4-(三氟甲基) C_6H_4 、3,5-双(三氟甲基) C_6H_3 、3,5-双(C_1-C_6 -烷基) C_6H_3 、3,5-双(C_1-C_6 -烷氧基) C_6H_3 和 3,5-双(C_1-C_6 -烷基) C_6H_2 ;

Cp 为未取代或 C_1-C_4 -烷基取代的环戊二烯基;

Y 对应于式 $-HC^*R_5R_6$, 其中 * 代表不对称原子, 其中 R_5 为 C_1-C_8 -烷基、 C_5-C_8 -环烷基或苯基, R_6 为 $-OR_7$ 或 $-NR_8R_9$, R_7 为 C_1-C_8 -烷基或 C_5-C_8 -环烷基, R_8 和 R_9 相同或不同, 各为 C_1-C_8 -烷基或 C_5-C_8 -环烷基; 和

Phos 为仲膦基, 所述仲膦基为 $-P(C_1-C_6-烷基)_2$ 、 $-P(C_5-C_8-环烷基)_2$ 、 $-P(C_7-C_8-双环烷基)_2$ 、 $-P(邻-呋喃基)_2$ 、 $-P(C_6H_5)_2$ 、 $-P(1-萘基)_2$ 、 $-P[2-(C_1-C_6-烷基)C_6H_4]_2$ 、 $-P[3-(C_1-C_6-烷基)C_6H_4]_2$ 、 $-P[4-(C_1-C_6-烷基)C_6H_4]_2$ 、 $-P[2-(C_1-C_6-烷氧基)C_6H_4]_2$ 、 $-P[3-(C_1-C_6-烷氧基)C_6H_4]_2$ 、 $-P[4-(C_1-C_6-烷氧基)C_6H_4]_2$ 、 $-P[2-(三氟甲基)C_6H_4]_2$ 、 $-P[3-(三氟甲基)C_6H_4]_2$ 、 $-P[4-(三氟甲基)C_6H_4]_2$ 、 $-P[3,5-双(三氟甲基)C_6H_3]_2$ 、 $-P[3,5-双(C_1-C_6-烷基)C_6H_3]_2$ 、 $-P[3,5-双(C_1-C_6-烷氧基)C_6H_3]_2$ 或 $-P[3,5-双(C_1-C_6-烷基)_2-4-(C_1-C_6-烷氧基)C_6H_2]_2$ 。

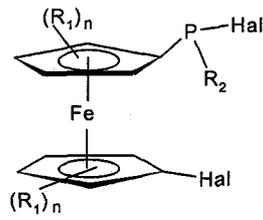
2. 权利要求 1 的化合物, 其特征在于 m 和 n 各为 0。

3. 权利要求 1 的化合物, 其特征在于 Y 为 $-CHR_5-NR_8R_9$ 基团, 其中 R_5 为 C_1-C_4 -烷基、 C_5-C_6 -环烷基或苯基, R_8 和 R_9 相同且各为 C_1-C_4 -烷基。

4. 权利要求 1 的化合物, 其特征在于 Y 为 1-二甲基氨基-乙-1-基或(二甲基氨基)苯基-CH-。

5. 制备如权利要求 1 中定义的式 I 化合物的方法, 所述方法包括步骤:

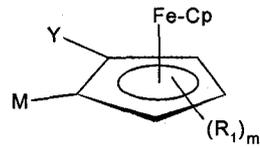
a) 1,1'-二卤代二茂铁金属化得到 1-金属-1'-卤代二茂铁及随后与式 $R_2-P(Ha1)_2$ 化合物反应形成式 VI 化合物, 其中 Ha1 为氯、溴或碘,



(VI)

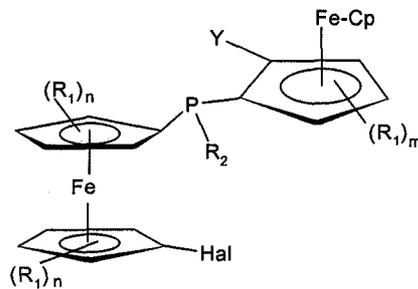
其中 R_1 、 R_2 和 n 的定义同权利要求 1 中，

b) 式 VI 化合物与式 VII 化合物反应



(VII)

其中 Y 、 Cp 、 R_1 和 m 的定义同权利要求 1 中， M 为 Li 或 $MgHal$ ，其中 Hal 为氯、溴或碘，形成式 VIII 化合物，

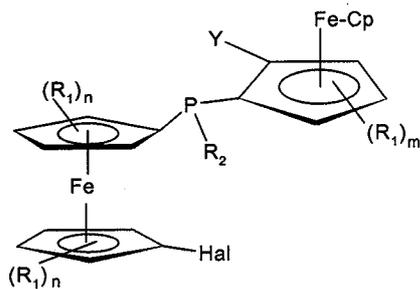


(VIII), 和

c) 式 VIII 化合物与烷基锂及然后与式 Phos-Hal 的卤代膦反应得到式 I 化合物，其中 Phos 如权利要求 1 中所定义， Hal 为氯、溴或碘。

6. 权利要求 5 的方法，其特征在于所获得的式 VIII 化合物通过步骤 c) 前的热处理转化为基本纯净的非对映体。

7. 呈对映体纯非对映体或非对映体混合物形式的式 VIII 化合物，



(VIII)

其中

基团 R_1 相同或不同，各为 C_1 - C_4 -烷基；

m 为 0 或 1-3 的整数；

n 为 0 或 1-4 的整数；

R_2 如权利要求 1 中所定义；

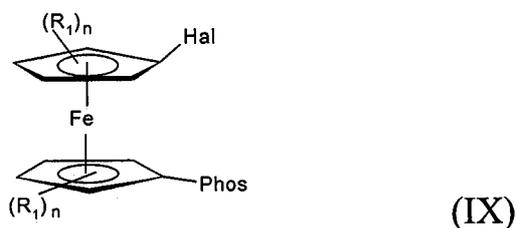
Cp 为未取代或 C_1 - C_4 -烷基取代的环戊二烯基；

Y 如权利要求 1 中所定义；和

Hal 为氯、溴或碘。

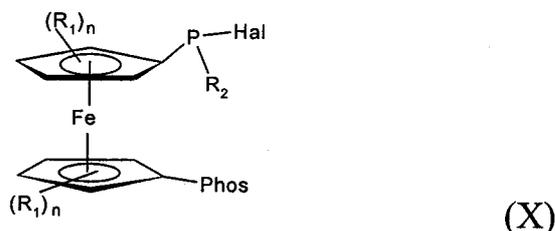
8. 制备如权利要求 1 中定义的式 I 化合物的方法,所述方法包括步骤:

a) 1,1'-二卤代二茂铁金属化得到 1-金属-1'-卤代二茂铁及随后与式 Phos-Hal 化合物反应形成式 IX 化合物,其中卤素和 Hal 各为氯、溴或碘,



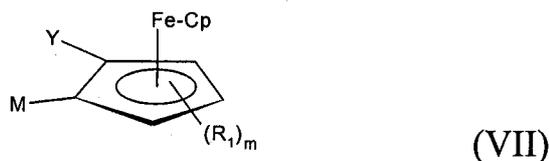
其中 R_1 、Phos 和 n 的定义同权利要求 1 中, Hal 为氯、溴或碘,

b) 式 IX 化合物金属化及随后与式 $R_2-P(Hal)_2$ 化合物反应形成式 X 化合物,



其中 R_1 、 R_2 、Phos、Hal 和 n 的定义同权利要求 1 中, Hal 为氯、溴或碘,和

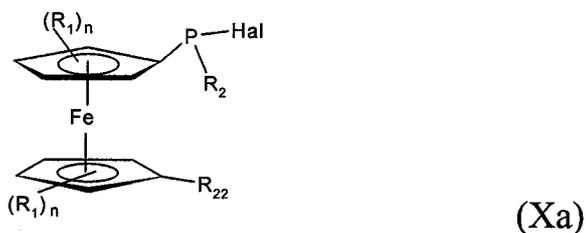
c) 式 X 化合物与式 VII 化合物反应得到式 I 化合物



其中 Y、Cp、 R_1 和 m 的定义同权利要求 1 中, M 为 Li 或 $MgHal$,其中 Hal 为氯、溴或碘。

9. 权利要求 8 的方法,其特征在于如步骤 c) 中所述获得的式 I 化合物通过热处理转化为基本纯净的非对映体。

10. 式 Xa 的化合物,



其中

基团 R_1 相同或不同,各为 C_1-C_4 -烷基;

n 为 0 或 1-4 的整数;

R_2 如权利要求 1 中所定义;

R_{22} 为 Phos 基团;

Phos 如权利要求 1 中所定义;和

Hal 为氯、溴或碘。

11. 选自过渡金属的金属与以如权利要求 1 中定义的式 I 化合物中的一种作为配体的

络合物。

12. 权利要求 11 的金属络合物,其特征在于所述过渡金属为 Cu、Ag、Au、Ni、Co、Rh、Pd、Ir、Ru 和 Pt。

13. 权利要求 11 的金属络合物,其特征在于其对应于式 XI 和 XII,



其中 A_1 为式 I 化合物中的一种,

L 代表相同或不同的单齿阴离子或非离子配体或 L 代表相同或不同的双齿阴离子或非离子配体;

当 L 为单齿配体时, r 为 2、3 或 4, 或当 L 为双齿配体时, r 为 1 或 2;

z 为 1、2 或 3;

Me 为选自 Rh、Ir 和 Ru 的金属;其中所述金属具有氧化态 0、1、2、3 或 4;

E^- 为含氧酸或络酸的阴离子;和

所述阴离子配体平衡金属氧化态 1、2、3 或 4 的电荷。

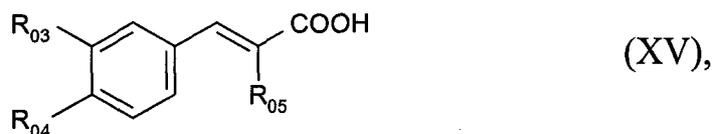
14. 通过在催化剂的存在下在前手性有机化合物中碳-碳或碳-杂原子双键上的不对称氢加成制备手性有机化合物的方法,其特征在于加成反应在催化量的至少一种权利要求 11 的金属络合物的存在下进行。

15. 权利要求 14 的方法,其特征在于所述前手性有机化合物为式



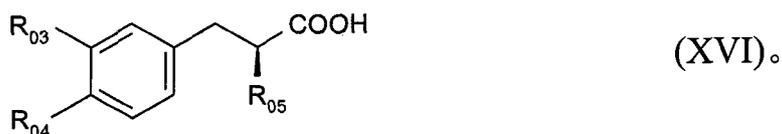
的不饱和羧酸或其盐、酯或酰胺,其中 R_{01} 为 C_1-C_6 -烷基、未取代的 C_3-C_8 -环烷基或被 1-4 个 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_4 -烷氧基基团取代的 C_3-C_8 -环烷基,或为未取代的 C_6-C_{10} -芳基或 C_4-C_{10} -杂芳基或被 1-4 个 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_4 -烷氧基基团取代的 C_6-C_{10} -芳基或 C_4-C_{10} -杂芳基, R_{02} 为直链或支链 C_1-C_6 -烷基、未取代的环戊基、环己基或苯基或被 1-4 个 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_4 -烷氧基基团取代的环戊基、环己基或苯基,或为被保护的氨基。

16. 权利要求 14 的方法,其特征在于所述前手性有机化合物为式 XV 的不饱和羧酸或其盐、酯或酰胺,



其中

R_{03} 和 R_{04} 各自独立地为 H、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷基或 C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷氧基, R_{05} 为 C_1-C_6 -烷基,并在含式 I 配体的铑络合物催化剂的存在下用氢氢化得到式 XVI 的化合物



17. 权利要求 16 的方法,其特征在于 R_{03} 为甲氧基丙氧基, R_{04} 为甲氧基, R_{05} 为异丙基。

18. 权利要求 11 的金属络合物用作手性有机化合物的制备的均相催化剂的用途。

19. 权利要求 11 的金属络合物用作前手性有机化合物中碳-碳或碳-杂原子双键上的

不对称氢加成中的均相催化剂的用途。

二茂铁二膦

[0001] 本发明涉及在 1 位上含二茂铁取代的仲膦基并在 1' 位上含仲膦基的二茂铁 -1, 1' - 二膦 ; 其制备方法 ; 以这些二茂铁二膦作为配体的过渡金属络合物 ; 以及所述金属络合物用作有机化合物的立体选择性合成中的均相催化剂的用途。

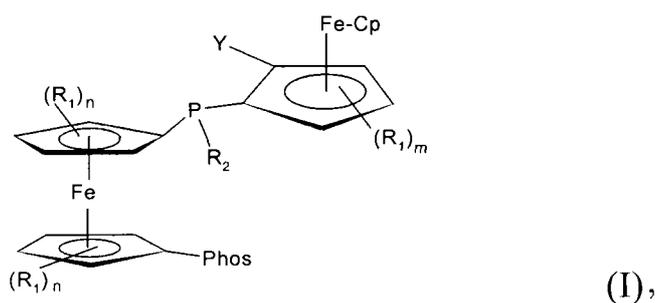
[0002] 已经发现, 手性配体是均相立体选择性催化中格外重要的催化剂助剂。实用的手性配体是依靠其获得的金属络合物不仅具有足够的催化活性而且具有高立体选择性。没有这两种性质, 则由于经济原因不能扩大到工业过程。

[0003] 常发现这类催化剂的活性对于特定反应物是特异性的。为能针对特定反应物进行优化, 有必要得到足够数量的手性配体。因此继续需要更多制备简单并在立体选择性催化反应中给出良好结果的高效手性配体。特别有意义的是其性质可与特定的催化任务匹配并可优化的配体。这里特别有用的是能以模块方式组装的配体。

[0004] 二茂铁是配体制备中非常有用的骨架, 已成功地用以提供带仲膦基的不同取代基。此外, 具有二茂铁骨架并含手性 P 原子的二膦配体已为人们所知 ; 参见例如 C. Gambs 等, *Helvetica Chimica Acta*, 第 84 卷 (2001), 第 3105-3126 页或 W02005/068477。但由于纯非对映体的制备复杂且非对映体常倾向于发生不希望有的差向异构化, 故这类二膦尚未获得任何实际重要性。

[0005] 现已意外地发现, 当 P 原子含在相对于环戊二烯基环 (Cp 环) 与 P 原子间的键的邻位上被特别是含至少一个手性碳原子的取代基取代的二茂铁基时获得更稳定的含手性 P 原子的二茂铁 -1, 1' - 二膦。此外已意外地发现, 这些非常模块化的二膦可以简单的方式制备并可针对给定的催化问题通过改变膦基和 Cp 环中的取代基予以优化。还已意外地发现, 含 TM8 金属的络合物是不对称合成特别是 α, β - 不饱和羧酸的氢化非常有效的均相催化剂并具有非常高的催化活性和立体选择性。

[0006] 本发明首先提供了呈对映体纯非对映体或非对映体混合物形式的式 I 化合物,
[0007]



[0008] 其中

[0009] 基团 R_1 相同或不同, 各为 C_1-C_4 - 烷基 ;

[0010] m 为 0 或 1-3 的整数 ;

[0011] n 为 0 或 1-4 的整数 ;

[0012] R_2 为烃基或 C- 连接的杂烃基 ;

[0013] C_p 为未取代或 C_1-C_4 - 烷基取代的环戊二烯基 ;

[0014] Y 为 C- 连接的手性基团, 其引导金属化试剂的金属进入邻位 ; 和

[0015] Phos 为 P- 连接的 P(III) 取代基。

[0016] 特别优选的 P- 连接的 P(III) 取代基 Phos 为仲膦基。

[0017] 烷基 R_1 可为例如甲基、乙基、正-或异-丙基、正-、异-或叔-丁基, 优选甲基。m 和 n 优选 0 (R_1 因此为氢原子)。

[0018] 烃基 R_2 可为未取代或取代的和 / 或含选自 O、S、-N = 或 N(C_1 - C_4 - 烷基) 的杂原子。其可含 1-22、优选 1-18、特别优选 1-12、特别是 1-8 个碳原子和 1-4、优选 1 或 2 个上述杂原子。基团 R_2 可为选自以下的基团: 直链或支链 C_1 - C_{12} - 烷基; 未取代或 C_1 - C_6 - 烷基- 或 C_1 - C_6 - 烷氧基- 取代的 C_4 - C_{12} - 环烷基或 C_4 - C_{12} - 环烷基- CH_2 -; C_6 - C_{14} - 芳基; C_4 - C_{12} - 杂芳基; C_7 - C_{14} - 芳烷基; C_4 - C_{12} - 杂芳烷基; 或卤素-(氟-、氯-或溴-)、 C_1 - C_6 - 烷基-、三氟甲基-、 C_1 - C_6 - 烷氧基-、三氟甲氧基-、 $(C_6H_5)_3Si$ -、 $(C_1$ - C_{12} - 烷基) $_3Si$ - 或仲氨基- 取代的 C_6 - C_{14} - 芳基、 C_4 - C_{12} - 杂芳基、 C_7 - C_{14} - 芳烷基或 C_4 - C_{12} - 杂芳烷基。杂芳基和杂芳烷基优选含选自 O、S 和 -N = 的杂原子。

[0019] 优选含 1-6 个碳原子的烷基 R_2 的实例为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基以及戊基和己基的异构体。未取代或烷基- 取代的环烷基 R_2 的实例为环戊基、环己基、甲基环己基和乙基环己基、二甲基环己基、环庚基、环辛基、降冰片烷基和金刚烷基。未取代或烷基- 或烷氧基- 取代的 C_5 - C_{12} - 环烷基- CH_2 - 基 R_2 的实例为环戊基甲基、环己基甲基、环辛基甲基、甲基环己基甲基和二甲基环己基甲基。芳基和芳烷基 R_2 的实例为苯基、萘基、蒽基、苊基、苝基和萘甲基。杂芳基和杂芳烷基 R_2 的实例为呋喃基、噻吩基、N- 甲基吡咯烷基、吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、喹啉基、呋喃基甲基、噻吩基甲基和吡啶基甲基。取代的芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳烷基 R_2 的实例为被 1-3 个选自甲基、乙基、正- 和异- 丙基、正-、异- 和叔- 丁基、乙氧基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、氟或氯的基团取代的苯基、萘基、苊基、萘基甲基、苯基乙基、呋喃基、噻吩基、苯并呋喃基和苯并噻吩基。一些优选的实例为 2-、3- 或 4- 甲基苯基, 2, 4- 或 3, 5- 二甲基苯基, 3, 4, 5- 三甲基苯基, 4- 乙基苯基, 2- 或 4- 甲基苊基, 2-、3- 或 4- 甲氧基苯基, 2, 4- 或 3, 5- 二甲氧基苯基, 3, 4, 5- 三甲氧基苯基, 2-、3- 或 4- 三氟甲基苯基, 2, 4- 或 3, 5- 双(三氟甲基)苯基, 三(三氟甲基)苯基, 2- 或 4- 三氟甲氧基苯基, 3, 5- 双(三氟甲氧基)苯基, 2- 或 4- 氟苯基, 2- 或 4- 氯苯基和 3, 5- 二甲基-4- 甲氧基苯基。

[0020] 在一个特别优选的实施方案中, R_2 为 C_1 - C_6 - 烷基、 C_5 - C_8 - 环烷基、 C_7 - C_8 - 双环烷基、邻- 呋喃基、苯基、萘基、2-(C_1 - C_6 - 烷基) C_6H_4 、3-(C_1 - C_6 - 烷基) C_6H_4 、4-(C_1 - C_6 - 烷基) C_6H_4 、2-(C_1 - C_6 - 烷氧基) C_6H_4 、3-(C_1 - C_6 - 烷氧基) C_6H_4 、4-(C_1 - C_6 - 烷氧基) C_6H_4 、2-(三氟甲基) C_6H_4 、3-(三氟甲基) C_6H_4 、4-(三氟甲基) C_6H_4 、3, 5- 双(三氟甲基) C_6H_3 、3, 5- 双(C_1 - C_6 - 烷基) $_2C_6H_3$ 、3, 5- 双(C_1 - C_6 - 烷氧基) $_2C_6H_3$ 和 3, 5- 双(C_1 - C_6 - 烷基) $_2$ -4-(C_1 - C_6 - 烷氧基) C_6H_2 。

[0021] 在邻位引位的手性基团 Y 中, 手性原子优选连接在相对于环戊二烯基 -Y 键的 1、2 或 3 位上。基团 Y 可为开链或环状基团, 其中原子选自 H、C、O、S 和 N。

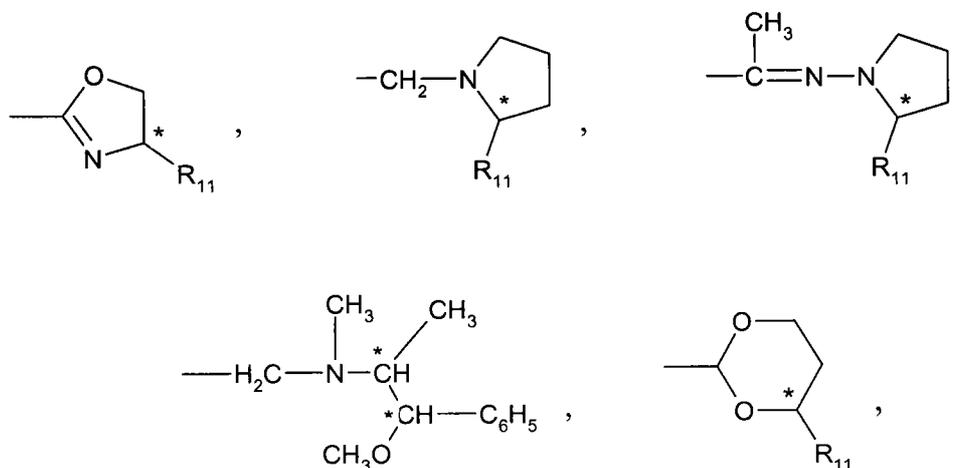
[0022] 基团 Y 可例如对应于式 $-HC^*R_5R_6$ (其中 * 代表不对称原子), 其中 R_5 为 C_1 - C_8 - 烷基、 C_5 - C_8 - 环烷基(环己基)、 C_6 - C_{10} - 芳基(苯基)、 C_7 - C_{12} - 芳烷基(苊基)或 C_7 - C_{12} - 烷芳基(甲基苊基), R_6 为 $-OR_7$ 或 $-NR_8R_9$, R_7 为 C_1 - C_8 - 烷基、 C_5 - C_8 - 环烷基、苯基或苊基, R_8 和 R_9 相同或不同, 各为 C_1 - C_8 - 烷基、 C_5 - C_8 - 环烷基、苯基或苊基, 或 R_8 和 R_9 与 N 原子一起形成 5- 到 8- 元环。 R_5 优选为 C_1 - C_4 - 烷基如甲基、乙基、正丙基和苯基。 R_7 优选为 C_1 - C_4 - 烷基如甲基、

乙基、正丙基和正-或异-丁基。 R_8 和 R_9 优选为相同的基团且各优选 C_1 - C_4 -烷基如甲基、乙基、正丙基、异丙基和正-或异-丁基或一起形成四亚甲基、五亚甲基或3-氧杂-1,5-戊二烯。式 $-HCR_5R_6$ 的特别优选的基团为1-甲氧基-乙-1-基、1-二甲基氨基-乙-1-基和1-(二甲基氨基)-1-苯基甲基。

[0023] Y特别优选为 $-CHR_5-NR_8R_9$ 基,其中 R_5 为 C_1 - C_4 -烷基、 C_5 - C_6 -环烷基、苯基、 C_1 - C_4 -烷基苯基或 C_1 - C_4 -烷基苄基, R_8 和 R_9 相同且各为 C_1 - C_4 -烷基,优选甲基或乙基。

[0024] 当Y为无不对称 α -碳原子的基团时,其或通过碳原子直接地或通过桥连基团与环戊二烯基环相连。桥连基团可为例如亚甲基、亚乙基或亚胺基。与桥连基团相连的环状基团优选为饱和的,特别优选为 C_1 - C_4 -烷基-、 $(C_1$ - C_4 -烷基) $_2$ NCH $_2$ -、 $(C_1$ - C_4 -烷基) $_2$ NCH $_2$ CH $_2$ -、 C_1 - C_4 -烷氧基甲基-或 C_1 - C_4 -烷氧基乙基-取代的含总共5或6个环原子的N-、O-或N,O-杂环烷基。开链基团优选通过CH $_2$ 基团与环戊二烯基环相连且所述基团优选衍生自氨基酸或麻黄素。一些优选的实例为:

[0025]



[0026] 其中 R_{11} 为 C_1 - C_4 -烷基、 $(C_1$ - C_4 -烷基) $_2$ NCH $_2$ 、 $(C_1$ - C_4 -烷基) $_2$ NCH $_2$ CH $_2$ -、 C_1 - C_4 -烷氧基甲基或 C_1 - C_4 -烷氧基乙基。 R_{11} 特别优选为甲氧基甲基或二甲基氨基甲基。

[0027] 当Y为 $-C^*HR_a-OR_b$ 基团时, R_a 优选为 C_1 - C_4 -烷基、 C_5 - C_6 -环烷基(环己基)、苯基、苄基或甲基苄基。

[0028] P-连接的P(III)取代基Phos可为仲膦基,其含相同或不同的烃基或其中的烃基与P原子一起形成4-到8-元环。所述仲膦基优选含相同的烃基。所述烃基可为未取代或取代的和/或含选自O、S、-N=或N(C_1 - C_4 -烷基)的杂原子。其可含1-22、优选1-18、特别优选1-12、非常特别优选1-8个碳原子和1-4、优选1或2个上述杂原子。所述烃基可为选自以下的基团:直链或支链 C_1 - C_{12} -烷基;未取代或 C_1 - C_6 -烷基-或 C_1 - C_6 -烷氧基-取代的 C_5 - C_{12} -环烷基或 C_5 - C_{12} -环烷基-CH $_2$ -; C_6 - C_{14} -芳基; C_4 - C_{12} -杂芳基; C_7 - C_{14} -芳烷基; C_4 - C_{12} -杂芳烷基;或卤素-(氟-、氯-或溴-)、 C_1 - C_6 -烷基-、三氟甲基-、 C_1 - C_6 -烷氧基-、三氟甲氧基-、 $(C_6H_5)_3Si$ -、 $(C_1$ - C_{12} -烷基) $_3Si$ -或仲氨基-取代的 C_6 - C_{14} -芳基、 C_4 - C_{12} -杂芳基、 C_7 - C_{14} -芳烷基或 C_4 - C_{12} -杂芳烷基。杂芳基和杂芳烷基优选含选自O、S和-N=的杂原子。

[0029] 优选含1-6个碳原子的烷基烃基的实例为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基以及戊基和己基的异构体。未取代或烷基-取代的环烷基烃基的实例为环戊

基、环己基、甲基环己基和乙基环己基、二甲基环己基、环庚基、环辛基、降冰片烷基和金刚烷基。未取代或烷基-或烷氧基-取代的 C_5-C_{12} -环烷基- CH_2 -烃基的实例为环戊基甲基、环己基甲基、环辛基甲基、甲基环己基甲基和二甲基环己基甲基。芳基和芳烷基烃基的实例为苯基、萘基、蒽基、茚基、芘基和萘基甲基。杂芳基和杂芳烷基烃基的实例为咪唑基、噻吩基、N-甲基吡咯烷基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、喹啉基、咪唑基甲基、噻吩基甲基和吡啶基甲基。取代的芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳烷基烃基的实例为被 1-3 个选自甲基、乙基、正-和异-丙基、正-、异-和叔-丁基、乙氧基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、氟和氯的基团取代的苯基、萘基、茚基、萘基甲基、苯基乙基、咪唑基、噻吩基、苯并咪唑基和苯并噻吩基。一些优选的实例为 2-、3- 或 4- 甲基苯基, 2, 4- 或 3, 5- 二甲基苯基, 3, 4, 5- 三甲基苯基, 4- 乙基苯基, 2- 或 4- 甲基苄基, 2-、3- 或 4- 甲氧基苯基, 2, 4- 或 3, 5- 二甲氧基苯基, 3, 4, 5- 三甲氧基苯基, 2-、3- 或 4- 三氟甲基苯基, 2, 4- 或 3, 5- 双(三氟甲基)苯基, 三(三氟甲基)苯基, 2- 或 4- 三氟甲氧基苯基, 3, 5- 双(三氟甲氧基)苯基, 2- 或 4- 氟苯基, 2- 或 4- 氯苯基和 3, 5- 二甲基-4- 甲氧基苯基。

[0030] 在一个特别优选的实施方案中, 所述烃基为 C_1-C_6 烷基、 C_5-C_8 环烷基、 C_7-C_8 -双环烷基、邻-咪唑基、苯基、萘基、2-(C_1-C_6 -烷基) C_6H_4 、3-(C_1-C_6 -烷基) C_6H_4 、4-(C_1-C_6 -烷基) C_6H_4 、2-(C_1-C_6 -烷氧基) C_6H_4 、3-(C_1-C_6 -烷氧基) C_6H_4 、4-(C_1-C_6 -烷氧基) C_6H_4 、2-(三氟甲基) C_6H_4 、3-(三氟甲基) C_6H_4 、4-(三氟甲基) C_6H_4 、3, 5- 双(三氟甲基) C_6H_3 、3, 5- 双(C_1-C_6 -烷基) C_6H_3 、3, 5- 双(C_1-C_6 -烷氧基) C_6H_3 和 3, 5- 双(C_1-C_6 -烷基) C_6H_2 -4-(C_1-C_6 -烷氧基) C_6H_2 。

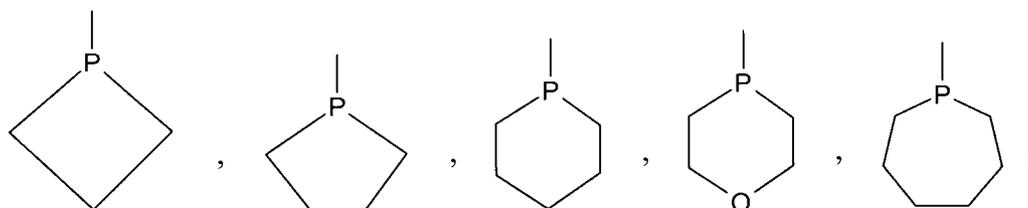
[0031] 优选仲膦基对应于式 $-PR_3R_4$, 其中 R_3 和 R_4 各自独立地为具有 1-18 个碳原子且未取代或被以下基团取代的烃基: C_1-C_6 -烷基、三氟甲基、 C_1-C_6 -烷氧基、三氟甲氧基、(C_1-C_4 -烷基) $_2$ 氨基、(C_6H_5) $_3Si$ 、(C_1-C_{12} -烷基) $_3Si$ 、卤素和 / 或杂原子 O。

[0032] 优选 R_3 和 R_4 为选自以下的基团: 直链或支链 C_1-C_6 -烷基, 未取代的环戊基或环己基或被 1-3 个 C_1-C_4 -烷基或 C_1-C_4 -烷氧基取代的环戊基或环己基, 咪唑基, 未取代的苄基或被一到三个 C_1-C_4 -烷基或 C_1-C_4 -烷氧基取代的苄基, 特别是未取代的苯基或萘基或被一到三个 F、Cl、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -氟烷基或 C_1-C_4 -氟烷氧基取代的苯基或萘基。

[0033] 特别优选 R_3 和 R_4 为选自以下的基团: C_3-C_8 -烷基、环戊基、环己基、咪唑基、萘基和未取代的苯基或被一到三个 F、Cl、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基和 / 或 C_1-C_4 -氟烷基取代的苯基。

[0034] 仲膦基 Phos 可为环状仲膦基, 例如下式中的一种

[0035]



[0036] 所述基团未取代或被 C_1-C_8 -烷基、 C_4-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基、苯基、 C_1-C_4 -烷基苯基或 C_1-C_4 -烷氧基苯基、苄基、 C_1-C_4 -烷基苄基或 C_1-C_4 -烷氧基苄基、苄氧基、 C_1-C_4 -烷基苄氧基或 C_1-C_4 -烷氧基苄氧基或 C_1-C_4 -亚烷二氧基取代一次或多次。

[0037] 所述取代基可与一个或两个 α 位中的 P 原子相连以便引入手性 C 原子。一个或两个 α 位的取代基优选为 C_1-C_4 -烷基或苄基,例如甲基、乙基、正-或异-丙基、苄基或 $-CH_2-O-C_1-C_4$ -烷基或 $-CH_2-O-C_6-C_{10}$ -芳基。

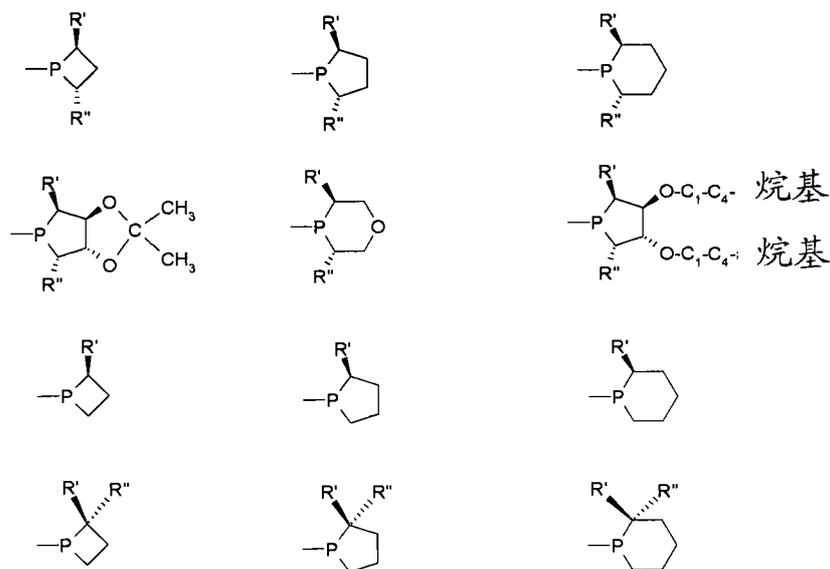
[0038] β 、 γ 位的取代基可例如为 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、苄氧基或 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH(C_1-C_4\text{-烷基})-O-$ 和 $-O-C(C_1-C_4\text{-烷基})_2-O-$ 。一些实例为甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、 $-O-CH(\text{甲基})-O-$ 和 $-O-C(\text{甲基})_2-O-$ 。

[0039] 根据取代的类型和取代基的数目,所述环状膦基可为 C-手性、P-手性或 C-和 P-手性的。

[0040] 脂族 5-或 6-元环或苯可稠合到上式基团的两个相邻的碳原子上。

[0041] 环状仲膦基可例如对应于下式(仅示出了可能的非对映体中的一种),

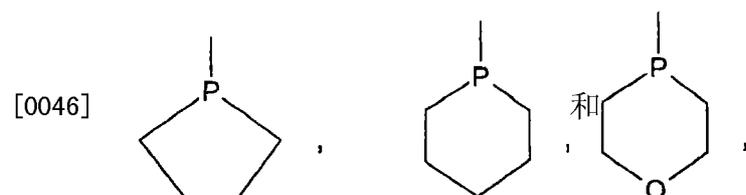
[0042]



[0043] 其中

[0044] 基团 R' 和 R'' 各为 C_1-C_4 -烷基,例如甲基、乙基、正-或异-丙基、苄基或 $-CH_2-O-C_1-C_4$ -烷基或 $-CH_2-O-C_6-C_{10}$ -芳基,且 R' 和 R'' 相同或不同。

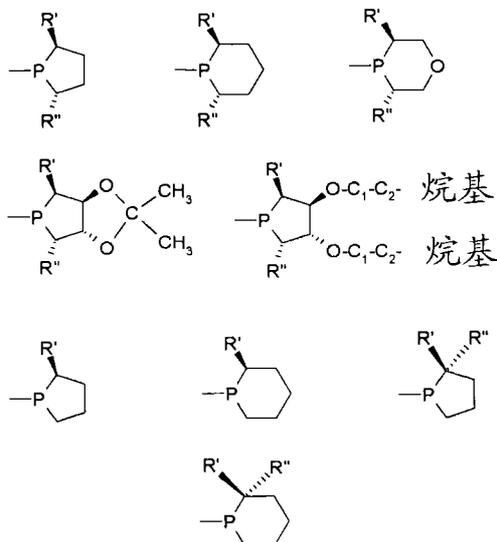
[0045] 在式 I 化合物中,优选仲膦基 Phos 为选自以下的无环仲膦基: $-P(C_1-C_6\text{-烷基})_2$ 、 $-P(C_5-C_8\text{-环烷基})_2$ 、 $-P(C_7-C_8\text{-双环烷基})_2$ 、 $-P(\text{邻-呋喃基})_2$ 、 $-P(C_6H_5)_2$ 、 $-P[2-(C_1-C_6\text{-烷基})C_6H_4]_2$ 、 $-P[3-(C_1-C_6\text{-烷基})C_6H_4]_2$ 、 $-P[4-(C_1-C_6\text{-烷基})C_6H_4]_2$ 、 $-P[2-(C_1-C_6\text{-烷氧基})C_6H_4]_2$ 、 $-P[3-(C_1-C_6\text{-烷氧基})C_6H_4]_2$ 、 $-P[4-(C_1-C_6\text{-烷氧基})C_6H_4]_2$ 、 $-P[2-(\text{三氟甲基})C_6H_4]_2$ 、 $-P[3-(\text{三氟甲基})C_6H_4]_2$ 、 $-P[4-(\text{三氟甲基})C_6H_4]_2$ 、 $-P[3,5\text{-双}(\text{三氟甲基})C_6H_3]_2$ 、 $-P[3,5\text{-双}(C_1-C_6\text{-烷基})_2C_6H_3]_2$ 、 $-P[3,5\text{-双}(C_1-C_6\text{-烷氧基})_2C_6H_3]_2$ 和 $-P[3,5\text{-双}(C_1-C_6\text{-烷基})_2-4-(C_1-C_6\text{-烷氧基})C_6H_2]_2$;或选自下式的环状膦基:



[0047] 所述基团未取代或被 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_2 -烷基、苄基、苄基、苄氧基或 C_1-C_4 -亚烷二氧基取代一次或多次。

[0048] 一些具体的实例为 $-P(CH_3)_2$ 、 $-P(i-C_3H_7)_2$ 、 $-P(n-C_4H_9)_2$ 、 $-P(i-C_4H_9)_2$ 、 $-P(t-C_4H_9)_2$ 、 $-P(C_5H_9)_2$ 、 $-P(C_6H_{11})_2$ 、 $-P(\text{降冰片烷基})_2$ 、 $-P(\text{邻-呋喃基})_2$ 、 $-P(C_6H_5)_2$ 、 $P[2-(\text{甲基})C_6H_4]_2$ 、 $P[3-(\text{甲基})C_6H_4]_2$ 、 $-P[4-(\text{甲基})C_6H_4]_2$ 、 $-P[2-(\text{甲氧基})C_6H_4]_2$ 、 $-P[3-(\text{甲氧基})C_6H_4]_2$ 、 $-P[4-(\text{甲氧基})C_6H_4]_2$ 、 $-P[3-(\text{三氟甲基})C_6H_4]_2$ 、 $-P[4-(\text{三氟甲基})C_6H_4]_2$ 、 $-P[3,5\text{-双}(\text{三氟甲基})C_6H_3]_2$ 、 $-P[3,5\text{-双}(\text{甲基})_2C_6H_3]_2$ 、 $-P[3,5\text{-双}(\text{甲氧基})_2C_6H_3]_2$ 和 $-P[3,5\text{-双}(\text{甲基})_2\text{-}4-(\text{甲氧基})C_6H_2]_2$ 以及下式的基团：

[0049]



[0050] 其中

[0051] R' 为甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、苯氧基、苄氧基、甲氧基甲基、乙氧基甲基或苄氧基甲基，R'' 独立地具有 R' 的含义之一但不同于 R'。

[0052] P-连接的 P(III) 取代基 Phos 也可为 $-PHR_{12}$ 。R₁₂ 可为与上面关于仲膦基所提到的作为 P-连接的 P(III) 取代基的烃基相同的一种。

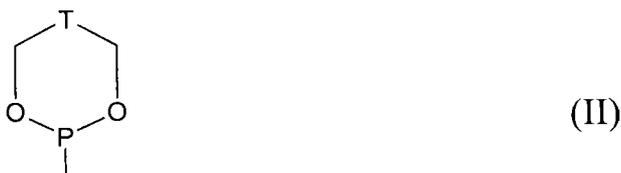
[0053] P-连接的 P(III) 取代基 Phos 也可为式 $-PR_{13}OR_{14}$ 的次亚膦酸酯基 (phosphinite radical)，其中 R₁₃ 和 R₁₄ 各自独立地为如上面关于仲膦基所提到的作为 P-连接的 P(III) 取代基的烃基，包括各优选值，或 R₁₃ 和 R₁₄ 一起形成链中含 3-8 个、优选 3-6 个碳原子的未取代或被 C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷硫基、苯氧基或 (C₁-C₄-烷基)₃Si-取代的二价烃基。芳烃如苯或萘可稠合到所述二价烃基上。

[0054] P-连接的 P(III) 取代基 Phos 也可为式 $-POR_{15}OR_{16}$ 的亚膦酸酯基 (phosphonite radical)，其中 R₁₅ 和 R₁₆ 各自独立地为如上面关于仲膦基所提到的作为 P-连接的 P(III) 取代基的烃基，包括各优选值，或 R₁₅ 和 R₁₆ 一起形成链中含 2-8 个、优选 2-6 个碳原子的未取代或被 C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷硫基、苯氧基或 (C₁-C₄-烷基)₃Si-取代的二价烃基。芳烃如苯或萘可稠合到所述二价烃基上。当 R₁₅ 和 R₁₆ 一起形成二价烃基时，存在环状亚膦酸酯基团。

[0055] 所述环状亚膦酸酯基团可为 5-到 8-元环，其中 -O-P-O-基团的 O 原子与 C₂-C₅-链于 α、ω 位相连，碳链能为双芳环或双杂芳环的一部分。环状亚膦酸酯基团的碳原子可未取代或被例如 C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基、卤素 (F、Cl、Br)、CF₃ 和 -C(O)-C₁-C₄-烷基取代。当 -O-P-O-基团与脂族链相连时，所述链优选为取代或未取代的 1,2-亚乙基或 1,3-亚丙基。

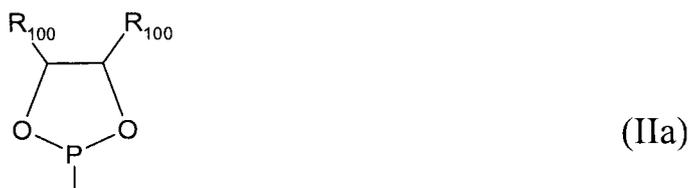
[0056] 所述环状亚磷酸酯基团可例如由取代或未取代的 C_2-C_4 -亚烷基二醇（优选 C_2 -二醇）形成，并对应于式 II，

[0057]



[0058] 其中 T 为直接键或未取代或取代的 $-CH_2-$ 或 $-CH_2-CH_2-$ 。T 优选为直接键并因此形成式 IIa 的亚磷酸酯基，

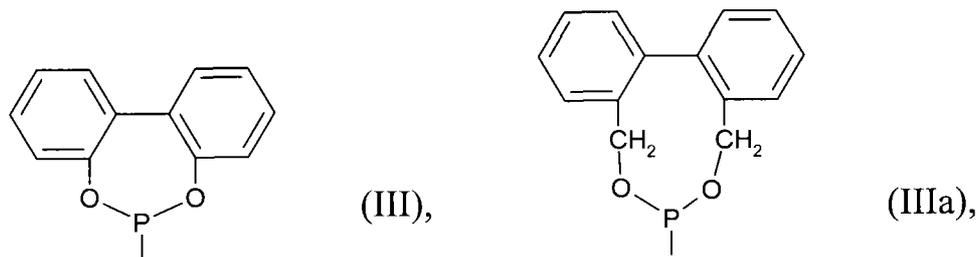
[0059]



[0060] 其中 R_{100} 为氢、 C_1-C_4 -烷基、苯基、苄基、 C_1-C_4 -烷氧基，或两个基团 R_{100} 形成未取代或取代的稠合芳烃。

[0061] 其他环状亚磷酸酯可例如衍生自 1,1'-联苯-2,2'-二醇并对应于式 III 或 IIIa，

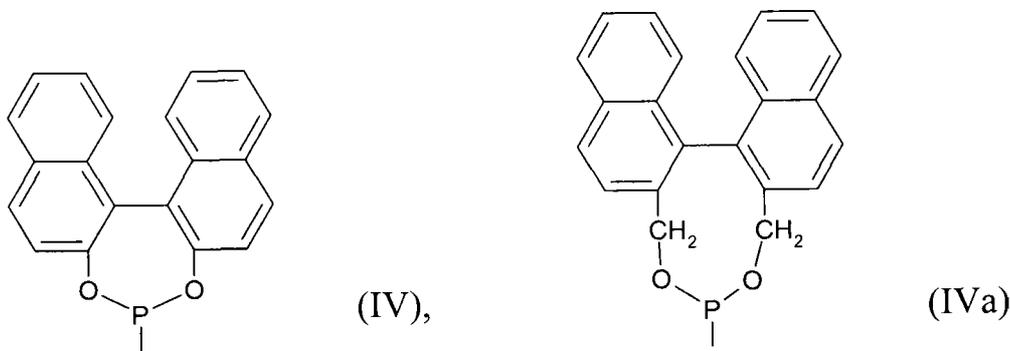
[0062]



[0063] 其中各苯环未取代或被例如卤素 (F, Cl, Br)、 CF_3 、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基或 $-C(O)-C_1-C_4$ -烷基取代一到五次。

[0064] 其他环状亚磷酸酯可例如衍生自 1,1'-联萘-2,2'-二醇并对应于式 IV，

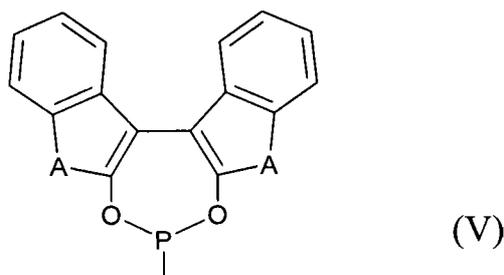
[0065]



[0066] 其中各萘环未取代或被例如卤素 (F, Cl, Br)、 CF_3 、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基或 $-C(O)-C_1-C_4$ -烷基取代一到六次。

[0067] 其他环状亚磷酸酯可例如衍生自 1,1'-联杂芳基-2,2'-二醇并对应于式 V，

[0068]



[0069] 其中各苯环未取代或被例如卤素 (F、Cl、Br)、 CF_3 、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基或 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基取代一到四次,且 A 为 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $=\text{N}-$ 、 $-\text{NH}-$ 或 $-\text{NC}_1\text{-C}_4$ -烷基。

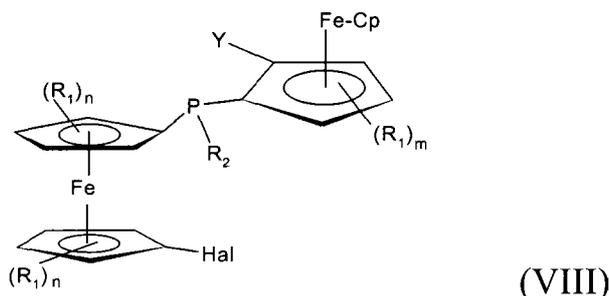
[0070] P-连接的 P(III) 取代基 Phos 也可为式 $-\text{PR}_{17}\text{NR}_{18}\text{R}_{19}$ 的氨基膦基,其中 R_{17} 、 R_{18} 和 R_{19} 各自独立地为如上面关于仲膦基所提到的作为 P-连接的 P(III) 取代基的开链烃基,包括各优选值,或 R_{17} 具有该含义而 R_{18} 和 R_{19} 一起形成含 3-7 个、优选 4-6 个碳原子的未取代或被 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷硫基、苯基、苄基、苯氧基或 $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})_3\text{Si}$ -取代的二价烃基。

[0071] P-连接的 P(III) 取代基 Phos 也可为式 $-\text{P}(\text{NR}_{18}\text{R}_{19})(\text{NR}_{20}\text{R}_{21})$ 的氨基膦基,其中 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 和 R_{21} 具有开链烃基 R_{17} 的含义,包括各优选值,或 R_{18} 和 R_{19} 一起、 R_{20} 和 R_{21} 一起或 R_{19} 和 R_{20} 一起形成含 3-7 个、优选 4-6 个碳原子的未取代或被 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷硫基、苯基、苄基、苯氧基或 $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})_3\text{Si}$ -取代的二价烃基。当 R_{19} 和 R_{20} 一起形成二价烃基时, R_{18} 和 R_{21} 具有上面给出的含义。

[0072] 式 I 化合物可以简单和模块化的方式高收率地甚至以对映体纯非对映体制备。甚至可获得为对映体纯非对映体的中间体,其使纯非对映体最终产物的制备变得更容易。优选从 1,1'-二卤代二茂铁(有市售)例如 1,1'-二溴二茂铁开始,其中卤素可用金属化试剂如烷基锂选择性地被金属置换。

[0073] 在第一种变体中,基团 R_2HalP - 然后通过 $\text{R}_2\text{-P}(\text{Hal})_2$ 的反应引入。与邻位金属化且 Y-取代的二茂铁的反应得到式 VIII 的核心中间体,其可通过加热和重结晶获得纯非对映体:

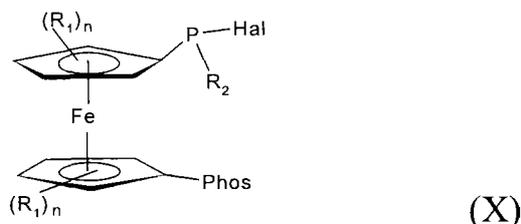
[0074]



[0075] 其中 Hal 为卤素 (Cl、Br 或 I, 优选 Br)。在式 VIII 化合物中,所需的 Phos 基团可在更新的金属化 (Hal 的置换) 后通过与式 Phos-Hal 的卤代膦的反应引入。

[0076] 在另一变体中,Phos 基团首先通过与 Phos-Hal 的反应引入,然后 R_2HalP - 基团通过金属化以及随后与 $\text{R}_2\text{-P}(\text{Hal})_2$ 的反应引入。这样得到式 X 的中间体,

[0077]

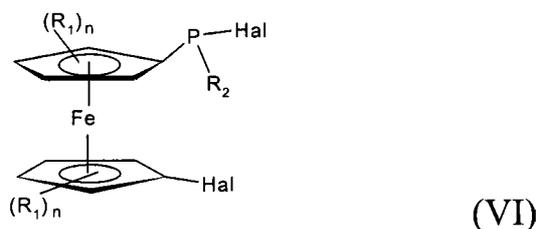


[0078] 在最后的步骤中所述中间体与邻位金属化且 Y- 取代的二茂铁反应得到式 I 化合物。所得非对映体混合物可通过加热和重结晶转化为一种纯非对映体。

[0079] 本发明还提供了制备式 I 化合物的方法,所述方法包括步骤:

[0080] a) 1,1'-二卤代二茂铁金属化得到 1-金属-1'-卤代二茂铁及随后与式 $R_2-P(Hal)_2$ 化合物 (其中 Hal 为氯、溴或碘) 反应形成式 VI 化合物,

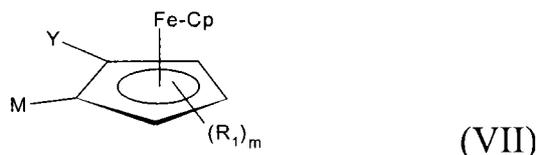
[0081]



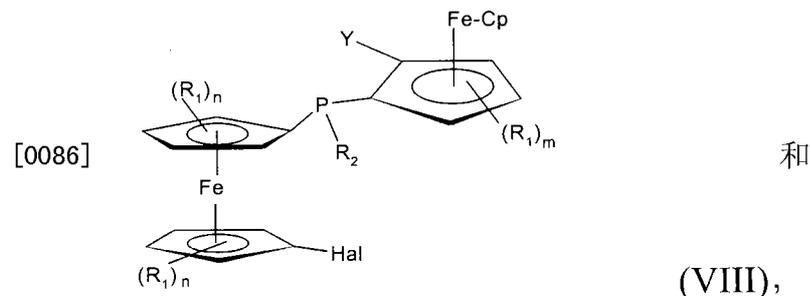
[0082] 其中 R_1 、 R_2 和 n 的定义同上, Hal 为氯、溴或碘,

[0083] b) 式 VI 化合物与式 VII 化合物反应形成式 VIII 化合物,

[0084]



[0085] 其中 Y、Cp、 R_1 和 m 的定义同上, M 为 Li 或 MgHal, 其中 Hal 为氯、溴或碘,



[0087] c) 式 VIII 化合物与烷基锂及然后与式 Phos-Hal 的卤代膦 (其中 Hal 为氯、溴或碘) 反应得到式 I 化合物。

[0088] 步骤 b) 中获得了式 VIII 的 P- 手性化合物的非对映体混合物。如步骤 b) 中获得的式 VIII 化合物的非对映体混合物可通过熟知的方法如色谱法分离成其各种立体异构体。

[0089] 但这些混合物也可通过平常的热处理和 (适当的情况下) 随后的重结晶以出乎意料简单的方式转化为纯非对映体。建议热处理和 (适当的情况下) 重结晶在步骤 c) 之前进行以避免为产生纯对映体而需在步骤 c) 后进行的纯化步骤如在手性柱上的分离。热处理可例如包括将反应产物置于惰性溶剂中并在 40-150°C、优选 60-120°C 下加热数分钟到数小时的时间, 例如 10 分钟到 10 小时。合适的溶剂将在下文提到。

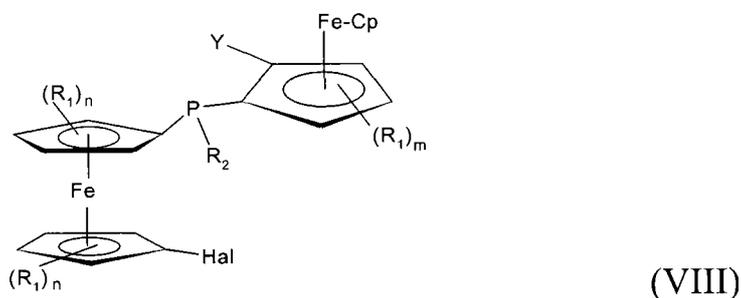
[0090] 步骤 a) 中用到的二卤代二茂铁和二卤代磷或是已知的(其中一些有市售)或可通过类似的方法制备。式 VIII 化合物是已知的或可通过已知或类似的方法制备。已知的 Y- 取代二茂铁被用作起始原料并在邻位金属化。用烷基锂或镁格利雅化合物对二茂铁的烷基化是已知的反应, 见述于例如 T. Hayashi 等, Bull. Chem. Soc. Jpn. 53(1980), 第 1138-1151 页 或 Jonathan Clayden Organolithiums :Selectivity for Synthesis(Tetrahedron Organic Chemistry Series), Pergamon Press(2002) 中。烷基锂中的烷基可例如含 1-6 个碳原子, 优选 1-4 个碳原子。常用甲基锂、仲丁基锂、正丁基锂和叔丁基锂。镁格利雅化合物优选式 $(C_1-C_4-烷基)MgX_0$ 的化合物, 其中 X_0 为 Cl、Br 或 I。

[0091] 步骤 a)、b) 和 c) 中的反应最好在低温如 20 到 $-100^{\circ}C$ 、优选 0 到 $-80^{\circ}C$ 下进行。加入试剂后也可提高温度至例如室温。反应最好在惰性保护性气体例如氮气或稀有气体如氦气或氩气下进行。

[0092] 反应最好在惰性溶剂的存在下进行。这类溶剂可或单独或以至少两种溶剂的组合使用。溶剂的实例为脂族、环脂族和芳族烃以及开链或环状醚。具体实例为石油醚、戊烷、己烷、环己烷、甲基环己烷、苯、甲苯、二甲苯、二乙醚、二丁醚、叔丁基甲基醚、乙二醇二甲基醚或乙二醇二乙基醚、二甘醇二甲基醚、四氢呋喃和二氧六环。

[0093] 在步骤 a)、b) 和 c) 中的反应中, 使用至少等当量数的反应物或一种反应物过量至多 1.5 当量。

[0094] 本发明也提供了呈对映体纯非对映体或非对映体混合物形式的式 VIII 化合物,
[0095]



[0096] 其中

[0097] 基团 R_1 相同或不同, 各为 C_1-C_4- 烷基;

[0098] m 为 0 或 1-3 的整数;

[0099] n 为 0 或 1-4 的整数;

[0100] R_2 为烃基或 C- 连接的杂烃基;

[0101] Cp 为未取代或 C_1-C_4- 烷基取代的环戊二烯基;

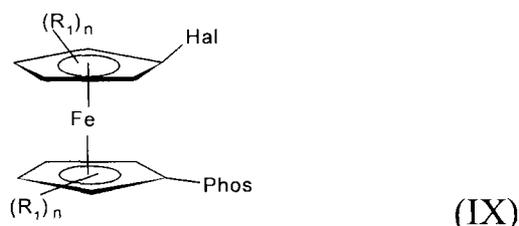
[0102] Y 为 C- 连接的手性基团, 其引导金属化试剂的金属进入邻位; 和

[0103] Hal 为氯、溴或碘。

[0104] 本发明还提供了制备式 I 化合物的方法, 所述方法包括步骤:

[0105] a) 1,1'- 二卤代二茂铁金属化得到 1- 金属 -1'- 卤代二茂铁及随后与式 Phos-Hal 化合物(其中卤素和 Hal 各为氯、溴或碘)反应形成式 IX 化合物,

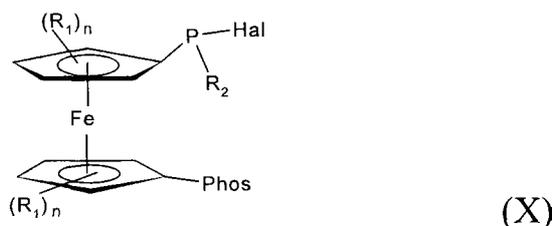
[0106]



[0107] 其中 R_1 、Phos 和 n 的定义同上，Hal 为氯、溴或碘，

[0108] b) 式 IX 化合物金属化及随后与式 $R_2-P(Hal)_2$ 化合物反应形成式 X 化合物，

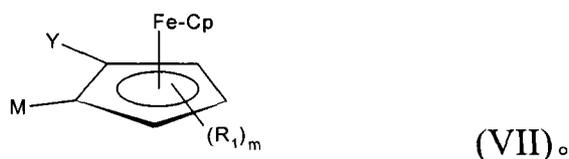
[0109]



[0110] 其中 R_1 、 R_2 、Phos、Hal 和 n 的定义同上，和

[0111] c) 式 X 化合物与式 VII 化合物反应得到式 I 化合物

[0112]



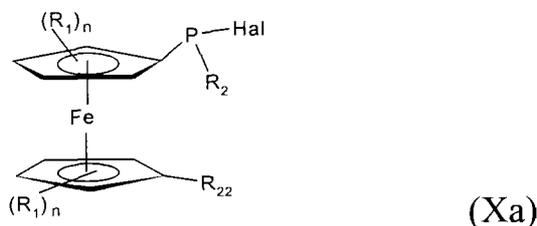
[0113] 步骤 c) 中获得了式 VII 的 P-手性化合物的非对映体混合物。如步骤 c) 中获得的式 VII 化合物的非对映体混合物可通过熟知的方法如色谱法分离成其各种立体异构体。

[0114] 步骤 c) 中获得了式 I 的 P-手性化合物的非对映体混合物。这些混合物可通过平常的热处理和（适当的情况下）随后的重结晶以出人意料简单的方式转化为纯非对映体。建议用热处理和（适当的情况下）重结晶制备纯非对映体。热处理可例如包括将反应产物置于惰性溶剂中并在 40-150°C、优选 60-120°C 下加热数分钟到数小时的时间，例如 10 分钟到 10 小时。合适的溶剂将在下文提到。

[0115] 该方法可在与前述方法相似的条件下进行。

[0116] 本发明还提供了式 Xa 化合物，

[0117]



[0118] 其中

[0119] 基团 R_1 相同或不同，各为 C_1-C_4 -烷基；

[0120] n 为 0 或 1-4 的整数；

[0121] R_2 为烃基或 C-连接的杂烃基；

[0122] R_{22} 为 Phos 或 Hal 基团；

- [0123] Phos 为 P- 连接的 P(III) 取代基 ; 和
- [0124] Hal 为氯、溴或碘。
- [0125] 式 Xa 化合物涵盖式 VI 和式 X 的化合物。
- [0126] 新的式 I 化合物为过渡金属络合物的配体, 所述过渡金属络合物是不对称合成例如前手性不饱和有机化合物的不对称氢化中优良的 催化剂或催化剂前体。如果使用了前手性不饱和有机化合物, 则有机化合物的合成中可诱导非常高的光学异构体过量且可在短反应时间内获得高度的化学转化。可获得的对映选择性和催化活性很优异。此外, 这类配体也可用在其他不对称加成或环化反应中。
- [0127] 本发明还提供了选自过渡金属例如 TM8 金属的金属与以式 I 化合物中的一种作为配体的络合物。就本发明的目的而言, 过渡金属为元素周期表过渡族的金属。
- [0128] 可能的金属为例如 Cu、Ag、Au、Ni、Co、Rh、Pd、Ir、Ru 和 Pt。优选的金属为铈和铟以及钪、铂和钯。
- [0129] 特别优选的金属为钪、铈和铟。
- [0130] 根据金属原子的氧化数和配位数, 所述金属络合物可含其他配体和 / 或阴离子。阳离子金属络合物也是可能的。这类相似的金属络合物及其制备在文献中有广泛描述。
- [0131] 所述金属络合物可例如对应于通式 XI 和 XII,
- [0132] A_1MeL_r (XI), $(A_1MeL_r)^{(z+)}(E^-)_z$ (XII)
- [0133] 其中 A_1 为式 I 化合物中的一种,
- [0134] L 代表相同或不同的单齿阴离子或非离子配体或 L 代表相同或不同的双齿阴离子或非离子配体 ;
- [0135] 当 L 为单齿配体时, r 为 2、3 或 4, 或当 L 为双齿配体时, r 为 1 或 2 ;
- [0136] z 为 1、2 或 3 ;
- [0137] Me 为选自 Rh、Ir 和 Ru 的金属 ; 其中所述金属具有氧化态 0、1、2、3 或 4 ;
- [0138] E^- 为含氧酸或络酸的阴离子 ; 和
- [0139] 所述阴离子配体平衡金属氧化态 1、2、3 或 4 的电荷。
- [0140] 上述优选值和实施方案适用于式 I 化合物。
- [0141] 单齿非离子配体可例如选自烯烃 (例如乙烯、丙烯)、溶剂化溶剂 (腈、线形或环状醚、未烷基化或 N- 烷基化的酰胺和内酰胺、胺、膦、醇、羧酸酯、磺酸酯)、一氧化氮和一氧化碳。
- [0142] 合适的多齿阴离子配体为例如烯丙基 (烯丙基、2- 甲基烯丙基) 或去质子化的 1, 3- 二酮基化合物如乙酰丙酮化物。
- [0143] 单齿阴离子配体可例如选自卤化物 (F、Cl、Br、I)、拟卤化物 (氰化物、氰酸盐、异氰酸盐) 及羧酸、磺酸和磷酸的阴离子 (碳酸盐、甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、甲基磺酸盐、三氟甲基磺酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐)。
- [0144] 双齿非离子配体可例如选自线形或环状二烯烃 (例如己二烯、环辛二烯、降冰片二烯)、二腈 (丙二腈)、未烷基化或 N- 烷基化的羧酸二酰胺、二胺、二膦、二醇、二羧酸的二酯和二磺酸的二酯。
- [0145] 双齿阴离子配体可例如选自二羧酸、二磺酸和二磷酸 (例如草酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、亚甲基二磺酸和亚甲基二磷酸) 的阴离子。

[0146] 优选的金属络合物也包括其中 E 为 $-Cl^-$ 、 $-Br^-$ 、 $-I^-$ 、 ClO_4^- 、 $CF_3SO_3^-$ 、 $CH_3SO_3^-$ 、 HSO_4^- 、 $(CF_3SO_2)_2N^-$ 、 $(CF_3SO_2)_3C^-$ 、四芳基硼酸根如 $B(\text{苯基})_4^-$ 、 $B[\text{双}(3,5\text{-三氟甲基})\text{苯基}]_4^-$ 、 $B[\text{双}(3,5\text{-二甲基})\text{苯基}]_4^-$ 、 $B(C_6F_5)_4^-$ 和 $B(4\text{-甲基苯基})_4^-$ 、 BF_4^- 、 PF_6^- 、 $SbCl_6^-$ 、 AsF_6^- 或 SbF_6^- 的那些。

[0147] 特别适用于氢化的特别优选的金属络合物对应于式 XIII 和 XIV,

[0148] $[A_1Me_2Y_1Z]$ (XIII), $[A_1Me_2Y_1]^+E_1^-$ (XIV)

[0149] 其中

[0150] A_1 为式 I 化合物中的一种;

[0151] Me_2 为铈或铟;

[0152] Y_1 为两个烯烃或一个二烯;

[0153] Z 为 Cl、Br 或 I; 和

[0154] E_1^- 为含氧酸或络酸的阴离子。

[0155] 上述实施方案和优选值适用于式 I 化合物。

[0156] 烯烃配体 Y_1 可为 C_2 - C_{12} -、优选 C_2 - C_6 -、特别优选 C_2 - C_4 - 烯烃。实例为丙烯、1-丁烯和特别是乙烯。二烯可含 5-12、优选 5-8 个碳原子并可为开链、环状或多环二烯。二烯的两个烯基优选通过一或两个 CH_2 基团相连。实例为 1,4-戊二烯、环戊二烯、1,5-己二烯、1,4-环己二烯、1,4-或 1,5-庚二烯、1,4-或 1,5-环庚二烯、1,4-或 1,5-辛二烯、1,4-或 1,5-环辛二烯和降冰片二烯。Y 优选为两个乙烯或 1,5-己二烯、1,5-环辛二烯或降冰片二烯。

[0157] 在式 XIII 中, Z 优选为 Cl 或 Br。 E_1 的实例为 BF_4^- 、 ClO_4^- 、 $CF_3SO_3^-$ 、 $CH_3SO_3^-$ 、 HSO_4^- 、 $B(\text{苯基})_4^-$ 、 $B[\text{双}(3,5\text{-三氟甲基})\text{苯基}]_4^-$ 、 PF_6^- 、 $SbCl_6^-$ 、 AsF_6^- 或 SbF_6^- 。

[0158] 本发明的金属络合物通过已知的文献方法制备(也参见 US-A-5,371,256、US-A-5,446,844、US-A-5,583,241 和 E. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto (Eds.), Comprehensive Asymmetric Catalysis I to III, Springer Verlag, Berlin, 1999 及其中引用的参考文献)。

[0159] 本发明的金属络合物为均相催化剂或可在反应条件下活化的催化剂前体,其可用于前手性不饱和有机化合物上的不对称加成反应中。

[0160] 所述金属络合物可例如用在含碳/碳或碳/杂原子双键的前手性化合物的不对称氢化(加氢)中。使用可溶的均相金属络合物的这类氢化见述于例如 Pure and Appl. Chem., Vol. 68, No. 1, 第 131-138 页(1996)中。优选的待氢化的不饱和化合物含基团 $C=C$ 、 $C=N$ 和/或 $C=O$ 。按本发明,氢化中优选使用钪、铈和铟的金属络合物。

[0161] 本发明还提供了本发明的金属络合物用作手性有机化合物的制备、优选用作在前手性有机化合物中碳-碳或碳-杂原子双键上的不对称氢加成中的均相催化剂的用途。

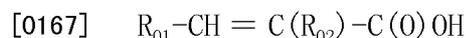
[0162] 本发明还提供了本发明的金属络合物在酸的存在下用作手性有机化合物的制备、优选用作在前手性有机化合物中碳-碳或碳-杂原子双键上的不对称氢加成中的均相催化剂的用途。

[0163] 本发明的另一方面涉及通过在催化剂的存在下在前手性有机化合物中碳-碳或碳-杂原子双键上的不对称氢加成制备手性有机化合物的方法,所述方法的特征在于加成反应在催化量的至少一种本发明的金属络合物的存在下进行。

[0164] 本发明的再一方面涉及金属络合物在酸的存在下的使用或金属络合物存在下中性到酸性条件下（优选添加酸）的方法，其中所述金属络合物对应于 W02006/075166 或 W002/02578 中的那些以及上面所述的实施方案和优选值，这一点在下文类似适用。特别优选对应的 Rh 络合物。还特别优选具有如 W02006/075166 第 4ff 页上更详细描述的通式的化合物的金属络合物及 W02006/075166 中描述的优选的配体化合物作为配体；非常特别优选化合物 1, 1' - 双 [(S_p, R_c, S_{Fe}) (1-N, N- 二甲基氨基) 乙基二茂铁基] 苯基膦基] 二茂铁。还特别优选具有如 W002/02578 第 2ff 页上更详细描述的通式 (Ib) 或 (Ic) 的化合物的金属络合物及 W002/02578 中描述的优选的配体化合物作为配体；非常特别优选化合物 (RC, RP)-1-{1-[双 (双 -3,5- 三氟甲基 - 苯基) 膦基] 乙基 }-2-(2- 联苯基膦基苯基) 二茂铁。

[0165] 优选的待氢化的前手性不饱和化合物可为开链或环状的有机化合物，其中可含一个或多个相同或不同的 C = C、C = N 和 / 或 C = O 基团，其中所述 C = C、C = N 和 / 或 C = O 基团可为环系的一部分或可为环外基团。所述前手性不饱和化合物可为链烯、环烯、杂环烯以及开链或环状酮、α, β- 二酮、α- 或 β- 酮基羧酸及其酯和酰胺、α, β- 酮缩醛或 - 酮缩醇 (ketoketal)、酮亚胺、酮脎、α- 酮基 - β- 肟、不饱和 α, β- 氨基羧酸、取代的 α, β- 不饱和羧酸和取代的烯醇醚。

[0166] 不饱和有机化合物的一些实例为苯乙酮、4- 甲氧基苯乙酮、4- 三氟甲基苯乙酮、4- 硝基苯乙酮、2- 氯苯乙酮、相应的未取代或 N- 取代苯乙酮苄基亚胺、未取代或取代的苯并环己酮或苯并环戊酮及相应的亚胺、选自未取代或取代的四氢喹啉、四氢吡啶和二氢吡咯的亚胺、以及不饱和羧酸、酯、酰胺和盐，例如 α- 和 (适当的情况下) β- 取代丙烯酸或丁烯酸。所述羧酸可为式



[0168] 的酸及其盐、酯和酰胺，其中 R₀₁ 为通过碳原子相连的取代或未取代烷基，R₀₂ 为直链或支链 C₁-C₁₈- 烷基、未取代或取代的 C₃-C₁₂- 环烷基、未取代或取代的 C₆-C₁₄- 芳氧基、未取代或取代的 C₁-C₁₈- 烷氧基、C₁-C₁₈- 羟基烷氧基、C₁-C₁₈- 烷氧基 -C₁-C₆- 烷基、或被保护的氨基（例如乙酰氨基）。

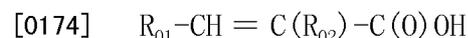
[0169] 基团 R₀₁ 和 R₀₂ 可被相同或不同的取代基例如被未保护或保护的羟基、巯基或氨基、CN、卤素、C₁-C₆- 烷基、C₁-C₆- 卤代烷基、C₁-C₆- 烷氧基、C₁-C₆- 烷氧基 -C₁-C₄- 烷氧基、C₆-C₁₀- 芳基（优选苯基）、杂芳基、酯基或酰胺基取代一次或多次。

[0170] 烷基 R₀₁ 可为未取代或取代的和 / 或含选自 O、S、-N = 或 N(C₁-C₄- 烷基) 的杂原子。脂族烷基可含 1-30、优选 1-22、特别优选 1-18、非常特别优选 1-12 个碳原子和 1-4、优选 0、1 或 2 个上述杂原子。芳族和杂芳族烷基可含 3-22、优选 3-18、特别优选 4-14、非常特别优选 4-10 个碳原子和 1-4、优选 1 或 2 个上述杂原子。

[0171] 上面已针对基团 R₂ 和 R₃ 给出了烷基的实例和优选实施方案，其也适用于 R₀₁ 和 R₀₂。

[0172] R₀₁ 优选为单核或多核（例如 2-4 个环）C₆-C₁₄- 芳基或含选自 O、S、-N = 或 N(C₁-C₄- 烷基) 的杂原子的 C₃-C₁₄- 杂芳基并可被例如未保护或保护的羟基、巯基或氨基、C₁-C₆- 烷基、C₁-C₆- 烷氧基、C₁-C₆- 烷氧基 -C₁-C₄- 烷氧基、酯基或酰胺基取代。芳基和杂芳基可衍生自例如苯、萘、茛满、葱、菲、芴、噻吩、呋喃、吡咯、吡啶、嘧啶、吡嗪、苯并噻吩、苯并呋喃、吲哚、异吲哚和喹啉。

[0173] 不饱和有机化合物的一些实例为苯乙酮、4-甲氧基苯乙酮、4-三氟甲基苯乙酮、4-硝基苯乙酮、2-氯苯乙酮、相应的未取代或 N-取代苯乙酮苄基亚胺、未取代或取代的苯并环己酮或苯并环戊酮及相应的亚胺、选自未取代或取代的四氢喹啉、四氢吡啶和二氢吡咯的亚胺、以及不饱和羧酸、酯、酰胺和盐,例如 α -和(适当的情况下) β -取代丙烯酸或丁烯酸。优选的羧酸为式

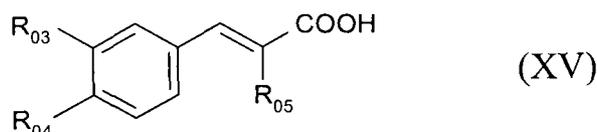


[0175] 的酸及其盐、酯和酰胺,其中 R_{01} 为 C_1-C_6 -烷基、未取代的 C_3-C_8 -环烷基或被 1-4 个 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_4 -烷氧基基团取代的 C_3-C_8 -环烷基、或未取代的 C_6-C_{10} -芳基(优选苯基)或杂芳基或被 1-4 个 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_4 -烷氧基基团取代的 C_6-C_{10} -芳基(优选苯基)或杂芳基, R_{02} 为直链或支链 C_1-C_6 -烷基(例如异丙基)、未取代的环戊基、环己基或苯基或如上限定的那样被取代的环戊基、环己基或苯基、或被保护的氨基(例如乙酰氨基)。

[0176] 已意外地发现,在使用式 I 配体的铑络合物作为催化剂的式 XV 羧酸的氢化中,即便反应物与催化剂的比率高达 5000 或以上时,完全的转化也可在短反应时间内获得,且旋光收率非常高,超过 97% ee (ee 为对映体过量),即观察到了高催化活性。使用手性双齿配体的金属络合物进行的式 XV 羧酸的氢化见述于 W02002/02500A1 中。

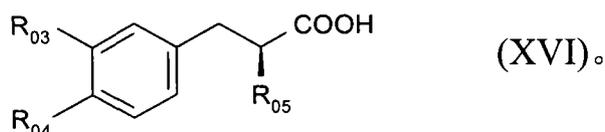
[0177] 本发明的方法的特别优选的实施方案的特征在于式 XV 的化合物,

[0178]



[0179] 其中 R_{03} 和 R_{04} 各自独立地为 H、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷基或 C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷氧基, R_{05} 为 C_1-C_6 -烷基,在含式 I 配体的铑络合物催化剂的存在下用氢气氢化得到式 XVI 的化合物

[0180]



[0181] R_{03} 优选为甲氧基丙氧基, R_{04} 优选为甲氧基, R_{05} 优选为异丙基。

[0182] 本发明的方法可在低温或高温下进行,温度例如为 -20 到 150°C ,优选 -10 到 100°C ,特别优选 10 到 80°C 。较低温度下的旋光收率通常比较高温下的旋光收率好。

[0183] 本发明的方法可在大气压或超大气压下进行。压力可例如为 $10^5-2 \times 10^7 \text{ Pa}$ (帕斯卡)。氢化可在大气压或在超大气压下进行。

[0184] 催化剂的用量优选为待氢化化合物的 0.0001-10% 摩尔,特别优选 0.001-10% 摩尔,非常特别优选 0.01-5% 摩尔。

[0185] 可在不含溶剂或在惰性溶剂存在下进行配体和催化剂的制备以及氢化,可使用一种溶剂或多种溶剂的混合物。合适的溶剂例如为脂族、脂环族和芳族烃(戊烷、己烷、石油醚、环己烷、甲基环己烷、苯、甲苯、二甲苯)、脂族卤代烃(二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷和四氯乙烷)、腈(乙腈、丙腈、苄腈)、醚(二乙醚、二丁醚、叔丁基甲基醚、乙二醇二甲醚、乙二醇

二乙醚、二甘醇二甲醚、四氢呋喃、二氧六环、二甘醇单甲醚或二甘醇单乙醚)、酮(丙酮、甲基异丁基酮)、羧酸酯和内酯(乙酸乙酯或乙酸甲酯、戊内酯)、N-取代的内酰胺(N-甲基吡咯烷酮)、甲酰胺(二甲基乙酰胺、二甲基甲酰胺)、无环脲(二甲基咪唑啉)、亚砷和砷(二甲基亚砷、二甲基砷、1,4-亚丁基亚砷、1,4-亚丁基砷)、醇(甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、乙二醇单甲醚、乙二醇单乙醚、二甘醇单甲醚)和水。所述溶剂可单独使用或以至少两种溶剂的混合物使用。

[0186] 反应可在助催化剂例如季铵卤化物(碘化四丁基铵)存在下和/或质子酸例如无机酸(参见例如US-A-5,583,241和EP-A-0 691 949)存在下进行。氟化醇如1,1,1-三氟乙醇或碱(胺、碱金属氢氧化物、碳酸盐和碳酸氢盐)的存在同样可促进催化反应。

[0187] 本发明的另一方面涉及通过在催化剂的存在下在前手性有机化合物中碳-碳或碳-杂原子双键上的不对称氢加成制备手性有机化合物的方法,所述方法的特征在于加成反应在催化量的至少一种本发明的金属络合物的存在下和中性到酸性条件下进行。就本发明的目的而言,中性到酸性条件指没有碱性组分,特别优选添加酸。

[0188] 合适的酸为例如:

[0189] a) 有机酸:脂族(直链、支链或环状)或芳族未卤化或卤化(氟化或氯化)羧酸、磺酸和磷(V)酸,其优选含1-20个碳原子,特别优选含1-12个碳原子,例如甲酸、乙酸、丙酸、正-和异-丁酸、苯甲酸、苯乙酸、环己烷羧酸、氯乙酸、氟乙酸、二氯乙酸和二氟乙酸、三氯乙酸和三氟乙酸、全氟丁酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对-甲苯磺酸、氯苯磺酸、三氟甲磺酸、膦酸和亚磷酸;和

[0190] b) 无机酸如HCl(水溶液)、硫酸、磷酸、HF、 HBF_4 、HI、HBr、固体酸如离子交换树脂。

[0191] 所述酸优选以每当量催化剂1-1000000当量、优选1-10000当量、特别优选10-1000当量酸的量加入。

[0192] 在中性到酸性条件下进行的方法中,优选由于酸的添加,意外观察到旋光收率的提高。

[0193] 用作催化剂的金属络合物可以单独制备的已分离的化合物形式加入,或者可在反应之前原位形成,随后与待氢化的反应物混合。在使用已分离的金属络合物的反应中最好加入额外的配体,或者在原位制备中使用过量的配体。所述过量可例如为至多6摩尔,优选至多2摩尔,基于用于制备的金属化合物计算。

[0194] 本发明的方法通常如下进行,向反应容器中加入催化剂,然后加入反应物,适当的情况下加入反应助剂,然后加入待加成的化合物并随后开始反应。待加成的气态化合物(例如氢气或氨气)最好在压力下引入。所述方法可在各种类型的反应器中连续进行或分批进行。本发明的手性有机化合物为活性物质或为制备这类物质的中间体,特别是在香精香料、药物和农用化学品的生产中。

[0195] 上文或下文给出的数值范围例如“1-20个碳原子”在所有情况下均包括所提到的端值,即一个碳原子和20个碳原子。

[0196] 以下实施例用于说明本发明。

[0197] A) 中间体的制备

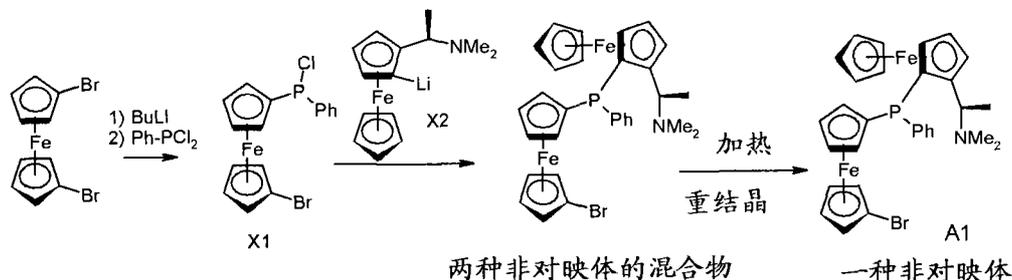
[0198] 所有操作均在惰性气体(氩气)下进行。

[0199] 缩写:THF = 四氢呋喃;TBME = 叔丁醚;n-BuLi:丁基锂;s-BuLi = 仲丁基锂;

t-BuLi = 叔丁基锂 ;DE = 二乙醚 ;Hep = 庚烷 ;EA = 乙酸乙酯 ;MeOH = 甲醇 ;TMEDA = N,N,N',N' - 四甲基乙二胺 ;NEt₃ = 三乙胺。

[0200] 实施例 A1 :式 (A1) 的 (R_C, S_{FC}, S_P)-1-[2-(1- 二甲基氨基乙基) 二茂铁 -1- 基] 苯基膦基 -1' - 溴代二茂铁的制备 [Ph = 苯基 ;Me = 甲基]

[0201]



[0202] a) 1- 苯基氯膦 -1' - 溴代二茂铁 (X1) 的制备

[0203] 将 14.5ml (23.2mmol) n-BuLi (1.6M 的己烷溶液) 逐滴加到温度低于 -30℃ 的 8g (23.2mmol) 1,1' - 二溴代二茂铁 /30ml THF 溶液中。混合物再在此温度下搅拌 30 分钟。然后冷却至 -78℃ 并以温度不超过 -60℃ 的速率逐滴加入 3.15ml (23.2mmol) 苯基二氯膦。混合物于 -78℃ 再搅拌 10 分钟后,使温度升至室温,混合物再搅拌一小时。这样得到单氯膦 X1 的悬浮液。

[0204] b) A1 (非对映体混合物) 的制备

[0205] 将 15.5ml (23.2mmol) t-BuLi (1.5M 的戊烷溶液) 逐滴加到温度低于 -10℃ 的 5.98g (23.2mmol) (R)-1- 二甲基氨基 -1- 二茂铁基乙烷 /40ml 二乙醚 (DE) 溶液中。混合物在相同温度下搅拌 10 分钟后,使温度升至室温,混合物再搅拌 1.5 小时。这样得到化合物 X2 的溶液,通过套管以温度不超过 -30℃ 的速率将其加到冷却的单氯膦 X1 悬浮液中。混合物于 -30℃ 再搅拌 10 分钟后,使温度升至 0℃,混合物再搅拌 2 小时。将反应混合物与 20ml 水混合。分离有机层,用硫酸钠干燥,在旋转蒸发器上减压蒸发除去溶剂。色谱纯化 (硅胶 60 ;洗脱剂 = 庚烷 / 乙酸乙酯 (EA) / 三乙胺 (Net₃) 85:10:5) 得到 11.39g 所需产物,其为两种非对映体的混合物。

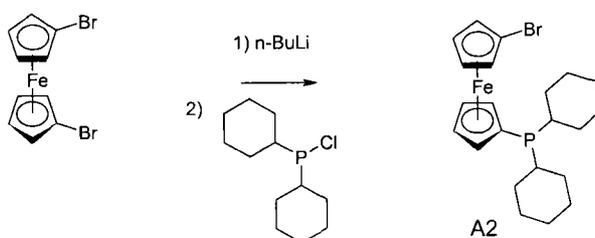
[0206] c) A1 (一种非对映体) 的制备

[0207] 将如步骤 b) 中所述获得的产物溶解在 50ml 甲苯中并回流 4 小时。蒸馏出甲苯后,残留物在乙醇中结晶。这样得到化合物 A1,其为纯非对映体,呈黄色晶体形式,理论收率为 59%。

[0208] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.06 (d, 3H, J = 6.7Hz), 1.43 (s, 6H), 3.71 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.95 (s, 5H), 3.96 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 4.15 (br. s, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.36 (m, 2H), 4.55 (m, 1H), 7.20 (m, 3H), 7.44 (m, 2H). ³¹P NMR (121.5MHz, CDCl₃) : δ -35.0 (s).

[0209] 实施例 A2 :式 (A2) 的 1- 二环己基膦基 -1' - 溴代二茂铁的制备

[0210]

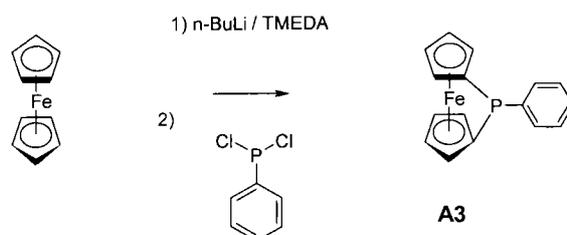


[0211] 将 120ml (0.3mol) n-BuLi (2.5M 的己烷溶液) 逐滴加到温度低于 -30°C 的 103g (0.3mol) 1,1'-二溴代二茂铁 / 300ml THF 溶液中。混合物再在此温度下搅拌 1.5 小时。然后冷却至 -50°C 并以温度不超过 -45°C 的速率逐滴加入 66.2ml (0.3mol) 二环己基氯化磷。混合物再搅拌 10 分钟后, 使温度升至室温, 混合物再搅拌一小时。加入 150ml 水后, 将反应混合物与己烷一起振摇。有机相用硫酸钠干燥并在旋转蒸发器上减压蒸发除去溶剂。残留物在乙醇中结晶。得到产物 A2, 收率为 84% (黄色固体)。

[0212] ^1H NMR (300MHz, C_6D_6) : δ 1.20 ~ 2.11 (m, 22H), 3.97 (m, 2H), 4.23 (m, 2H), 4.26 (m, 2H), 4.41 (m, 2H). ^{31}P NMR (121.5MHz, C_6D_6) : δ -8.3 (s).

[0213] 实施例 A3 : 式 (A3) 的 1,1'- (二茂铁二基) 苯基磷的制备

[0214]



[0215] 将 88ml (0.22mol) n-BuLi (2.5M 的己烷溶液) 加到 18.3g (0.1mol) 二茂铁和 30.2ml (0.2mol) TMEDA 在 500ml 己烷的悬浮液中。混合物随后于 50°C 搅拌 2 小时。然后冷却至 -78°C 并以温度不超过 -60°C 的速率加入 14.9ml (0.11mol) 苯基二氯磷。加完后使温度升至室温, 混合物再搅拌一小时。然后加入 5ml 水并过滤混合物。滤液用水洗涤, 有机相用硫酸钠干燥。通过在旋转蒸发器上减压蒸发除去溶剂将有机相的体积减至约 100ml。冷却至 -30°C , 得到呈红色晶体的产物 A3 (收率 : 55%)。

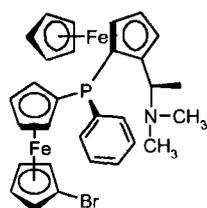
[0216] ^1H NMR (300MHz, C_6D_6) : δ 4.29 (m, 4H), 4.40 (m, 2H), 4.64 (m, 2H), 7.23 (m, 3H), 7.71 (m, 2H). ^{31}P NMR (121.5MHz, C_6D_6) : δ 12.9 (s).

[0217] B) 二磷的制备

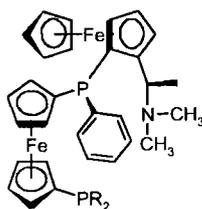
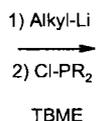
[0218] 实施例 B1-B14 : 式 B1 到 B14 的二磷化合物自式 (A1) 的 $(\text{R}_c, \text{S}_{\text{Fc}}, \text{S}_p)$ -1-[2-(1-二甲基氨基乙基)二茂铁-1-基]苯基磷基-1'-溴代二茂铁的制备

[0219] 通用合成方案 :

[0220]



A1



B1 - B14

- B1 R=环己基;
B2 R=叔丁基;
B3 R=苯基;
B4 R=3,5-二(三氟甲基)苯基;
B5 R=3,5-二甲基苯基;
B6 R=3,5-二甲基-4-甲氧基苯基;
B7 R=1-萘基;
B8 R=2-冰片基;
B9 R=4-氟苯基;
B10 R=2-甲氧基苯基;
B11 R=4-三氟甲基苯基;
B12 R=2-咪唑基;
B13 R=乙基;
B14 R=异丙基

[0221] 制备化合物B1-B14的通用合成方法。关于各个实施例的具体细节汇总在下表中：

[0222] 将 1.1mmol n-BuLi (1.6M 的己烷溶液) 或 s-BuLi (1.3M 的环己烷溶液) 逐滴加到温度为 -5°C 到 0°C 的 1mmol 化合物 A1/3-5ml 叔丁基甲基醚 (TBME) 溶液中。温度保持 0°C, 混合物再搅拌一小时, 然后加入 1.1mmol 氯膦 ClPR₂。使温度升至室温, 反应混合物再搅拌一小时, 然后与 5ml 饱和 NaHCO₃ 水溶液混合。分离有机相, 用硫酸钠干燥, 在旋转蒸发器上减压蒸发除去溶剂。色谱纯化 (硅胶 60 ; 洗脱剂 = 见表) 并 (如果需要) 在甲醇中结晶得到呈纯非对映体的化合物 B1-B14。

[0223]

实施例	烷基锂	Cl-PR ₂ R :	色谱, 洗脱剂	结晶	收率	外观	备注
B1	s-BuLi	环己基	Hep/EA/NEt ₃ 85:10:5	MeOH 中	95%	橙色固体	
B2	s-BuLi	叔丁基	不必纯化		定量	橙色固体	(a)
B3	n-BuLi	苯基	Hep/EA/NEt ₃ 80:15:5	MeOH 中	82%	橙色固体	
B4	n-BuLi	3,5-二(三氟甲基)苯基	Hep/EA/NEt ₃ 80:15:5	MeOH 中	86%	橙色固体	
B5	n-BuLi	3,5-二甲基-苯基	Hep/EA/NEt ₃ 80:15:5	MeOH 中	48%	橙色固体	
B6	n-BuLi	3,5-二甲基-4-甲氧基苯基	Hep/EA/NEt ₃ 80:15:5	MeOH 中	92%	橙色固体	
B7	n-BuLi	1-萘基	Hep/EA/NEt ₃ 85:10:5	MeOH 中	88%	橙色固体	
B8	n-BuLi	2-冰片基	Hep/EA/NEt ₃ 80:15:5	MeOH 中	89%	橙色固体	(b)
B9	n-BuLi	4-氟苯基	Hep/EA/NEt ₃ 80:15:5	MeOH 中	93%	橙色固体	
B10	n-BuLi	2-甲氧基-苯基	Hep/EA/NEt ₃ 80:15:5	MeOH 中	23%	橙色固体	
B11	n-BuLi	4-三氟甲基苯基	Hep/EA/NEt ₃ 80:15:5	MeOH 中	54%	橙色固体	
B12	n-BuLi	2-咪唑基	Hep/EA/NEt ₃ 80:15:5	MeOH 中	83%	橙色固体	
B13	s-BuLi	乙基	Hex/EA5:11% NEt ₃	MeOH 中	91%	橙色油	
B14	s-BuLi	异丙基	Hex/EA5:11% NEt ₃	MeOH 中	95%	橙色油	

[0224] (a) 加入二叔丁基氯化膦后, 在加入 NaHCO₃ 溶液前先将反应混合物于 50°C 再搅拌一小时。

[0225] (b) 双(2-冰片基)氯化膦以各种非对映体的混合物使用。

[0226] 化合物 B1-B14 的 NMR 数据：

[0227] 化合物 B1：

[0228] (R_C, S_{Fc}, S_P)-1-[2-(1-二甲基氨基乙基)二茂铁-1-基]苯基膦基-1'-二环己基膦基二茂铁 (B1)：

[0229] ¹H NMR(300MHz, C₆D₆) : δ 1.15(d, 3H, J = 6.7Hz), 1.77(s, 6H), 1.25 ~ 2.28(m, 22H), 4.01(m, 1H), 4.05(m, 1H), 4.10(m, 1H), 4.11(m, 1H), 4.14(s, 5H), 4.20(br. s, 1H), 4.26(m, 2H), 4.36(m, 1H), 4.37(m, 1H), 4.49(m, 2H), 4.75(m, 1H), 7.24(m, 3H), 7.80(m, 2H). ³¹P NMR(121.5MHz, C₆D₆) : δ -35.6(s); -7.5(s).

[0230] 化合物 B2 :

[0231] (R_C, S_{Fc}, S_p) -1-[2-(1-二甲基氨基乙基)二茂铁-1-基]苯基膦基-1'-二-叔丁基膦基二茂铁 (B2) :

[0232] 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) : δ 1.07 (s, 3H), 1.11 (s, 6H), 1.14 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 1.15 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.50 (s, 6H), 3.72 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 4.02 (s, 5H), 4.03 (m, 1H), 4.12 (m, 3H), 4.21 (m, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 7.27 (m, 3H), 7.53 (m, 2H). ^{31}P NMR (121.5MHz, $CDCl_3$) : δ -35.0 (s), 28.4 (s).

[0233] 化合物 B3 :

[0234] (R_C, S_{Fc}, S_p) -1-[2-(1-二甲基氨基乙基)二茂铁-1-基]苯基膦基-1'-二苯基膦基二茂铁 (B3) :

[0235] 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) : δ 1.12 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 1.48 (s, 6H), 3.57 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 4.00 (s, 5H), 4.02 (m, 1H), 4.10 (m, 3H), 4.20 (br. s, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 7.18 ~ 7.46 (m, 15H). ^{31}P NMR (121.5MHz, $CDCl_3$) : δ -35.2 (s), -16.1 (s).

[0236] 化合物 B4 :

[0237] (R_C, S_{Fc}, S_p) -1-[2-(1-二甲基氨基乙基)二茂铁-1-基]苯基膦基-1'-双-[3,5-二(三氟甲基)苯基]膦基二茂铁 (B4) :

[0238] 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) : δ 1.10 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 1.45 (s, 6H), 3.38 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 4.00 (s, 5H), 4.10 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.19 (m, 2H), 4.21 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 7.17 (m, 3H), 7.38 (m, 2H), 7.66 (t, 4H, $J = 7.0$ Hz), 7.86 (s, 2H). ^{31}P NMR (121.5MHz, $CDCl_3$) : δ -35.7 (s), -13.5 (s).

[0239] 化合物 B5 :

[0240] (R_C, S_{Fc}, S_p) -1-[2-(1-二甲基氨基乙基)二茂铁-1-基]苯基膦基-1'-双-(3,5-二甲基苯基)膦基二茂铁 (B5) :

[0241] 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) : δ 1.48 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 2.26 (s, 6H), 3.57 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 4.01 (s, 5H), 4.13 (m, 4H), 4.22 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.93 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.19 (m, 3H), 7.44 (m, 2H). ^{31}P NMR (121.5MHz, $CDCl_3$) : δ -35.1 (s), -16.1 (s).

[0242] 化合物 B6 :

[0243] (R_C, S_{Fc}, S_p) -1-[2-(1-二甲基氨基乙基)二茂铁-1-基]苯基膦基-1'-双-(3,5-二甲基-4-甲氧基苯基)膦基二茂铁 (B6) :

[0244] 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) : δ 1.49 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 2.23 (s, 6H), 3.55 (br. s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.85 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.01 (s, 5H), 4.14 (m, 4H), 4.21 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.21 (m, 3H), 7.44 (m, 2H). ^{31}P NMR (121.5MHz, $CDCl_3$) : δ -35.1 (s), -18.3 (s).

[0245] 化合物 B7 :

[0246] (R_C, S_{Fc}, S_p) -1-[2-(1-二甲基氨基乙基)二茂铁-1-基]苯基膦基-1'-二(1-萘基)膦基二茂铁 (B7) :

[0247] 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) : δ 1.10 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 1.45 (s, 6H), 3.53 (m, 1H),

3.62 (m, 1H), 3.72 (br. s, 1H), 3.79 (br. s, 1H), 3.94 (s, 5H), 3.95 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 4.05 (br. s, 1H), 4.17 (br. s, 1H), 4.26 (br. s, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 7.15 ~ 7.24 (m, 5H), 7.31 ~ 7.56 (m, 8H), 7.82 (m, 4H), 8.54 (m, 1H), 8.99 (dd, 1H, $J = 8.1$ and 5.4 Hz). ^{31}P NMR (121.5 MHz, CDCl_3): δ -40.4 (s), -35.3 (s).

[0248] 实施例 B8:

[0249] (R_c, S_{Fc}, S_p)-1-[2-(1-二甲基氨基乙基)二茂铁-1-基]苯基膦基-1'-二(2-冰片基)膦基二茂铁 (B8):

[0250] 获得的产物为 4 种非对映体的混合物。

[0251] ^{31}P
NMR (121.5 MHz, C_6D_6): δ -35.6 (s), -35.4 (s), -35.3 (s), -35.1 (s); -13.8 (s), -11.3 (s), -10.8 (s), -10.1 (s).

[0252] 实施例 B9:

[0253] (R_c, S_{Fc}, S_p)-1-[2-(1-二甲基氨基乙基)二茂铁-1-基]苯基膦基-1'-二(4-氟苯基)膦基二茂铁 (B9):

[0254] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.14 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 1.50 (s, 6H), 3.47 (br. s, 1H), 3.68 (br. s, 1H), 3.84 (m, 1H), 4.02 (s, 5H), 4.12 (m, 3H), 4.20 (br. s, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.32 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 6.97 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.02 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.25 (m, 7H), 7.43 (m, 2H). ^{31}P NMR (121.5 MHz, CDCl_3): δ -35.3 (s); -18.5 (s).

[0255] 实施例 B10:

[0256] (R_c, S_{Fc}, S_p)-1-[2-(1-二甲基氨基乙基)二茂铁-1-基]苯基膦基-1'-二(2-甲氧基苯基)膦基二茂铁 (B10):

[0257] ^1H NMR (300 MHz, C_6D_6): δ 1.17 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz), 1.76 (s, 6H), 3.39 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.90 (br. s, 1H), 3.94 (br. s, 1H), 4.10 (m, 2H), 4.13 (s, 5H), 4.19 (br. s, 1H), 4.31 (br. s, 1H), 4.35 (m, 3H), 4.54 (m, 1H), 4.58 (br. s, 1H), 4.93 (br. s, 1H), 6.62 (dd, 2H, $J = 12.2$ and 7.0 Hz), 6.81 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz), 6.90 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz), 7.19 (m, 3H), 7.38 (t, 2H, $J = 5.9$ Hz), 7.69 (m, 2H). ^{31}P NMR (121.5 MHz, C_6D_6): δ -42.6 (s); -35.6 (s).

[0258] 实施例 B11:

[0259] (R_c, S_{Fc}, S_p)-1-[2-(1-二甲基氨基乙基)二茂铁-1-基]苯基膦基-1'-二(4-三氟甲基苯基)膦基二茂铁 (B11):

[0260] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.04 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz), 1.40 (s, 6H), 3.42 (br. s, 1H), 3.57 (br. s, 1H), 3.73 (br. s, 1H), 3.93 (s, 5H), 4.04 (m, 2H), 4.08 (br. s, 1H), 4.11 (br. s, 1H), 4.14 (br. s, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.26 (m, 2H), 4.48 (m, 1H), 7.11 ~ 7.48 (m, 13H). ^{31}P NMR (121.5 MHz, CDCl_3): δ -35.6 (s); -15.5 (s).

[0261] 实施例 B12:

[0262] (R_c, S_{Fc}, S_p)-1-[2-(1-二甲基氨基乙基)二茂铁-1-基]苯基膦基-1'-二(2-咪喃基)膦基二茂铁 (B12):

[0263] ^1H NMR (300 MHz, C_6D_6): δ 1.15 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz), 1.74 (s, 6H), 3.14 (br. s, 1H), 3.85 (br. s, 1H), 4.05 (br. s, 1H), 4.09 (m, 1H), 4.11 (s, 5H), 4.20 (br. s, 3H), 4.30 (br. s, 1H), 4.34 (br. s, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.41 (br. s, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 6.12 (m, 2H),

6.74 (br. s, 1H), 6.77 (br. s, 1H), 7.19 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.60 (m, 2H). ^{31}P NMR (121.5 MHz, C_6D_6): δ -64.2 (s); -35.4 (s).

[0264] 实施例 B13:

[0265] (R_C, S_{FC}, S_P) -1-[2-(1-二甲基氨基乙基)二茂铁-1-基]苯基膦基-1'-二乙基膦基二茂铁 (B13):

[0266] ^1H NMR (300 MHz, C_6D_6): δ 1.09 ~ 1.22 (m, 9H), 1.56 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.76 (s, 6H), 4.01 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 4.11 (m, 2H), 4.13 (s, 5H), 4.19 (m, 2H), 4.29 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.45 (m, 2H), 4.77 (m, 1H), 7.22 (m, 3H), 7.78 (m, 2H). ^{31}P NMR (121.5 MHz, C_6D_6): δ -35.0 (s); -26.5 (s).

[0267] 实施例 B14:

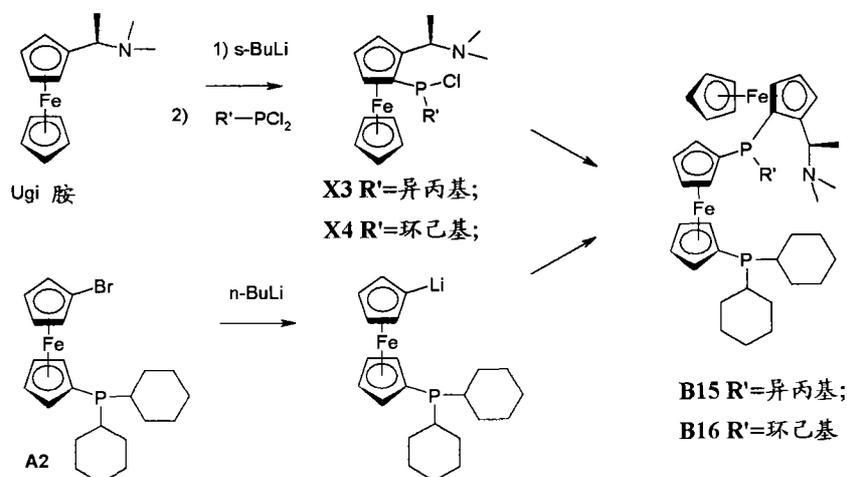
[0268] (R_C, S_{FC}, S_P) -1-[2-(1-二甲基氨基乙基)二茂铁-1-基]苯基膦基-1'-二异丙基膦基二茂铁 (B14):

[0269] ^1H NMR (300 MHz, C_6D_6): δ 1.23 ~ 1.26 (m, 15H), 1.76 (s, 6H), 1.90 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.11 (m, 2H), 4.14 (s, 5H), 4.19 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.38 (m, 2H), 4.43 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.76 (m, 1H), 7.19 (m, 3H), 7.79 (m, 2H). ^{31}P NMR (121.5 MHz, C_6D_6): δ -35.6 (s); -0.0 (s).

[0270] 实施例 B15-B16: 式 B15 和 B16 的二膦化合物自式 (A2) 的 1-二环己基膦基-1'-溴代二茂铁的制备

[0271] 通用合成方案:

[0272]



[0273] 实施例 B15: 两种非对映体 (R_C, S_{FC}, R_P) -1-[2-(1-二甲基氨基乙基)二茂铁-1-基]异丙基膦基-1'-二环己基膦基二茂铁 (式 B15a) 和 (R_C, S_{FC}, S_P) -1-[2-(1-二甲基氨基乙基)二茂铁-1-基]异丙基膦基-1'-二环己基膦基二茂铁 (式 B15b) 的制备

[0274] a) 氯膦 (X3) 的制备

[0275] 将 3.85 ml (5 mmol) $s\text{-BuLi}$ (1.3 M 的环己烷溶液) 逐滴加到温度低于 -20°C 的 1.29 g (5 mmol) (R)-1-二甲基氨基-1-二茂铁基乙烷/5 ml TBME 溶液中。混合物在相同温度下搅拌 10 分钟后, 使温度升至室温, 混合物再搅拌 1.5 小时。然后将反应混合物冷却至 -78°C 并以温度不超过 -60°C 的速率逐滴加入 0.62 ml (5 mmol) 二氯异丙基膦。再于 -78°C 搅拌 30 分钟, 随后于室温下搅拌一小时, 得到包含氯膦 X3 的悬浮液。

[0276] b) 化合物 B15a 和 B15b (两种非对映体) 的制备

[0277] 在另一反应容器中, 将 3.31ml (5mmol) n-BuLi (1.6M 的己烷溶液) 逐滴加到温度低于 -60°C 的 2.31g (5mmol) 化合物 A2/10ml TBME 溶液中。加完后使温度升至 0°C , 混合物在该温度下再搅拌 30 分钟。然后将所得反应溶液加到冷却的氯膦 X3 悬浮液中, 注意确保温度不超过 -50°C 。加完后使温度升至室温, 混合物再搅拌 1.5 小时。加入 5ml 饱和 NaHCO_3 水溶液后, 萃取反应混合物。有机相用硫酸钠干燥并在旋转蒸发器上减压蒸发除去溶剂。这样得到比率为约 9:1 的两种非对映体 (R_C, S_{FC}, R_P)-B15a/ (R_C, S_{FC}, S_P)-B15b 的混合物, 其可通过柱色谱 (硅胶 60; 洗脱剂=首先己烷/EA8:1, 然后再加 1% 的三乙胺) 分离。第一流分给出非对映体 (R_C, S_{FC}, S_P)-B15b (0.35g; 收率=9.8%, 橙色固体), 第二流分给出非对映体 (R_C, S_{FC}, R_P)-B15a (2.78g; 收率=78%, 橙色固体)。

[0278] 非对映体 (R_C, S_{FC}, R_P)-B15a:

[0279] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, C_6D_6): δ 0.94 ~ 2.31 (m, 22H), 1.10 (d, 3H, $J = 6.7\text{Hz}$), 1.19 (dd, 3H, $J = 13.7$ and 7.0Hz), 1.63 (dd, 3H, $J = 15.0$ and 7.0Hz), 2.12 (s, 6H), 2.80 (m, 1H), 3.37 (q, 1H, $J = 6.7\text{Hz}$), 4.16 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.23 (s, 5H), 4.35 (m, 1H), 4.40 (m, 2H), 4.44 (m, 1H), 4.46 (m, 2H), 4.48 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.80 (m, 1H). $^{31}\text{P NMR}$ (121.5MHz, C_6D_6): δ -16.4 (s), -7.8 (s).

[0280] 非对映体 (R_C, S_{FC}, S_P)-B15b:

[0281] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, C_6D_6): δ 0.90 ~ 2.17 (m, 35H), 2.25 (s, 6H), 2.39 (m, 1H), 2.92 (m, 1H, $J = 6.6\text{Hz}$), 3.93 (m, 1H), 4.07 (s, 5H), 4.21 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.38 (m, 3H), 4.43 (m, 4H), 4.47 (m, 1H), 4.74 (m, 1H). $^{31}\text{P NMR}$ (121.5MHz, C_6D_6): δ -24.4 (s), -7.8 (s).

[0282] c) 非对映体 (R_C, S_{FC}, R_P)-B15a 的热差向异构化:

[0283] 不加溶剂或稀释剂, 于 150°C 将 1g 非对映体 (R_C, S_{FC}, R_P)-B15a 加热两小时。冷却和色谱纯化 (条件与 b 部分中相同) 后, 分离出 0.65g 非对映体 (R_C, S_{FC}, S_P)-B15b 和 0.15g 非对映体 (R_C, S_{FC}, R_P)-B15a。

[0284] 实施例 B16: 两种非对映体 (R_C, S_{FC}, R_P)-1-[2-(1-二甲基氨基乙基)二茂铁-1-基]环己基膦基-1'-二环己基膦基二茂铁 (式 B16a) 和 (R_C, S_{FC}, S_P)-1-[2-(1-二甲基氨基乙基)二茂铁-1-基]环己基膦基-1'-二环己基膦基二茂铁 (式 B16b) 的制备

[0285] 两种非对映体 B16a 和 B16b 的制备以类似于实施例 B15 的方式进行, 不同的是氯膦 X4 用二氯己基膦而不是二氯异丙基膦制备且该氯膦 X4 将进一步反应。

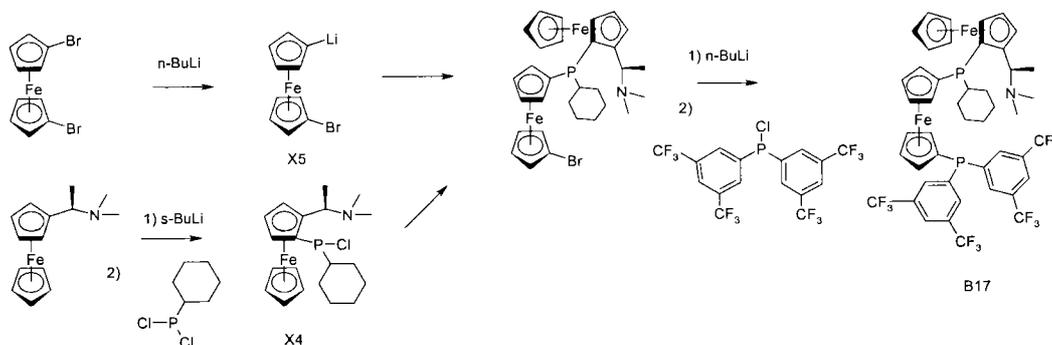
[0286] 反应得到比率为约 1:1 的两种非对映体 (R_C, S_{FC}, R_P)-B16a/ (R_C, S_{FC}, S_P)-B16b 的混合物。该粗产物通过 150°C 加热 1.5 小时差向异构化并随后用柱色谱 (硅胶 60; 洗脱剂=首先己烷/EA10:1, 然后再加 1% 的三乙胺) 纯化。第一流分给出非对映体 (R_C, S_{FC}, S_P)-B16b (收率=40%, 橙色固体), 第二流分给出非对映体 (R_C, S_{FC}, R_P)-B15a (收率=10%, 橙色固体)。

[0287] (R_C, S_{FC}, R_P)-B16a: $^1\text{H NMR}$ (300MHz, C_6D_6): δ 0.75 ~ 2.38 (m, 31H), 1.10 (d, 2H, $J = 6.6\text{Hz}$), 2.14 (s, 6H), 2.70 (m, 2H), 3.39 (q, 1H, $J = 6.9\text{Hz}$), 4.17 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.24 (s, 5H), 4.35 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.48 (m, 2H), 4.52 (1H), 4.80 (m, 1H). $^{31}\text{P NMR}$ (121.5MHz, C_6D_6): δ -21.4 (s), -7.9 (s)

[0288] (R_C, S_{Fc}, S_P) -B16b : $^1\text{H NMR}$ (300MHz, C_6D_6) : δ 0.94 ~ 2.40 (m, 32H), 1.30 (d, 2H, $J = 6.5\text{Hz}$), 2.63 (s, 6H), 2.72 (td, 1H, $J = 12.6$ and 2.7Hz), 3.93 (m, 1H), 4.08 (s, 5H), 4.21 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.38 ~ 4.47 (m, 7H), 4.51 (m, 1H), 4.72 (m, 1H). $^{31}\text{P NMR}$ (121.5MHz, C_6D_6) : δ -26.9 (s), -8.4 (s).

[0289] 实施例 B17 : 化合物 (R_C, S_{Fc}, S_P) -1-[2-(1-二甲基氨基乙基)二茂铁-1-基]环己基膦基-1'-双-[3,5-二(三氟甲基)苯基]膦基二茂铁 (B17) 的制备:

[0290]



[0291] 将 4ml (10mmol) $n\text{-BuLi}$ (2.5M 的己烷溶液) 逐滴加到温度低于 -30°C 的 3.44g (10mmol) 1,1'-二溴代二茂铁 / 10ml 四氢呋喃 (THF) 溶液中。混合物在该温度下再搅拌 1.5 小时, 得到 1-溴-1'-锂代二茂铁的悬浮液。

[0292] 在第二个反应容器中, 将 7.7ml (10mmol) $s\text{-BuLi}$ (1.3M 的环己烷溶液) 加到温度低于 -10°C 的 2.57g (10mmol) (R)-1-二甲基氨基-1-二茂铁基乙烷 / 15ml TBME 溶液中。混合物在相同温度下搅拌 10 分钟后, 使温度升至 0°C , 混合物再搅拌 1.5 小时。然后将反应混合物冷却至 -78°C 并加入 1.51ml (10mmol) 二氯环己基膦。再于 -78°C 搅拌 30 分钟, 除去冷浴后于室温下再搅拌一小时, 得到氯膦 X4 的悬浮液, 其随后以低于 -10°C 的温度加到 1-溴-1'-锂代二茂铁 X5 的悬浮液中。然后除去冷浴, 混合物于室温下再搅拌 1.5 小时。重新冷却至低于 -50°C 后, 逐滴加入 4ml (10mmol) $n\text{-BuLi}$ (2.5M 的己烷溶液)。加完后使温度升至 0°C , 混合物再搅拌 30 分钟。然后冷却至 -20°C 并加入 4.63g (10mmol) 双[3,5-二(三氟甲基)苯基]氯膦。随后除去冷浴, 混合物再在室温下搅拌 1.5 小时。将反应混合物与 1N NaOH 混合并萃取。有机相用硫酸钠干燥, 并在旋转蒸发器上减压蒸发除去溶剂。残留物随后于 150°C 加热一小时。色谱纯化 (硅胶 60 ; 洗脱剂 = 己烷 / 乙酸乙酯 8:1) 得到化合物 B17, 其呈黄色固体 (收率 : 66%)。

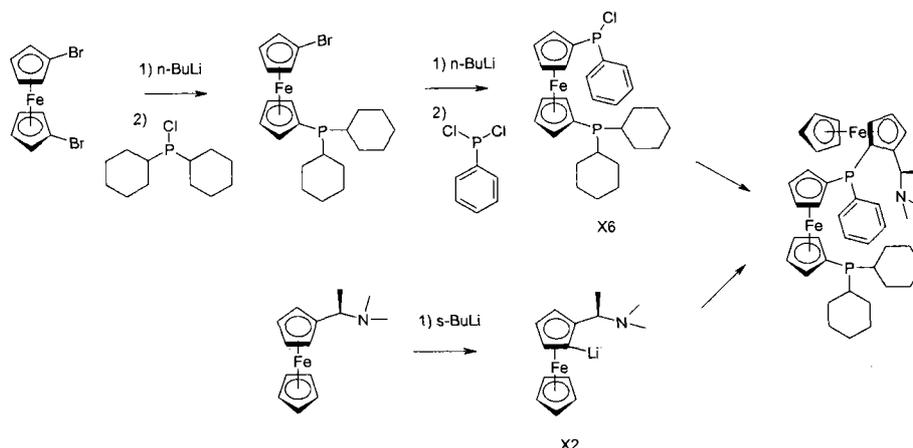
[0293] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, C_6D_6) : δ 1.25 (d, 3H, $J = 6.7\text{Hz}$), 1.00 ~ 2.29 (m, 11H), 2.20 (s, 6H), 3.78 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.04 (s, 5H), 4.09 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.40 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 7.80 (d, 2H, $J = 6.8\text{Hz}$), 8.00 (d, 4H, $J = 6.0\text{Hz}$). $^{31}\text{P NMR}$ (121.5MHz, C_6D_6) : δ -27.1 (s); -14.1 (s).

[0294] 实施例 B18-B20 : 为例如式 (B1) 的化合物 (R_C, S_{Fc}, S_P) -1-[2-(1-二甲基氨基乙基)二茂铁-1-基]苯基膦基-1'-二环己基膦基二茂铁制备二膦配体的其他方法

[0295] 实施例 B18 :

[0296] 反应方案

[0297]



[0298] 将 4ml (10mmol) n-BuLi (2.5M 的己烷溶液) 逐滴加到温度低于 -30°C 的 3.44g (10mmol) 1,1'-二溴代二茂铁 / 10ml 四氢呋喃 (THF) 溶液中。

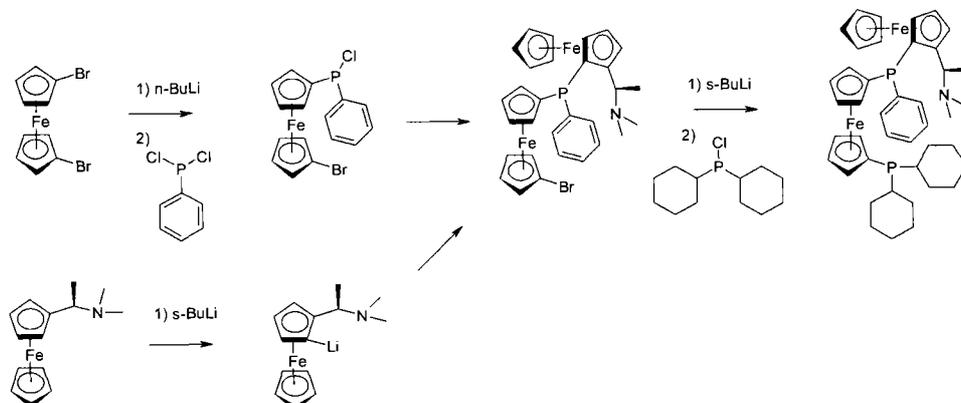
[0299] 混合物在该温度下再搅拌 1.5 小时。然后以温度不超过 -20°C 的速率逐滴加入 2.21ml (10mmol) 二环己基氯化磷。混合物再搅拌 10 分钟后,使温度升至室温,混合物再搅拌一小时。然后冷回至 30°C 并逐滴加入 4.4ml (11mmol) n-BuLi (2.5M 的己烷溶液)。混合物随后于 -10°C 搅拌 30 分钟。然后将反应混合物冷却至 -78°C 并加入 1.49ml (11mmol) 二氯苯基磷。混合物于 -78°C 搅拌 20 分钟,然后再于室温搅拌一小时。这样得到包含单氯二磷 X6 的反应混合物。

[0300] 在第二个容器中,将 8.5ml (11mmol) s-BuLi (1.3M 的环己烷溶液) 逐滴加到温度低于 -10°C 的 2.57g (10mmol) (R)-1-二甲基氨基-1-二茂铁基乙烷 / 15ml 二乙醚溶液中。混合物在相同温度下搅拌 10 分钟后,使温度升至 0°C ,混合物再搅拌 1.5 小时。随后通过套管将该反应混合物加到已冷至 -10°C 的包含单氯二磷 X6 的反应混合物中。加完后使混合物在室温下再搅拌 2 小时。加入 10ml 水后,萃取反应混合物,有机相用硫酸钠干燥,并在旋转蒸发器上减压蒸发除去溶剂。残留物于 140°C 加热一小时。柱色谱纯化 (硅胶 60 ;洗脱剂 = 己烷 / 乙酸乙酯 4:1) 得到式 (B1) 化合物,收率为 47%。产物的 ^{31}P - 和 ^1H -NMR 与实施例 B1 的那些相同。

[0301] 实施例 B19 :

[0302] 反应方案

[0303]



[0304] 反应混合物 1 : 将 4ml (10mmol) n-BuLi (2.5M 的己烷溶液) 逐滴加到温度低于 -30°C 的 3.44g (10mmol) 1,1'-二溴代二茂铁 / 10ml 四氢呋喃 (THF) 溶液中。混合物

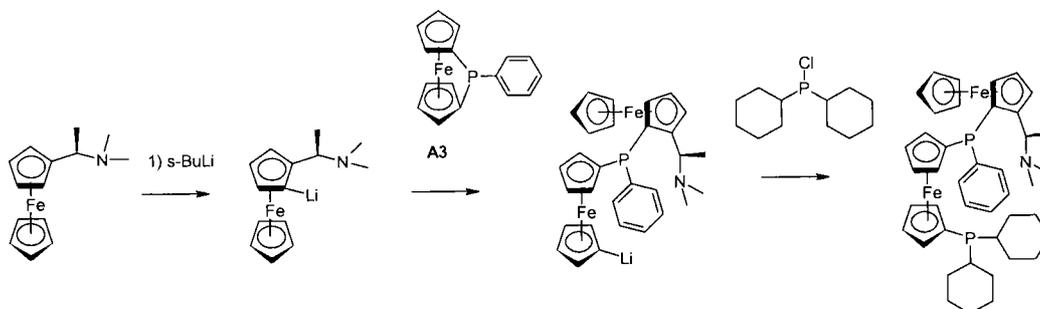
在该温度下再搅拌 30 分钟。然后将其冷却至 -78°C 并加入 1.36ml (10mmol) 苯基二氯膦。混合物再搅拌 10 分钟后,使温度升至室温,混合物再搅拌一小时。

[0305] 反应混合物 2:在第二个容器中,将 8.0ml (10.4mmol) *s*-BuLi (1.3M 的环己烷溶液) 逐滴加到温度低于 -10°C 的 2.57g (10mmol) (R)-1-二甲基氨基-1-二茂铁基乙烷 /15ml 二乙醚溶液中。混合物在相同温度下搅拌 10 分钟后,使温度升至 0°C ,混合物再搅拌 1.5 小时。

[0306] 将反应混合物 1 缓慢加到温度低于 -10°C 的反应混合物 2 中。该混合物随后在室温下搅拌 1.5 小时。然后在 -78°C 到 -50°C 的温度范围内逐滴加入 8ml (10.4mmol) *s*-BuLi (1.3M 的环己烷溶液)。混合物于 -78°C 搅拌 20 分钟后,使温度升至 0°C ,混合物再搅拌 30 分钟,然后于 -20°C 加入 2.21ml (10mmol) 氯代二环己基膦。该混合物于 -20°C 再搅拌 20 分钟,最后在室温下再搅拌 1.5 小时。后续处理和热差向异构化以类似于实施例 B18 中所述的方式进行。得到式 (B1) 化合物,收率为 31%。产物的 ^{31}P - 和 ^1H -NMR 与实施例 B1 的那些相同。

[0307] 实施例 B20:

[0308]



[0309] 将 8.5ml (11mmol) *s*-BuLi (1.3M 的环己烷溶液) 逐滴加到温度低于 -10°C 的 2.83g (11mmol) (R)-1-二甲基氨基-1-二茂铁基乙烷 /15ml 二乙醚溶液中。然后除去冷浴,混合物于室温下再搅拌 2 小时。冷却至 -10°C 后,加入 2.92g (10mmol) 化合物 A3,混合物在该温度下再搅拌 30 分钟。使温度升至室温,混合物再搅拌一小时。加入 10ml 1N NaOH 后,萃取反应混合物,有机相用硫酸钠干燥,并在旋转蒸发器上减压蒸发除去溶剂。残留物的 ^1H -NMR 表明反应的立体选择性非常高,几乎无所例外地得到所需的非对映体 (R_c, S_{Fc}, S_p)-1-[2-(1-二甲基氨基乙基)二茂铁-1-基]苯基膦基-1'-二环己基膦基二茂铁。色谱纯化(硅胶 60;洗脱剂=己烷/乙酸乙酯 4:1)后,该产物以 37% 的收率得到。产物的 ^{31}P - 和 ^1H -NMR 与实施例 B1 的那些相同。

[0310] 实施例 B21:式 (B21) 化合物 (R_c, S_{Fc}, S_p)-1-[2-(1-甲氧基乙基)二茂铁-1-基]苯基膦基-1'-二环己基膦基二茂铁的制备:

[0311] 制备以类似于实施例 B18 中所述的方式进行,不同的是使用了 (R)-1-甲氧基-1-二茂铁基乙烷而不是 (R)-1-二甲基氨基-1-二茂铁基乙烷。产物 B21 用色谱法(硅胶 60;洗脱剂=己烷/乙酸乙酯 4:1)纯化并以橙色泡沫得到。

[0312]

^1H NMR (300MHz, C_6D_6): δ 1.54 (d, 3H, $J = 6.4\text{Hz}$), 0.92 ~ 2.23 (m, 22H), 2.85 (s, 3H), 3.95 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.16 (s, 5H), 4.27 (m, 1H), (4.29 (m, 1H), 4.35 (m, 2H), 4.49 (m, 2H), 4.74 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 7.23 (m, 3H), 7.84 (m, 2H). ^{31}P NMR (121.5MHz, C_6D_6): δ -34.9 (s), -7.7 (s).

[0313] C) 金属络合物的制备

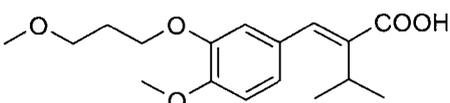
[0314] 实施例 C1 : 铑络合物 (nbd 为降冰片二烯) 的制备

[0315] 将 11mg (0.0148mmol) 配体 B1 和 5.4mg (0.0144mmol) $[\text{Rh}(\text{nbd})_2]\text{BF}_4$ 溶解在 0.8ml CD_3OD 中并搅拌 10 分钟。将溶液转移至 NMR 管中进行测定。 ^{31}P NMR (121.5MHz, CD_3OD) : 两条双重谱线。

[0316] 可能的归属: δ 26.60 (d, $J_{\text{Rh-P}} = 163\text{Hz}$), 26.30 (d, $J_{\text{Rh-P}} = 157\text{Hz}$)。

[0317] D) 用途实施例 (氢化)

[0318] 实施例 D1-D29 :

[0319]  (反应物 S1) 的氢化

[0320] 实施例 D1 : 氢化使用的反应物 / 催化剂比率 (S/C) 为 2000。

[0321] 称取 3.04mg (0.0041mmol) 配体 B1 和 1.47mg (0.0039mmol) $[\text{Rh}(\text{nbd})_2]\text{BF}_4$ 加到配备了磁力搅拌器和橡胶隔片的 25ml Schlenk 容器中并溶解于 2ml 甲醇中。溶液搅拌约 10 分钟。然后加入 2.4g (7.783mmol) 反应物 S1/8ml 甲醇的溶液。压力下将所得溶液通过套管转移至 50ml 的钢制高压釜中, 高压釜配备有加热设施并已事先充满氩气。高压釜经由减压阀与储氢装置相连。关闭高压釜, 随后通过两次氢气加压 (60 巴) 周期以氢气取代氩气并降压。然后再用 60 巴的氢气对高压釜加压, 接通搅拌器, 氢化在 25°C 下开始。19.5 小时后, 关闭搅拌器, 对高压釜降压并取出氢化溶液。通过 HPLC (Chirapak AD ; 0.46x250mm ; 己烷 / EtOH / AcOH 95:50:1 ; 流量 = 0.7ml / 分钟 ; 20°C) 测定转化和对映体过量 (ee)。定量转化, ee 为 97.4% (S 构型)。

[0322] 氢化 D2 到 D25 及对照实施例 Comp. 1 到 Comp. 4 按表 2 中所给温度和氢气压力以类似方式进行。在 S/C 较高、催化剂较少 (0.85mg (0.0023mmol) $[\text{Rh}(\text{nbd})_2]\text{BF}_4$ 和 0.0024mmol 配体) 的氢化情况下, 使用更多的反应物。在所有氢化中, 反应物浓度为 0.78M。对配体 B2-B18 和 B19 使用了类似程序以作比较之用。结果在表 2 中给出。

[0323] 表 2

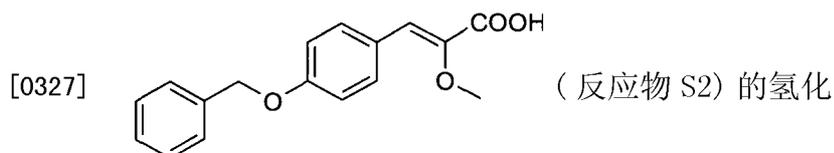
[0324]

实施例	配体	S/C *	添加	温度 [°C]	压力 [巴]	时间 [小时]	转化 (%)	对映体过量 (ee)	构型
D1	B1	2000		25	60	19.5	100	97.4	S
D2	B1	5000		35	60	15.5	100	98.5	S
D3	B1	8500		35	60	4	98	98.2	S
D4	B1	8500	TFA°	35	60	21	100	99.1	S
D5	B1	8500	TFA°	35	50	5	100	99.2	S
D6	B1	12000	TFA°	35	50	3.5	95	99.0	S
D7	B1	12000	TFA°	50	50	3.5	100	98.0	S
D8	B2	5000		35	60	20.5	100	95.6	S
D9	B2	2000		35	50	65	100	97.5	S
D10	B3	2000		35	50	22	99	87.4	S
D11	B4	2000		35	50	68	56	87.2	S
D12	B5	2000		25	50	20	100	89.4	S
D13	B6	2000		35	50	17	96	87.7	S
D14	B7	2000		35	50	19	100	78.8	S

D15	B8	8500		35	60	21	100	97.6	S
D16	B8	12000	TFA°	35	50	35	49.3	99.2	S
D17	B9	8500		35	60	18	70	88.2	S
D18	B10	8500		35	60	20	18	83.8	S
D19	B11	8500		35	60	18	53	87	S
D20	B12	8500		35	60	21	46	81.2	S
D21	B13	8500		35	60	20	7	81.6	S
D22	B15b	6700		35	60	19	100	9.6	S
D23	B15a	8500		35	60	19	100	8.6	R
D24	B16b	8500		35	60	20	99	21.4	S
D25	B18	8500		35	60	20	100	44	S
Comp. 1	B19	8500		35	60	20	20	96.2	S
Comp. 2	B19	12000	TFA°	35	50	3.5	14	99.5	S
Comp. 3	B19	2000		35	50	18.5	100	98.5	S
Comp. 4	B19	2000	TFA°	35	50	4	97	99.4	S

[0325] *S/C = 反应物 / 催化剂比率 ; ° TFA = 三氟乙酸 ; 配体 B19 为 1,1'-双 [((Sp, Rc, S_{Fe}) (1-N, N-二甲基氨基) 乙基二茂铁基) 苯基膦基] 二茂铁。其可按 W02006/075166 第 10 页实施例 1 中所述制备。

[0326] 实施例 D26-D27 :



[0328] 称取 1.87mg (0.005mmol) [Rh(nbd)₂]BF₄ 和 0.005mmol 配体加到配备了磁力搅拌器和橡胶隔片的 10ml Schlenk 容器中并溶解于 1ml 甲醇中。溶液搅拌 10 分钟, 然后加入 143mg (0.5mmol) 反应物 S2/4ml 甲醇的溶液 (S/C = 100) 或 285mg (1mmol) 反应物 S2/9ml 甲醇的溶液 (S/C = 200)。压力下将所得溶液通过套管转移至 50ml 的钢制高压釜中并以与实施例 D1 中所述相似的方式氢化。通过 HPLC (Chirapak AD-H; 0.46x250mm) 测定转化和对映体过量 (ee)。结果在表 3 中给出。

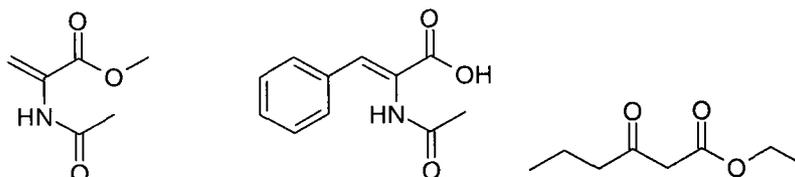
[0329] 表 3

[0330]

实施例	配体	S/C	温度 [°C]	压力 [巴]	时间 [小时]	转化 (%)	对映体过量 (ee)
D26	B1	100	25	20	17	100	86.0
D27	B8	200	40	20	17	100	95.2

[0331] 实施例 D28-36 : 反应物 S3、S4 和 S5 的氢化

[0332]



[0333] (反应物 S3) (反应物 S4) (反应物 S5)

[0334] 氢化在 1.2ml 的安瓿中进行。用强烈振摇代替搅拌。在手套箱中, 于氮气氛下在 1.2ml 的安瓿中制备体积为 0.5ml、组成如表 4 中所示的溶液。催化剂通过在二氯乙烷中混

合 1 当量的 $[\text{Rh}(\text{nbd})_2]\text{BF}_4$ 与 1.3 当量的配体并然后减压蒸发除去二氯乙烷原位制备。将反应物溶解在氢化溶剂中并以溶液形式加到催化剂中。将安瓿固定在额定压力的可加热容器中的适当位置处,密闭容器,设定所需温度,以所需压力的氢气氛置换容器中的氮气氛,并打开振摇器使氢化开始。通过 GC(Chrasil-L-val) 测定反应物 S3 和 S4 的转化和对映体过量 (ee)。来自反应物 S4 的氢化样品事先通过 TMS-重氮甲烷衍生化。反应物 S5 的转化和 ee 通过 GC(Lipodex-E) 测定。结果汇总在表 4 中。

[0335] 表 4

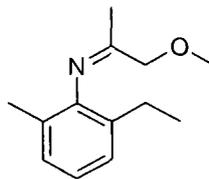
[0336]

实施例	配体	反应物	S/C *	溶剂	温度 [°C]	压力 [巴]	时间 [小时]	转化 (%)	ee
D28	B1	S3	100	EtOH	25	1	2	100	97
D29	B3	S3	25	EtOH	25	1	2	100	94
D30	B9	S3	100	EtOH	25	1	2	100	95
D31	B11	S3	100	EtOH	25	1	2	100	94
D32	B14	S3	100	EtOH	25	1	2	100	95
D33	B18	S3	100	EtOH	25	1	2	100	>99
D34	B1	S4	25	THF	25	1	2	100	94
D35	B14	S4	25	THF	25	1	2	100	97
D36*	B3	S5	100	DCE	80	80	14	100	79

[0337] * 在该氢化中,用 $[\text{RuI}_2(\text{对伞花烃})]_2$ 代替 $[\text{Rh}(\text{nbd})_2]\text{BF}_4$ 。

[0338] 实施例 D37 :反应物 S6 的氢化

[0339]



[0340] (反应物 S6)

[0341] 称取 4.89mg (0.0067mmol) 配体 B3 和 2.12mg (0.0032mmol) $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ 加到配备了磁力搅拌器和橡胶隔片的 25ml Schlenk 容器中并溶解于 2ml 甲苯中。溶液搅拌约 10 分钟。然后加入 260mg (1.27mmol) 反应物 S6、4.7mg 四丁基碘化铵和 30mg 乙酸在 3ml 甲苯中的溶液。压力下将所得溶液通过套管转移至配备有加热设施的 50ml 钢制高压釜中。以与实施例 D1 中所述相似的方式进行氢化 (氢化时间 = 19 小时 ; 室温 ; 氢气压力 = 80 巴)。通过 HPLC(Chiracel OD-H) 测定转化和对映体过量 (ee)。定量转化, ee 为 31% (R 构型)。