

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 475/04 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 00810247.3

[45] 授权公告日 2006年7月19日

[11] 授权公告号 CN 1264842C

[22] 申请日 2000.7.12 [21] 申请号 00810247.3

[30] 优先权

[32] 1999.7.14 [33] CH [31] 1301/99

[86] 国际申请 PCT/EP2000/006646 2000.7.12

[87] 国际公布 WO2001/004120 德 2001.1.18

[85] 进入国家阶段日期 2002.1.11

[71] 专利权人 阿泼洛发公司

地址 瑞士沙夫豪森

[72] 发明人 H·R·穆勒 R·莫瑟

V·戈罗恩 B·普金

审查员 彭 斌

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所
代理人 任宗华

权利要求书 4 页 说明书 45 页

[54] 发明名称

立体有择氢化法制备旋光纯的四氢蝶呤及其衍生物、尤其是旋光纯的四氢叶酸及其衍生物的方法

[57] 摘要

一种在氢化催化剂的存在下，通过使蝶呤和蝶呤衍生物与氢发生氢化来制备四氢蝶呤和四氢蝶呤衍生物的方法，其中氢化在极性反应介质中进行，并且用可溶于该反应介质的金属络合物作为氢化催化剂。该方法适合于对叶酸、叶酸盐、叶酸酯、叶酸酯盐或它们的二氢化形式进行氢化、特别是不对称氢化，条件是当使用叶酸、其羧酸盐或它们的二氢化形式时反应介质是含水的，当使用叶酸酯、叶酸酯盐或它们的二氢化形式时反应介质是醇。该方法开辟了直接通往非手性和手性蝶呤衍生物的途径。

1、一种在氢化催化剂的存在下，通过使蝶呤和蝶呤衍生物与氢发生氢化来制备四氢蝶呤和四氢蝶呤衍生物的方法，其特征在于氢化在含水反应介质或醇反应介质中进行，并且用可溶于该反应介质的含d-8金属的金属络合物作为氢化催化剂，所述络合物具有(i)含三芳基磷的配位体；(ii)含四亚甲基苯基磷或五亚甲基苯基磷的配位体；(iii)有叔氨基和磷基的二齿配位体；(iv)有两个叔磷基的二齿配位体作为配位基团，以使二齿配位体与金属原子一起形成5-至10节环。

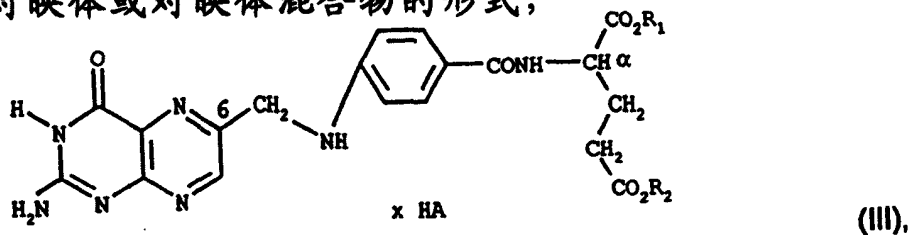
2、权利要求1的方法，其特征在于含所用叔磷的氢化催化剂是具有(i)有叔氨基和磷基的二齿配位体；(ii)有两个叔磷基的二齿配位体作为配位基团，以使二齿配位体与金属原子一起形成5-至10节环。

3、权利要求1的方法，其特征在于在氢化催化剂的存在下与氢发生氢化的蝶呤衍生物是叶酸、叶酸盐、叶酸酯、叶酸酯盐或它们的二氢化形式，氢化在0.1至50兆帕氢气压力下、在作为氢化催化剂的溶解在反应介质中的金属络合物的存在下进行，条件是当使用叶酸、其羧酸盐或它们的二氢化形式时反应介质是含水的，当使用叶酸酯、叶酸酯盐或它们的二氢化形式时反应介质是醇。

4、权利要求1的在氢化催化剂的存在下使前手性蝶呤衍生物与氢发生不对称氢化的方法，其特征在于氢化在含水反应介质或醇反应介质中进行，并且用可溶于该反应介质的金属络合物作为氢化催化剂，该金属络合物含有手性配位体。

5、权利要求4的在氢化催化剂的存在下使作为蝶呤衍生物的叶酸、叶酸盐、叶酸酯、叶酸酯盐或它们的二氢化形式与氢发生不对称氢化的方法，其特征在于氢化在高压下、在作为氢化催化剂的溶解在反应介质中的金属络合物的存在下进行，该金属络合物含有手性配位体，条件是当使用叶酸、其羧酸盐或它们的二氢化形式时反应介质是含水的，当使用叶酸酯、叶酸酯盐或它们的二氢化形式时反应介质是醇。

6、权利要求5的方法，其特征在于叶酸酯盐满足化学式 III，并呈其对映体或对映体混合物的形式，



其中 R_1 或 R_2 是 H, R_1 或 R_2 之一或 R_1 和 R_2 两者相互独立地代表一价

1 至 20 的脂族烃基、有 3-8 个环碳原子和脂族基团中有 1-6 个碳原子的环脂基或环脂族-脂族基；有 6-14 个碳原子的芳烃基，或有 7-15 个碳原子的芳族-脂族基或通过一个碳原子与选自-O-、-S-和-N-的杂原子连接的有 4-13 个碳原子的杂芳族-脂族基，

HA 代表一元至三元的无机或有机酸，

x 代表 1-6 的整数或 0-6 之间的小数。

7、权利要求 6 的方法，其特征在于化学式 III 中的酸 HA 是未被取代的或被取代的苯磺酸。

8、权利要求 1 的方法，其特征在于反应温度为 0-150℃。

9、权利要求 1 的方法，其特征在于底物与催化剂的摩尔比为 10-100000。

10、权利要求 1 的方法，其特征在于含水反应介质是水或水与有机溶剂的混合物。

11、权利要求 1 的方法，其特征在于醇反应介质是醇或醇与有机溶剂的混合物。

12、权利要求 11 的方法，其特征在于金属络合物含有铈、镧或钇。

13、权利要求 1 的方法，其特征在于金属络合物含有非手性或手性二叔二膦作为配位体。

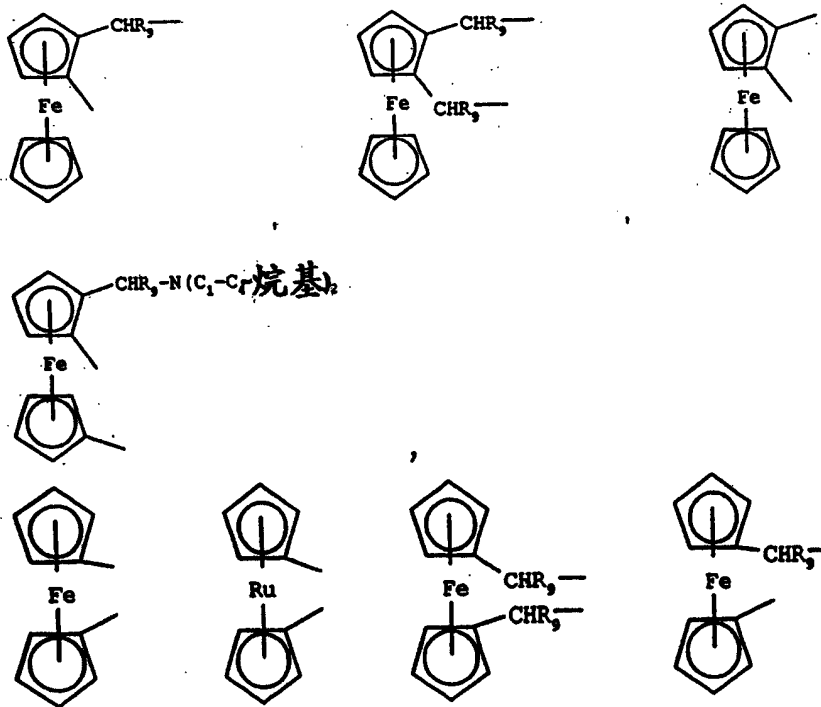
14、权利要求 13 的方法，其特征在于用在醇反应介质中的二叔二膦是以下这种：其膦基团(a)连接到具有 2-4 个碳原子的烃链上的不同碳原子上，或(b)直接地或通过一个桥基- CR_aR_b -连接在环戊二烯基环的邻位上或连接在二茂铁基的相应的环戊二烯基上，其中 R_a 和 R_b 可以相同或不同，且代表 H、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 氟代烷基、 C_{5-6} 环烷基、苯基、苄基、或被 1-3 个 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基取代的苯基或苄基。

15、权利要求 14 的方法，其特征在于用在醇反应介质中的二膦满足化学式 IV



其中， R_4 、 R_5 、 R_7 和 R_8 相互独立地代表具有 1-20 个碳原子的、未被取代的或被卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷氧基、 $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{Si}$ 、 $(\text{C}_{1-12}$ 烷基) $_3\text{Si}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-12}$ 烷基)、 $-\text{NH}$ (苯基)、 $-\text{NH}$ (苄基)、 $-\text{N}(\text{C}_{1-12}$ 烷基) $_2$ 、 $-\text{N}$ (苯基) $_2$ 、 $-\text{N}$ (苄基) $_2$ 、吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基、-铵- X_3^- 、 $-\text{SO}_3\text{M}_1$ 、 $-\text{CO}_2\text{M}_1$ 、 $-\text{PO}_3\text{M}_1$ 或 $-\text{CO}_2-\text{C}_{1-6}$ 烷基

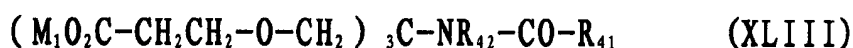
烃基，其中 M_1 代表碱金属或氢， X_3^- 是一元酸的阴离子；或者， R_4 和 R_5 、以及 R_7 和 R_8 分别共同代表未被取代的或被卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代的四亚甲基、五亚甲基或 3-氧杂-戊烷-1,5-二基， R_6 是未被取代的或被 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_5 或 C_6 环烷基、苯基、萘基或苄基取代的 C_{2-4} 亚烷基；具有 4-10 个碳原子的、未被取代的或被 C_{1-6} 烷基、苯基或苄基取代的 1,2-或 1,3-环亚烷基、1,2-或 1,3-环亚链烯基、1,2-或 1,3-双环亚烷基、或 1,2-或 1,3-双环亚链烯基；具有 4-10 个碳原子的、未被取代的或被 C_{1-6} 烷基、苯基或苄基取代的、且在其 1-和/或 2-位上或在其 3-位上连接有亚甲基或 C_{2-4} 亚烷基的 1,2-或 1,3-环亚烷基、1,2-或 1,3-环亚链烯基、1,2-或 1,3-双环亚烷基、或 1,2-或 1,3-双环亚链烯基；其 2,3-位被 $R_9R_{10}C(O)_2$ 取代、其 1-和/或 4-位未被取代或被 C_{1-6} 烷基、苯基或苄基取代的 1,4-亚丁基，其中 R_9 和 R_{10} 相互独立地代表氢、 C_{1-6} 烷基、苯基或苄基；其 N-原子被氢、 C_{1-12} 烷基、苯基、苄基、 C_{1-12} 烷氧羰基、 C_{1-8} 酰基、 C_{1-12} 烷氨基羰基取代的 3,4-或 2,4-亚吡咯烷基或亚甲基-4-吡咯烷-4-基；或是未被取代或被卤素、-OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、苯基、苄基、苯氧基或苄氧基取代的 1,2-亚苯基、2-亚苄基、1,2-亚二甲苯基、1,8-亚萘基、2,2'-二亚萘基或 2,2'-二亚苯基；或者 R_6 代表下式的基团：



其中 R₉ 代表氢、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₄ 氟烷基、未被取代的苯基、或被 1-3 个 F、Cl、Br、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基或氟甲基取代的苯基。

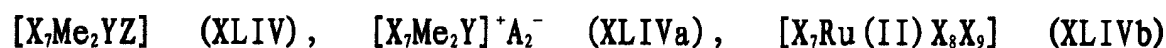
16、权利要求 13 的方法，其特征在于用在含水反应介质中的二膦含有一个或多个水溶性极性取代基，它们直接地或通过一个桥基连接在膦基的取代基上和/或连接在二膦骨架上。

17、权利要求 16 的方法，其特征在于用在含水反应介质中的二膦是式 XLIII 的那些，



其中 M₁ 代表 H、碱金属阳离子或铵阳离子，R₄₂ 代表 C₁₋₄ 烷基，H，R₄₁ 是手性二叔二膦的一价基，CO 基直接连接到二膦骨架上的碳原子或氮原子上，或连接到二膦骨架的桥基上的氧原子或氮原子或碳原子上。

18、权利要求 1 的方法，其特征在于氢化催化剂是式 XLIV、XLIVa 和 XLIVb 的金属络合物：



其中，Y 代表两个单烯配位体或一个双烯配位体；

X₇ 代表一个与金属原子 Me₂ 或 Ru 构成一个 5-7 节环的非手性或手性二叔二膦；

Me₂ 代表 Ir(I) 或 Rh(I)；

Z 代表 -Cl、-Br 或 -I；以及

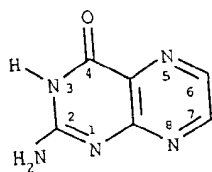
A₂ 是羧基或配酸的阴离子，

X₈ 和 X₉ 相同或不同，具有 Z 和 A₂ 的含义，或者 X₈ 和 X₉ 代表烯丙基或 2-甲基烯丙基，或者 X₈ 具有 Z 或 A 的含义而 X₉ 代表氢化物。

立体有择氢化法制备旋光纯的四氢蝶呤及其衍生物、
尤其是旋光纯的四氢叶酸及其衍生物的方法

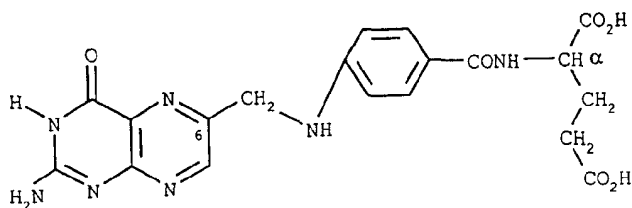
本发明涉及一种在溶有作为氢化催化剂的金属络合物的极性反应介质中，通过使蝶呤或蝶呤衍生物、尤其是叶酸或叶酸盐、或叶酸酯或叶酸酯的盐氢化来制备四氢蝶呤及其衍生物、尤其是四氢叶酸、四氢叶酸盐、四氢叶酸酯和四氢叶酸酯的盐的方法。本发明还涉及叶酸酯的加成盐和四氢叶酸酯的加成盐。

蝶呤满足以下化学式，



我们还知道自然界中存在这种双杂环化合物的衍生物，而且天然的及合成的衍生物均具有生理功效，这种作用通常是由5,6,7,8-四氢蝶呤得出的。因此，使四氢蝶呤和四氢蝶呤衍生物成为中间体或生理活性化合物的前景引起了人们的兴趣。我们知道具有生理活性的四氢蝶呤衍生物是四氢叶酸，它尤其可作为影响血液生成的白细胞生长因素。四氢叶酸得自叶酸。

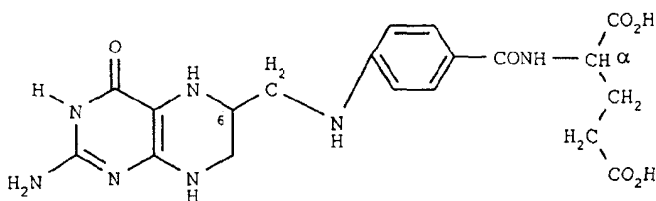
叶酸满足化学式 I，



(I),

其中不对称的 α 碳原子可以以 S 构型 (α S) 或以 R 构型 (α R) 存在于谷氨酸基中。下文中，叶酸的对应体将被称为 (α S) 叶酸和 (α R) 叶酸。也以同样的方式称呼叶酸酯及其衍生物。它们将被称为 (α S) 叶酸酯和 (α R) 叶酸酯。天然形成的叶酸相当于 (α S) 叶酸。

四氢叶酸满足化学式 II,



(II),

其中不对称的 α 碳原子可以以 S 构型 (αS) 或以 R 构型 (αR) 存在于谷氨酸基中, 而不对称的 C 原子 6 可以以 R 构型 (6R) 或以 S 构型 (6S) 存在于四氢蝶呤基中。下文中, 四氢叶酸的 非对映体 将被称为 (6S, αS)、(6S, αR)、(6R, αS) 和 (6R, αR) 四氢叶酸。也以同样的方式称呼四氢叶酸酯及其衍生物。它们将被称为 (6S, αS)、(6S, αR)、(6R, αS) 和 (6R, αR) 四氢叶酸酯。天然形成的四氢叶酸相当于 (6S, αS) 四氢叶酸。

下文中, 除了另外指明的以外, 术语叶酸、叶酸酯和叶酸酯盐均包含两种对映体 (αS) 和 (αR), 而术语四氢叶酸、四氢叶酸酯和四氢叶酸酯盐包含所有可能的非对映体。在本发明框架内, 术语叶酸酯盐和四氢叶酸酯盐包含叶酸酯与酸的加成盐和四氢叶酸酯与酸的加成盐。

已经发现呈 5-甲酰或 5-甲基衍生物形式的四氢叶酸及其生理适应性盐具有广泛的治疗用途。我们早已得知, 就生物活性而言, 天然存在的还原叶酸酯 (folate) 的非对映体与非天然存在的那些差别很大, 例如天然的四氢叶酸 (6S, αS) 非对映体与非天然的四氢叶酸 (6S, αS) 非对映体的生物活性有很大差别。因此, 提供仅含最具活性形式的、或至少含有高浓度的后一种形式的治疗用制剂是有道理的。

工业规模的四氢叶酸通常由 (αS) 叶酸蝶呤体系中的两个亚氨基多相氢化而成, 通常获得一种由两种非对映体构成的等摩尔混合物, 这两种非对映体即 (6S, αS) 四氢叶酸和 (6R, αS) 四氢叶酸。该等摩尔混合物可以用作药物制剂。但是, 也可以预先通过分级结晶法将所需的四氢叶酸非对映体浓缩或以单纯形式将其回收, 用于此目的的各种方

法都是已知的，例如见 EP-0495204。从经济的角度看，这种方法不是非常可取的，因为从一开始它就意味着不得不将不需要的非对映体用于其它方面。

为了减轻甚至避免这种物质完全损失，已建议对叶酸进行非对映选择性（不对称）氢化。例如，EP-0551642 阐述了将固定在带有旋光活性二膦的载体上的 Rh(I) 络合物用于在含水缓冲溶液中使叶酸氢化的方法。所得的旋光产物可高达 50% de 左右，但必须记住这些值可能会由于在测定旋光产物前发生的衍生作用以及无需在氢化后与实际值对比而变得不真实。实际上，本发明人甚至对 EP-0551642 中给出的值表示怀疑（见 H. Brunner 等人的 Chem. Ber./Receuil, 1997, No. 130, PP. 55-61, 尤其是 p. 56 右栏第一段）。这种多相氢化的一个缺点是由载体材料的影响所造成的剧烈波动的非对映选择性，它严重影响了该方法的可再现性。另外，必须采用低的底物/催化剂比例（大量催化剂），因为如果底物/催化剂比例 > 40，化学产物和旋光产物均急剧减少。催化剂的分离、提纯和再利用也导致化学产物和旋光产物劣化。一个特有的缺点是低的催化活性，这意味着尽管采用了高的催化剂浓度，仍需要较长的反应时间。因此该方法不适合于工业化生产。

由 EP-0256982、EP-0564406 和 EP-0646590 得知，铈金属络合物可以与手性二膦配位体一起用于前手性亚胺的立体有择氢化。但是没有公开构成芳环体系的一部分的亚氨基的氢化。

P. H. Boyle 等人在 Tetrahedron vol. 44, No. 16 (1988), pp. 5179-5188 中阐述了在粗苯（benzolic）溶液中用不对称的铈/二膦络合物使叶酸甲硅烷基酯氢化的过程中，即便在水的存在下和底物未改变地被覆盖的情况下，也不发生任何吸氢现象的方法。

蝶呤和蝶呤衍生物（例如叶酸）与处在反应介质中的氢和溶解在反应介质中的呈金属络合物形式的氢化催化剂发生氢化还没有为公众所知，尽管对这种方法有技术需求。

出乎意料地发现，如果采用极性反应介质，例如含水反应介质或醇反应介质，芳族蝶呤体系、特别是叶酸和叶酸酯中的亚氨基可以在作

为氢化催化剂的溶解的金属络合物的存在下与氢发生氢化。该方法的特征在于出乎意料短的反应时间伴随着提高了的转化率，即使在采用提高的底物/催化剂比例时，也能保持高的催化活性和产率。该方法经济而且可再现，并且还适合于工业化装置。

还出乎意料地发现，在这些反应条件下，如果用具有手性配位体的金属络合物作为氢化催化剂，可以进行一致的不对称氢化，而且还可以获得高旋光的产物，可以超过 50% ee 或 de。例如，凭借配位体的旋光诱导作用，可以采用不对称氢化法由 (α S) 叶酸或 (α S) 叶酸酯、或 (α S) 叶酸酯盐获得分别以 (6R, α S) 或 (6S, α S) 非对映体为主的非对映体混合物。如果原料化合物是 (α R) 叶酸或 (α R) 叶酸酯、或 (α R) 叶酸酯盐，则获得分别以 (6R, α R) 或 (6S, α R) 非对映体为主的混合物。

本发明的第一个主题是一种在氢化催化剂的存在下，通过使蝶呤和蝶呤衍生物与氢发生氢化来制备四氢蝶呤和四氢蝶呤衍生物的方法，其特征在于氢化在极性反应介质中进行，并且用可溶于该反应介质的金属络合物作为氢化催化剂。

氢化可以经由二氢蝶呤中间体阶段而继续进行。采用这种中间体阶段、更确切地说是将二氢蝶呤和二氢蝶呤衍生物作为原料化合物用于氢化也包含在本发明的框架内。这些原料化合物可以是任何互变体，例如 5,6-、7,8-和 5,8-二氢蝶呤及二氢蝶呤衍生物，以及烯胺（6-氨基乙基四氢蝶呤及其衍生物）。

在本发明框架内，极性反应介质优选指含水反应介质或醇反应介质。

本发明的一个优选主题是一种在氢化催化剂的存在下，通过使叶酸、叶酸盐、叶酸酯或叶酸酯盐与氢发生氢化来制备四氢叶酸、四氢叶酸盐、四氢叶酸酯或四氢叶酸酯盐的方法，该方法的特征在于氢化在高压下、在作为氢化催化剂的溶解在反应介质中的金属络合物的存在下进行，条件是当使用叶酸及其羧酸盐时反应介质是含水的，当使用叶酸酯和叶酸酯盐时反应介质是醇。

本发明的另一个优选主题是一种在氢化催化剂的存在下，通过使前

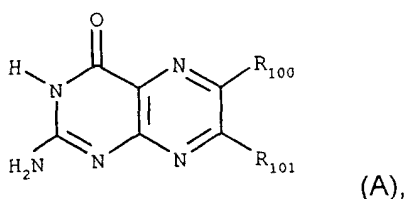
手性蝶呤衍生物与氢发生不对称氢化来制备手性四氢蝶呤衍生物的方法，该方法的特征在于氢化在极性反应介质中进行，并且用可溶于该反应介质的金属络合物作为氢化催化剂，该金属络合物含有手性配位体。用于不对称氢化的前手性蝶呤衍生物是主要在 6-位、7-位或 6-和 7-位上被取代的蝶呤。

本发明的再一个优选主题是一种在氢化催化剂的存在下，通过使叶酸、叶酸盐、叶酸酯或叶酸酯盐与氢发生不对称氢化来制备手性四氢叶酸、手性四氢叶酸盐、四氢叶酸酯或四氢叶酸酯盐的方法，该方法的特征在于氢化在高压下、在作为氢化催化剂的溶解在反应介质中的金属络合物的存在下进行，该金属络合物含有手性配位体，条件是当使用叶酸及其羧酸盐时反应介质是含水的，当使用叶酸酯和叶酸酯盐时反应介质是醇。

如果用(α S)或(α R)叶酸或其羧酸盐、叶酸酯或叶酸酯盐作为氢化用的原料化合物，凭借金属络合物中配位体的旋光诱导作用，反应产物将分别含有(6S, α S)或(6R, α S)、或含有(6S, α R)或(6R, α R)非对映体剩余物。如果使用(α S)和(α R)叶酸或其羧酸盐、叶酸酯和叶酸酯盐的等摩尔混合物，凭借金属络合物中配位体的旋光诱导作用，反应产物将含有(6R, α S)、(6R, α R)非对映体剩余物，或含有(6S, α S)、(6S, α R)非对映体剩余物。

在本发明框架内，就不对称氢化而言，旋光剩余物是指在非对映体混合物中占优势的一种非对映体或一对非对映体。所述的一种非对映体或一对非对映体与其他非对映体的比例优选不低于 55:45，更优选不低于 60:40，最优选不低于 75:25。

蝶呤和前手性蝶呤是已知的或是可用已知方法或相似方法制备的。前手性蝶呤在 6-位或 7-位上、或在 6-位和 7-位上被取代。前手性蝶呤可以满足化学式 A，



其中 R_{101} 是 H 或独立地具有 R_{100} 的含义, R_{100} 代表一个通过 C、O 或 N 原子连接上的具有 1-50 个碳原子的有机基, 它是不中断的, 或是被一个或多个选自 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_{1-4} \text{烷基})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)N(C_{1-4} \text{烷基})-$ 、 $-N(C_{1-4} \text{烷基})C(O)-$ 、 $-N(C_{1-4} \text{烷基})C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(C_{1-4} \text{烷基})-$ 、 $-N(C_{1-4} \text{烷基})C(O)N(C_{1-4} \text{烷基})-$ 的基团所中断, 而且它是未被取代的, 或是被 F、Cl、Br、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-NCO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-4} \text{烷基}$ 、 $-N(C_{1-4} \text{烷基})_2$ 、 $C_{1-4} \text{烷基}$ 、 C_{1-4} -卤烷基、 C_{1-4} 羟烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} -卤烷氧基、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OM_{100}$ 、 $-C(O)OC_{1-4} \text{烷基}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHC_{1-4} \text{烷基}$ 、 $-C(O)N(C_{1-4} \text{烷基})_2$ 、 $R_{102}-C(O)O-$ 、 $R_{102}-OC(O)O-$ 、 $R_{102}-C(O)NH-$ 、 $R_{102}-C(O)N(C_{1-4} \text{烷基})-$ 、 $R_{102}-NHC(O)NH-$ 、 $R_{103}C(O)-$ 或 $-CH(O)$, M_{100} 代表 Li、K、Na、 NH_4^+ 或具有 1-16 个碳原子的铵, R_{102} 代表 C_{1-8} 烷基、 C_5 -或 C_6 环烷基、苯基或苄基, R_{103} 代表 C_{1-4} 烷基、苯基或苄基。

作为有机基, R_{100} 优选含有 1-30 个碳原子, 更优选 1-20 个碳原子, 最优选 1-12 个碳原子, 如果合适, 还含有至少一个选自 O、N 和 P 的杂原子。有机基的实例是烷基、环烷基、环烷基烷基、苯基、萘基、苯烷基和萘烷基, 以及相应的带有选自 O 和 N 的杂原子的杂基。

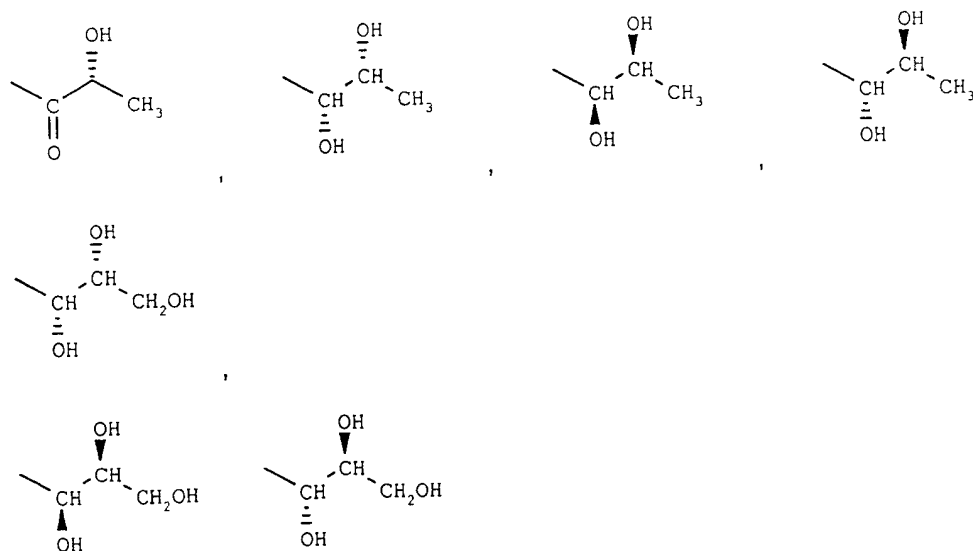
C_{1-4} 烷基优选代表甲基或乙基。 R_{101} 优选代表 H。作为具有 1-16 个碳原子的铵的 M_{100} 例如可为 $H_3N(C_{1-4} \text{烷基})^+$ 、 $H_2N(C_{1-4} \text{烷基})_2^+$ 、 $HN(C_{1-4} \text{烷基})_3^+$ 或 $N(C_{1-4} \text{烷基})_4^+$, 其烷基优选为甲基、乙基或正丁基。作为烷基的 R_{102} 优选含有 1-4 个碳原子, 例如可为甲基、乙基、丙基和丁基。 R_{103} 优选代表甲基、乙基或苯基。

式 A 化合物的优选小组是以下这些: 它们的 R_{101} 代表 H, R_{100} 代表 $-CH_3$ 、苯基、 $-CH=O$ 、 C_{2-6} 单-或多-羟烷基 (如果需要, 可被乙酰基、三氟乙酰基或 $=O$ 取代)、 $-C(O)-C_{1-4} \text{烷基}$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OC_{1-4} \text{烷基}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHC_{1-4} \text{烷基}$ 、 $-C(O)N(C_{1-4} \text{烷基})_2$ 、 $-CH_2(CH_2)_{0,1}-OH$ 、 $-CH_2(CH_2)_{0,1}-NH_2$ 、 $-CH_2(CH_2)_{0,1}-NHC_{1-4} \text{烷基}$ 或 $-CH(R_{104})-(R_{105})-p-C_6H_4-C(O)-R_{106}$, R_{104} 代表 H、甲基或乙基, R_{105} 代表直接键、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-NCH_3-$ 、 $-N[HC(O)]-$ 、

$-\text{N}[\text{CN}_3\text{C}(\text{O})]-$ 、 $-\text{N}[\text{CF}_3\text{C}(\text{O})]-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 或 $-\text{OC}(\text{O})-$ ， R_{106} 代表 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 或 $-\text{NHR}_{107}$ ，其中 R_{107} 是一个通过 α -碳原子连接的天然或非天然氨基酸基，或是一个通过 α -碳原子连接的来自具有2-12个氨基酸单元的天然或非天然氨基酸的肽基。

单羟烷基或多羟烷基优选含有2-4个碳原子，并优选带有1-4个连接在不同碳原子上的OH基。

式A中 R_{100} 的一些实例包括 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{p}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ （当 R_{101} 为H时=蝶酸）、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-\text{p}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-\text{p}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ （当 R_{101} 为H时=高叶酸）、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$ 、当 R_{101} 为H且 R_{100} 为 $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$ 时是生物蝶呤、当 R_{101} 为H且 R_{100} 为 $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{OH}$ 时是新蝶呤、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CHO})-\text{p}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ （当 R_{101} 为H时=10-甲酰基叶酸）、和 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{p}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ （当 R_{101} 为H时=叶酸）。生物蝶呤和新蝶呤的手性碳原子可以呈外消旋体或旋光异构体的形式，例如



作为可溶性氢化催化剂的金属络合物主要含有d-8金属，尤其优选选自铑（Rh）、铱（Ir）和钌（Ru）的d-8金属。

作为可溶性氢化催化剂的金属的配位体通常含有叔氨基和/或膦基作为配位基团，该配位体与金属原子形成 5-至 10-节环、优选 5-至 7-节环。优选的是含有一个叔氨基和一个叔膦基或是含有两个叔膦基的配位体。

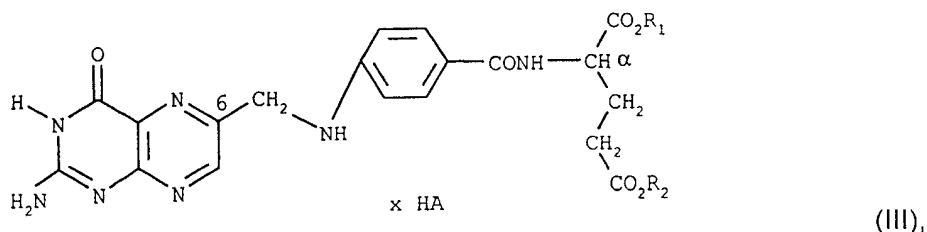
特别优选的是非手性的或手性的有机二叔二膦配位体。在本发明框架内，术语手性二叔二膦配位体是指该二膦具有至少一个手性元素且包括至少两种旋光异构体。手性异构现象例如可以由立体基因 (stereogenic) 中心 (不对称碳原子)、旋转对映异构现象或平面手性来决定。立体基因中心可以存在于膦取代基中，和/或存在于二膦的骨架和/或二膦骨架的侧基中。旋光诱导作用可以通过选择配位体的对映体或非对映体来控制或逆转。如果这些无法预测，则可通过简单的试验来确定该旋光诱导作用。用 Rh/(R)-BINAP 催化剂使叶酸酯盐氢化，例如导致四氢叶酸二甲酯盐的 (6S, α S) 非对映体被浓缩。如果用 Rh/(S)-BINAP 催化剂进行同样的氢化，结果将是同样高浓度的四氢叶酸二甲酯盐的 (6R, α S) 非对映体。

叶酸可以使用纯 (α S) 叶酸或纯 (α R) 叶酸，或使用以任何所需混合比存在的这两种对映体。合适的叶酸酯可由标准酯化法获得。叶酸酯的酯基中可以含有与下文所述的式 III 化合物 (包括其优选形式) 相同的烃基或杂烃基。 (α S) 叶酸和 (α S) 叶酸酯是优选的。

叶酸也可以呈其羧酸盐的形式。合适的实例包括碱金属盐和碱土金属盐以及铵盐。碱金属盐和碱土金属盐中优选的是钠盐、钾盐、镁盐和钙盐。铵盐中，合适的是 NH_4^+ 及伯、仲和叔胺的阳离子以及季铵。这些胺例如可以具有 1-30 个、优选 1-24 个碳原子，季铵例如可以具有 4-40 个、优选 4-32 个碳原子。铵的一些实例是甲基铵、乙基铵、正丙基铵、正丁基铵、正己基铵、正辛基铵、苯基铵、苄基铵、二甲基铵、二乙基铵、二正丙基铵、二正丁基铵、二正己基铵、二正辛基铵、甲基-乙基铵、甲基-正丁基铵、甲基-正辛基铵、四亚甲基铵或五亚甲基铵、三甲基铵、三乙基铵、三正丁基铵、三正辛基铵、四甲基铵、四正丁基铵、四正辛基铵和三甲基正辛基铵。叶酸盐的氨基也可

以另外与一元至三元的无机或有机酸形成盐，并含有 x HA 基团，其中 x 和 HA 具有下文中针对式 III 的叶酸酯盐（包含其优选形式）所给出的含义。

呈对映体或对映体混合物形式的叶酸酯盐可以满足化学式 III，



其中 R_1 或 R_2 是 H, R_1 或 R_2 之一或 R_1 和 R_2 两者相互独立地代表一价烃基或通过一个碳原子与选自 -O-、-S- 和 -N- 的杂原子连接的杂烃基，HA 代表一元至三元的无机或有机酸， x 代表 1-6 的整数或 0-6 之间的小数。

R_1 和 R_2 可以相互独立地选择，但它们最好是相同的。优选的是 R_1 和 R_2 代表烃基。当 R_1 和 R_2 是烃基时，它们可以是具有 1-20 个碳原子、优选 1-12 个碳原子、更优选 1-8 个碳原子、最优选 1-4 个碳原子的脂族基；具有 3-8 个环碳原子的环脂族基或具有 3-8 个环碳原子和 1-6 个脂族基碳原子的环脂族-脂族基；具有 6-14 个碳原子、优选 6-10 个碳原子的芳族烃基；或具有 7-15 个碳原子、更优选 7-10 个碳原子的芳族-脂族基。

杂烃基可以是具有 2-16 个碳原子、优选 2-10 个碳原子、最优选 2-6 个碳原子的杂烷基；具有 3-8 个、优选 5 或 6 个环节的杂环脂族基；具有 3-8 个、优选 5 或 6 个环节和 1-6 个、优选 1-4 个脂族基碳原子的杂环脂族-脂族基；优选具有 4-13 个碳原子、最优选具有 4-9 个碳原子并具有至少一个杂原子的杂芳基；以及优选具有 4-13 个碳原子、最优选具有 4-9 个碳原子并具有至少一个杂原子且具有 1-6 个、优选 1-4 个脂族基碳原子的杂芳族-脂族基；这些杂基含有至少一个选自 -O-、-S- 和 -N- 的，优选选自 -O- 和 -N- 的杂原子。

烃基例如可以选自线型和支化的 C_{1-20} 烷基； C_{3-8} 环烷基，优选 C_{4-7}

环烷基； C_{3-8} 环烷基- C_{1-6} 烷基，优选 C_{4-7} 环烷基- C_{1-4} 烷基； C_{6-10} 芳基或 C_{7-12} 芳烷基。

杂烃基例如可以选自 C_{2-16} -杂烷基； C_{2-7} -杂环烷基，优选 C_{4-5} -杂环烷基； C_{4-7} -杂环烷基- C_{1-6} 烷基，优选 C_{4-5} -杂环烷基- C_{1-6} 烷基； C_{4-9} -杂芳基，优选 C_{4-5} -杂芳基；和 C_{5-12} -杂芳烷基，优选 C_{5-10} -杂芳烷基；这些杂基含有 1-3 个、优选 1 或 2 个选自-O-和-N-的杂原子。

R_1 和 R_2 可以是线型或支化的烷基，该烷基优选具有 1-12 个、更优选 1-8 个、最优选 1-4 个碳原子。其实例包括甲基、乙基、和丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、癸基、十二烷基、十四烷基、十六烷基、十八烷基及二十烷基的异构体。烷基最好是线型的，且优选为甲基、乙基、正丙基和正丁基。

作为环烷基， R_1 和 R_2 优选含有 4-7 个、最优选 5 或 6 个环碳原子。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。最优选的是环己基。

作为环烷基烷基， R_1 和 R_2 优选含有 4-7 个、最优选 5 或 6 个环碳原子，并优选含有 1-4 个、最优选 1 或 2 个脂族基碳原子。环烷基烷基的实例包括环丙基甲基或环丙基乙基、环丁基甲基或环丁基丙基、环戊基甲基或环戊基乙基、环己基甲基或环己基乙基、环庚基甲基和环辛基甲基。最优选的是环己基甲基或环己基乙基。

作为芳基， R_1 和 R_2 可以代表萘基，优选代表苯基。作为芳烷基， R_1 和 R_2 优选为具有 1-4 个烷基碳原子的苯基烷基。其实例包括苄基和 β -苯基乙基。

作为杂烷基， R_1 和 R_2 例如可为 C_{1-4} 烷基- X_1 - C_{2-4} 烷基，其中 X_1 代表 O 或 NC_{1-4} 烷基。其实例包括甲氧基乙基和乙氧基乙基。

作为杂环烷基， R_1 和 R_2 例如可为吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、四氢吡喃基或哌嗪基。

作为杂环烷基烷基， R_1 和 R_2 例如可为吡咯烷基甲基或吡咯烷基乙基、哌啶基甲基或哌啶基乙基、吗啉基甲基或吗啉基乙基、四氢吡喃基甲基或四氢吡喃基乙基、或哌嗪基甲基或哌嗪基乙基。

作为杂芳基, R_1 和 R_2 例如可为苯硫基、呋喃基、吡喃基、吡咯基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、吲哚基、喹啉基、噁唑基或异噁唑基。

作为杂芳烷基, R_1 和 R_2 例如可为呋喃基甲基或呋喃基乙基、吡喃基甲基或吡喃基乙基、吡咯基甲基或吡咯基乙基、咪唑基甲基或咪唑基乙基、吡啶基甲基或吡啶基乙基、嘧啶基甲基或嘧啶基乙基、吡嗪基甲基或吡嗪基乙基、吲哚基甲基或吲哚基乙基、喹啉基甲基或喹啉基乙基。

优选的一组式 III 化合物是以下这些: 其 R_1 和 R_2 相互独立地代表 C_{1-4} 烷基、 C_5 环烷基或 C_6 环烷基、苯基、 C_{1-4} 烷基苯基、苄基或 C_{1-4} 烷基苄基。优选的是 R_1 和 R_2 是相同基团。特别优选的是 R_1 和 R_2 代表 C_{1-4} 烷基, 例如甲基或乙基。

式 III 中, x 优选代表 1-4 的整数或 0.2 和 4 之间的小数, 尤其是 1-3 的整数或 0.5 和 3 之间的小数, 最优选是 1 或 2 或是 0.5 和 2 之间的小数。

如果式 III 中的酸 HA 是由无机酸得到的, 那么它例如可以是 HCl、HBr、HI、 H_2SO_3 、 H_2SO_4 、 H_2CO_3 、 HNO_3 、 H_3PO_3 、 H_3PO_4 、 HBF_4 或 H_2PF_6 。

式 III 中的 HA 优选代表有机酸。这些有机酸优选由含有 1-18 个、优选 1-12 个、最优选 1-8 个碳原子的羧酸、磺酸和膦酸得到。

优选的是有机酸满足化学式 IV,



其中 X_2 代表 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 或 $-P(O)OH-$, R_3 代表线型或支化的 C_{1-18} 烷基, 它是未被取代的, 或是被卤素 (尤其是氟或氯)、羟基、羧基、腈、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} -卤烷基取代, 优选是 C_{1-12} 烷基; C_{3-8} 环烷基, 优选 C_{4-7} 环烷基; C_{3-8} 环烷基- C_{1-4} 烷基, 优选 C_{4-7} 环烷基- C_{1-4} 烷基; C_{6-10} 芳基或 C_{7-12} 芳烷基。

R_3 可以是线型或支化的烷基, 它优选且最优选含有 1-4 个碳原子。

其实例包括甲基、乙基、和丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、癸基、十二烷基、十四烷基、十六烷基、十八烷基以及二十烷基的异构体。烷基最好是线型的，且优选为甲基、乙基、正丙基和正丁基。

作为环烷基， R_3 优选含有 4-7 个、最优选 5 或 6 个环碳原子。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。特别优选的是环己基。

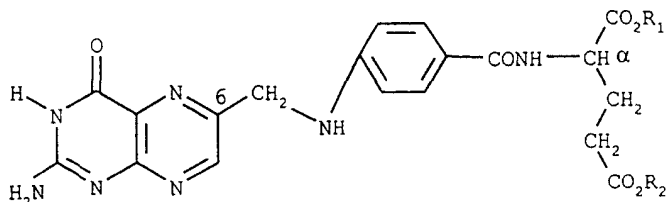
作为环烷基烷基， R_3 优选含有 4-7 个、最优选 5 或 6 个环碳原子，并优选含有 1-4 个、最优选 1 或 2 个脂族基碳原子。环烷基烷基的实例包括环丙基甲基或环丙基乙基、环丁基甲基或环丁基丙基、环戊基甲基或环戊基乙基、环己基甲基或环己基乙基、环庚基甲基和环辛基甲基。特别优选的是环己基甲基或环己基乙基。

作为芳基， R_3 可以代表萘基，优选代表苯基。作为芳烷基， R_2 优选为具有 1-4 个烷基碳原子的苯基烷基。其实例包括苄基和 α -苯基乙基。

特别优选的是式 IV 中的 X_2 代表 $-S(O)_2-$ 。

有机酸的一些优选实例包括乙酸，丙酸，丁酸，一氯-、二氯-和三氯乙酸，一氟-、二氟-和三氟乙酸，羟基乙酸，乙二酸，丙二酸，环己烷单二羧酸和环己烷二羧酸，苯甲酸，邻苯二甲酸和对苯二甲酸，三氟甲基苯甲酸，苯基乙酸，苯基膦酸，甲磺酸，乙磺酸，丙磺酸，丁磺酸，环己基磺酸，苯磺酸，甲基苯磺酸，三氟甲基苯磺酸，一-、二-和三氯甲磺酸，以及一-、二-和三氯甲磺酸。特别优选的是未被取代的和被取代的苯磺酸。

叶酸酯的 (αS) 和 (αR) 对映体可以满足化学式 IIIa,



(IIIa),

其中 R_1 和 R_2 的含义与式 III 化合物 (包含其优选形式) 中给出的相同。

叶酸或其羧酸盐、叶酸酯和叶酸酯盐以及它们的对映体可以部分地

或全部地溶解在反应介质中。在部分溶解的情况下将形成一种悬浮液或乳液。已经证实，有待溶解在反应介质中的叶酸或其羧酸盐、叶酸酯和叶酸酯盐的合适量是每升溶剂至少 0.5g，优选每升溶剂至少 1g，更优选每升溶剂至少 5g，最优选每升溶剂至少 10g。

该方法可以在 1-500 巴、优选 1-150 巴、更优选 1-120 巴、最优选 5-100 巴的氢气压力下进行。

反应温度例如可为 0-150℃，优选 10-120℃，更优选 10-100℃。

催化剂的量主要由所需的反应时间和经济方面的考虑来确定。催化剂的量越大，基本上促使反应时间越短。基质与催化剂的摩尔比例如可以是 10-100,000，优选 20-20,000，更优选 50-10,000，尤其是 100-5,000。

在本发明的框架内，含水反应介质是指水或水与有机溶剂的混合物。水的比例优选至少为 30%(体积)，更优选至少为 50%(体积)，尤其是至少为 70%(体积)。最优选的是反应介质仅含水。合适的溶剂的实例包括诸如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、1,2-亚乙基二醇和乙二醇单甲醚的醇；诸如二乙醚、二异丁醚、四氢呋喃和二噁烷的醚；诸如二甲亚砷、二甲砷、四亚甲基砷的亚砷和砷；以及诸如 N-甲基吡咯烷酮和二甲基甲酰胺的 N-取代的羧酸酰胺和内酰胺。如果溶剂与水不混溶则进行两相氢化。

缓冲剂、碱和/或酸可以添加到含水反应介质中。反应例如可在 pH 值为 1-10、优选 3-9、最优选 5-8 的条件下进行。特别合适的缓冲剂是磷酸盐缓冲剂，但也可以使用羧酸、碳酸、磷酸和硼酸。合适的碱的实例是碱金属氢氧化物和碱土金属氢氧化物，胺，以及羧酸、碳酸、磷酸和硼酸的碱金属盐。合适的酸的实例包括 HCl、HBr、HI、 HBF_4 、 HClO_4 、羧酸（如果合适，还指氟化或氯化的乙酸、苯甲酸、柠檬酸）、硼酸、磷酸、甲磺酸、硫酸和碳酸。这些碱和酸也可以是可溶性或不溶性聚合物，如离子交换剂。碱、酸和/或缓冲剂的量例如可为每升水 0-2 摩尔，优选 0-1 摩尔，尤其是 0-0.5 摩尔。

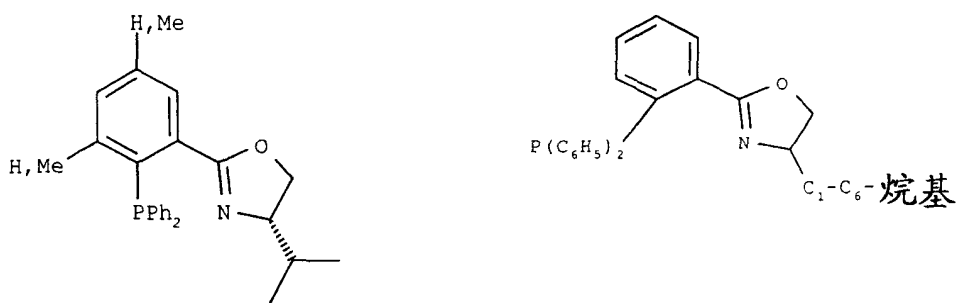
在本发明的框架内，醇反应介质是指醇本身或是醇与其他有机溶剂

的混合物。合适的醇包括脂族醇、环脂族醇、环脂族-脂族醇和芳脂族醇。一些优选的实例是甲醇、乙醇、正-或异-丙醇、正-、异-或叔-丁醇、戊醇、己醇、环己醇、环己二醇、羟甲基环己烷或二羟甲基环己烷、苄醇、1,2-亚乙基二醇、二甘醇、丙二醇、丁二醇、乙二醇单甲醚或乙二醇单乙醚、以及二乙二醇单甲醚或二乙二醇单乙醚。优选的是甲醇、乙醇、1,2-亚乙基二醇、1,2-丙二醇和异丙醇。醇的比例优选至少为 30%(体积)，更优选至少为 50%(体积)，尤其是至少为 70%(体积)。特别优选的是仅使用一种醇。氢化的立体选择性也取决于所用的反应介质。如果溶剂与醇不混溶则进行两相氢化。

合适的有机溶剂的实例包括诸如二乙醚、二异丁醚、四氢呋喃和二噁烷的醚；诸如二甲亚砜、二甲砜、四亚甲基砜的亚砜和砜；诸如 N-甲基吡咯烷酮和二甲基甲酰胺的 N-取代的羧酸酰胺和内酰胺；诸如丙酮或甲基-异丁基酮的酮；以及诸如乙酸甲酯、乙酸乙酯和丙酸甲酯的羧酸酯。

优选的催化剂金属是铑、铱和钌。术语催化剂也包含在氢化前或氢化期间能通过与氢的接触而转化成催化活性物质的催化剂前体。

添加金属卤化物和卤化铵可以影响所用二膦催化剂的催化性是已知的。因此有益的是向反应混合物中添加碱金属氯化物或氯化铵、溴化铵或碘化铵，例如 LiCl、LiBr、LiI、NaI、NaBr 或四丁基碘化铵。其量例如可为每升溶剂 0.001-5 摩尔。也可以添加其他改性剂和助催化剂，例如邻苯二甲酰亚胺、乙内酰脲或仲班酸。



金属络合物的合适的配位体的实例包括叔膦，尤其是诸如三苯基膦、三甲苯基膦和三(二甲苯基)膦的三芳基膦，和诸如三环己基膦的

三环烷基膦；以及叔环膦 (phospholane)，例如四亚甲基苯基膦或五亚甲基苯基膦。特别合适的是二齿配位体，例如非手性或手性的二叔二膦，或叔膦亚胺。后一种的实例是在 A. Lightfoot 等人的 *Angew. Chem. Int. Ed.* 1998, 37, No. 20, 2897-2899 页中以及 P. Schnider 等人的 *Chem. Eur. J.*, 1997, vol. 3, No. 6 中阐述的那些。

文献中阐述了大量的将非手性二叔二膦和手性二叔二膦在醇反应介质中作为不对称氢化催化剂的实例，例如见 H. Brunner and W. Zettlmeier, *Handbook of Enantioselective Catalysis*, vol. II: Ligand Reference, published by VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim (1993)。

非手性和手性二叔二膦也可以是以下这种：其膦基团 (a) 连接到具有 2-4 个碳原子的碳链上的不同碳原子上，或 (b) 直接地或通过一个桥基 $-CR_aR_b-$ 连接在环戊二烯基环的邻位上或连接在二茂铁基的相应的环戊二烯基上，其中 R_a 和 R_b 可以相同或不同，且代表 H、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 氟代烷基、 C_{5-6} 环烷基、苯基、苄基、或被 1-3 个 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基取代的苯基或苄基。 R_b 优选代表氢。 R_a 优选指 C_{1-4} 烷基。

膦基优选含有两个相同或不同的、优选相同的具有 1-20 个、优选 1-12 个碳原子的未被取代或被取代的烃基。特别优选的二叔二膦是以下这种：它的两个膦基是两个相同或不同的基团，且选自线型或支化的 C_{1-12} 烷基； C_{5-12} 环烷基， C_{5-12} 环烷基- CH_2- ，未被取代的或被 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代的苯基或苄基；或含有被卤素（例如 F、Cl 和 Br）、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基（例如三氟甲基）、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷氧基（例如三氟甲氧基）、 $(C_6H_5)_3Si$ 、 $(C_{1-12} \text{ 烷基})_3Si$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-12} \text{ 烷基})$ 、 $-NH(\text{苯基})$ 、 $-NH(\text{苄基})$ 、 $-N(C_{1-12} \text{ 烷基})_2$ 、 $-N(\text{苯基})_2$ 、 $-N(\text{苄基})_2$ 、吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基、-铵 $-X_3^-$ 、 $-SO_3M_1$ 、 $-CO_2M_1$ 、 $-PO_3M_1$ 或 $-CO_2-C_{1-6}$ 烷基（例如 $-CO_2CH_3$ ）取代的苯基或苄基，其中 M_1 代表碱金属或氢， X_3^- 是一元酸的阴离子。 M_1 优选代表 H、Li、Na 和 K。 X_3^- 代表一元酸的阴离子，优选为 Cl^- 、 Br^- 或一元羧酸的阴离子如甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐或三氟乙酸盐阴离子。

磷基的这两个烃基也可共同代表未被取代的或被卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代的四亚甲基、五亚甲基或 3-氧杂-戊烷-1,5-二基。取代基优选连接在邻位的 P 原子上。

磷基也可以是下式这种：



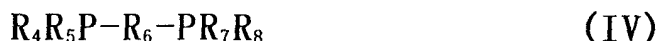
其中 m 和 n 相互独立地为 2-10 的整数，且 $m+n$ 之和是 4-12、优选 5-8。其实例是下式的 [3.3.1]-和 [4.2.1]-phobyl:



优选含 1-6 个碳原子的烷基的实例是：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。在合适时可被烷基取代的环烷基的实例是：环戊基、环己基、甲基环己基和乙基环己基、以及二甲基环己基。被烷基、烷氧基、卤烷基和卤烷氧基取代的苯基和苄基的实例是：甲基苯基、二甲基苯基、三甲基苯基、乙基苯基、甲基苄基、甲氧基苯基、二甲氧基苯基、三氟甲基苯基、双-三氟甲基苯基、三-三氟甲基苯基、三氟甲氧基苯基和双-三氟甲氧基苯基。

优选的磷基含有相同或不同的、优选相同的以下基团，这些基团选自未被取代的或被 1-3 个 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基、环戊基；未被取代的或被 1-3 个 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、F、Cl、 C_{1-4} 氟烷基或 C_{1-4} 氟烷氧基取代的苄基、尤其是苯基。

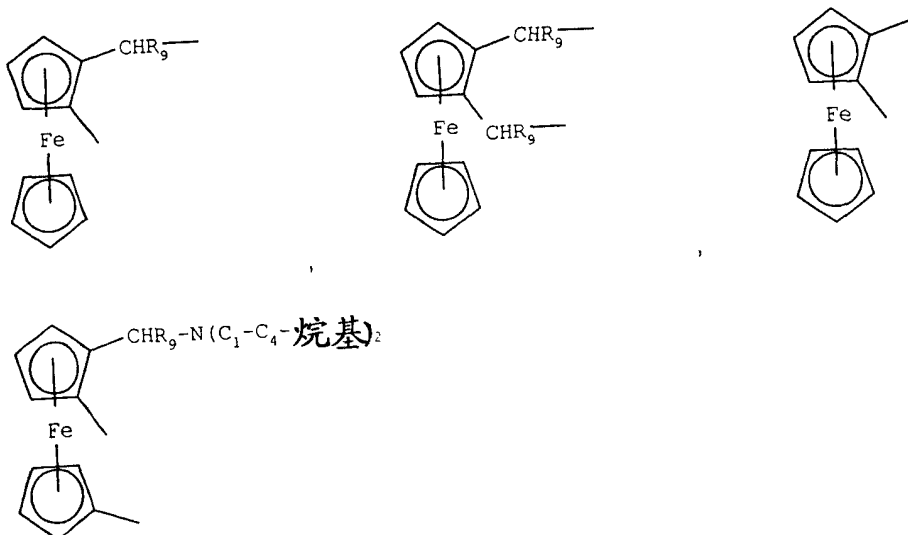
二磷优选满足化学式 IV

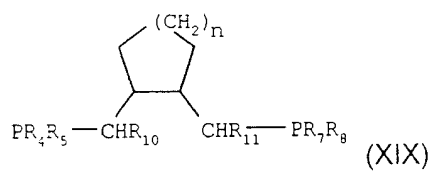
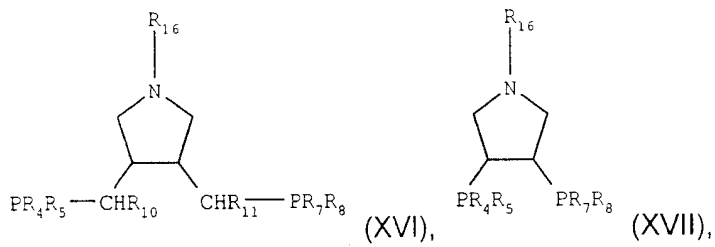
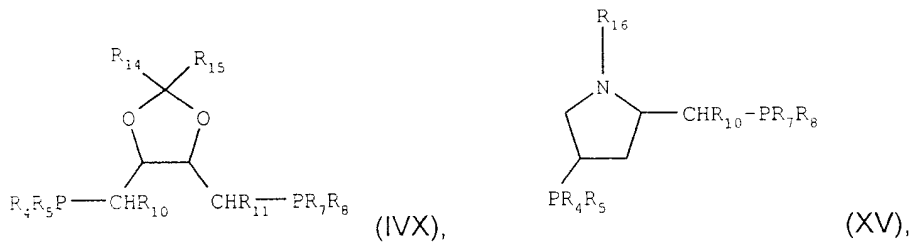
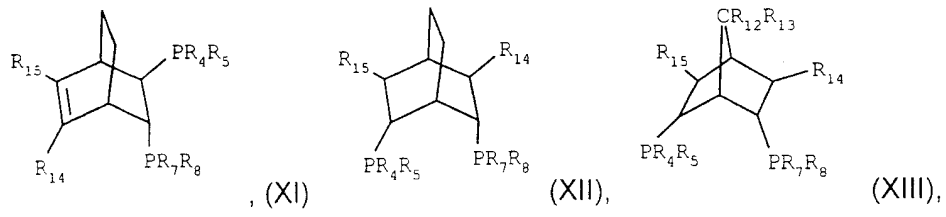
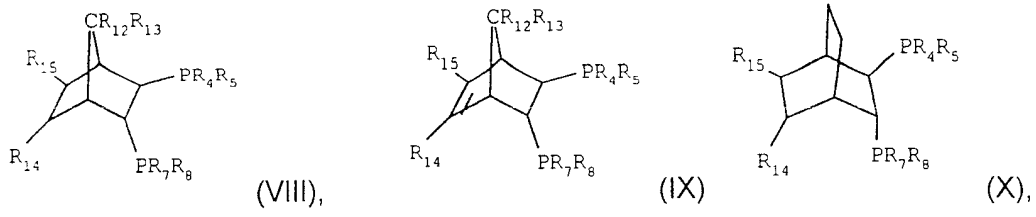


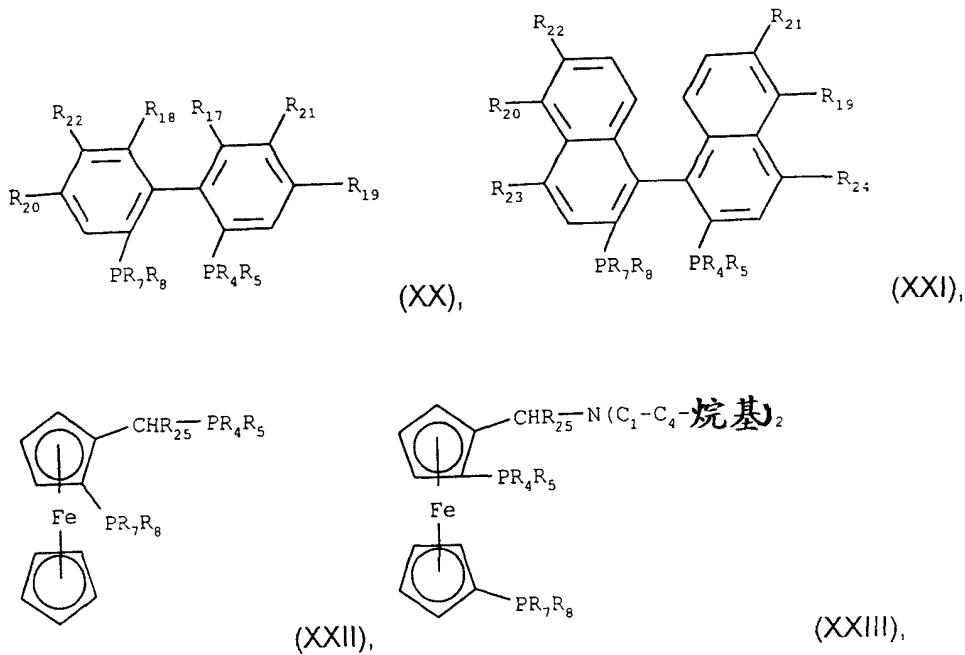
其中， R_4 、 R_5 、 R_7 和 R_8 相互独立地代表具有 1-20 个碳原子的、未被取代的或被卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷氧基、 $(C_6H_5)_3Si$ 、 $(C_{1-12} \text{ 烷基})_3Si$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-12} \text{ 烷基})$ 、 $-NH(\text{苯基})$ 、 $-NH(\text{苄基})$

基)、 $-N(C_{1-12} \text{烷基})_2$ 、 $-N(\text{苯基})_2$ 、 $-N(\text{苄基})_2$ 、吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基、 $-\text{铵}-X_3^-$ 、 $-\text{SO}_3M_1$ 、 $-\text{CO}_2M_1$ 、 $-\text{PO}_3M_1$ 或 $-\text{CO}_2-C_{1-6}$ 烷基取代的烃基, 其中 M_1 代表碱金属或氢, X_3^- 是一元酸的阴离子; 或者, R_4 和 R_5 以及 R_7 和 R_8 分别共同代表未被取代的或被卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代的四亚甲基、五亚甲基或 3-氧杂-戊烷-1,5-二基,

R_6 是未被取代的或被 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_5 环烷基、或 C_6 环烷基取代的 C_{2-4} 亚烷基、苯基、萘基或苄基; 具有 4-10 个碳原子的、未被取代的或被 C_{1-6} 烷基、苯基或苄基取代的 1,2-或 1,3-环亚烷基、1,2-或 1,3-环亚链烯基、1,2-或 1,3-双环亚烷基、或 1,2-或 1,3-双环亚链烯基; 具有 4-10 个碳原子的、未被取代的或被 C_{1-6} 烷基、苯基或苄基取代的、且在其 1-和/或 2-位上或在其 3-位上连接有亚甲基或 C_{2-4} 亚烷基的 1,2-或 1,3-环亚烷基、1,2-或 1,3-环亚链烯基、1,2-或 1,3-双环亚烷基、或 1,2-或 1,3-双环亚链烯基; 其 2,3-位被 $R_9R_{10}C(O^-)_2$ 取代、其 1-和/或 4-位未被取代或被 C_{1-6} 烷基、苯基或苄基取代的 1,4-亚丁基, 其中 R_9 和 R_{10} 相互独立地代表氢、 C_{1-6} 烷基、苯基或苄基; 其 N-原子被氢、 C_{1-12} 烷基、苯基、苄基、 C_{1-12} 烷氧羰基、 C_{1-8} 酰基、 C_{1-12} 烷氨基羰基取代的 3,4-或 2,4-亚吡咯烷基或亚甲基-4-吡咯烷-4-基; 或是未被取代或被卤素、 $-\text{OH}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、苯基、苄基、苯氧基或苄氧基取代的 1,2-亚苯基、2-亚苄基、1,2-亚二甲苯基、1,8-亚萘基、2,2'-二亚萘基或 2,2'-二亚苯基; 或者 R_6 代表下式的基团:







其中 R_4 、 R_5 、 R_7 和 R_8 具有以上所述的含义，包括其优选形式。

R_{10} 和 R_{11} 相互独立地代表氢、 C_{1-4} 烷基或未被取代的或被 1-3 个 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基取代的苄基或苯基，

R_{12} 和 R_{13} 相互独立地代表氢、 C_{1-4} 烷基、苯基或苄基，

R_{14} 和 R_{15} 相互独立地代表氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、或未被取代的或被 1-3 个 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基取代的苄基或苯基，

R_{16} 代表氢、 C_{1-12} 烷基、未被取代的苄基或苯基、或被 1-3 个 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基取代的苄基或苯基、 C_{1-12} 烷氧基-C(O)-、未被取代的苯基-C(O)-或苄基-C(O)-、或被 1-3 个 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基取代的苯基-C(O)-或苄基-C(O)-、 C_{1-12} 烷基-NH-CO-、或未被取代的或被 1-3 个 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基取代的苯基-NH-C(O)-、或苄基-NH-C(O)-，

n 代表 0、1 或 2，

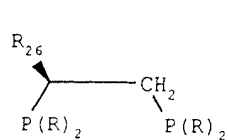
R_{17} 和 R_{18} 是 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基，或 R_{17} 和 R_{18} 共同代表噁二亚甲基，

R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 和 R_{24} 相互独立地代表 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_5 或 C_6 环烷基或 C_5 或 C_6 环烷氧基、苯基、苄基、苯氧基、苄氧基、卤素、-OH、 $-(CH_2)_3-C(O)-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_3-C(O)-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 或 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ ，或 R_{19} 与 R_{21} 、和/或 R_{17} 与 R_{21} 、和/或 R_{20} 与 R_{22} 、和/或 R_{18} 与 R_{22} 、

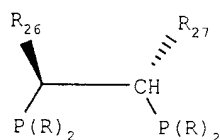
或 R_{21} 与 R_{23} 、和/或 R_{22} 与 R_{24} 分别共同表示在 5 或 6 节稠合的、单环或双环的烃环，以及

R_{25} 是 C_{1-4} 烷基。

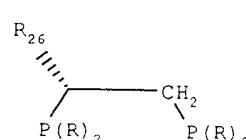
手性二叔二膦的一些优选实例是下式 V 至 XL 的那些：



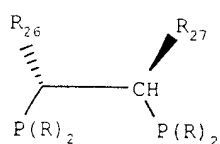
(XXIV),



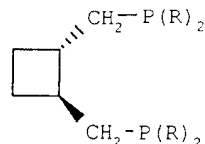
(XXV),



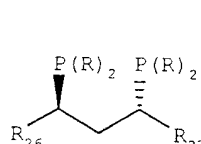
(XXVI),



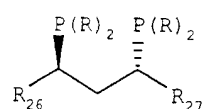
(XXVII),



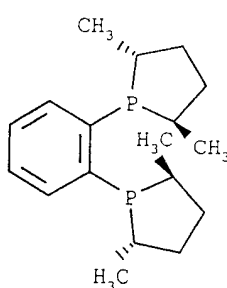
(XXVIII),



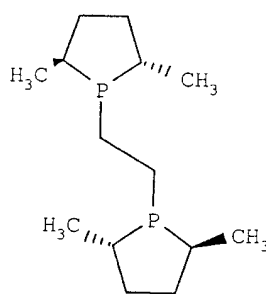
(XIX),



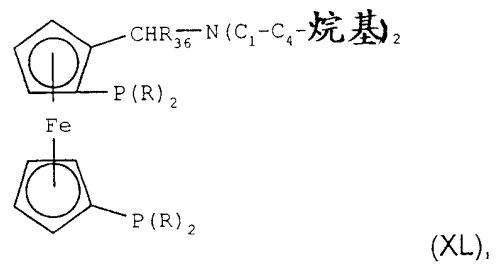
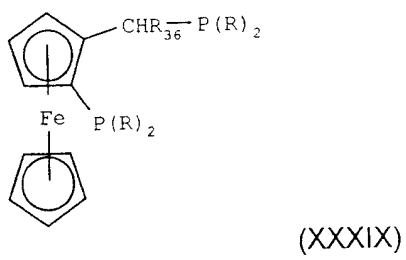
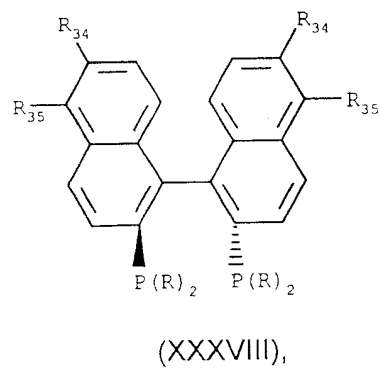
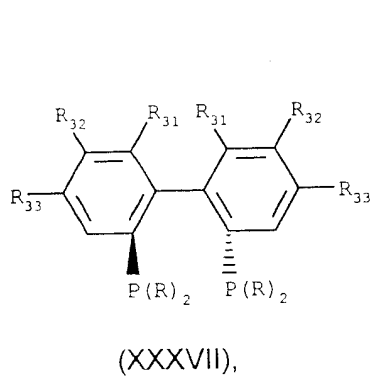
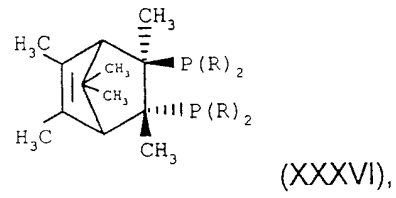
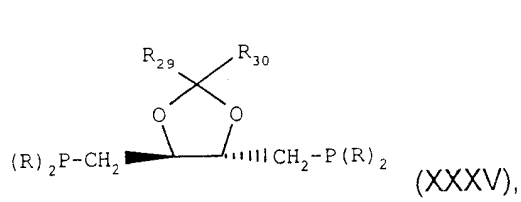
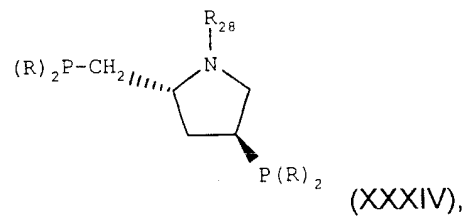
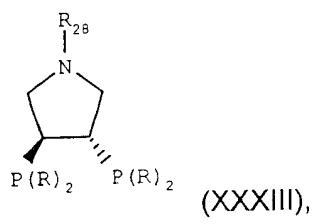
(XXX),



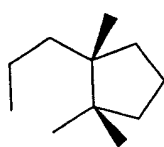
(XXXI),



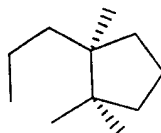
(XXXII),



其中, R 代表环己基, 或未被取代的苯基, 或被 1-3 个 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、三氟甲基、或 $-NH_2(C_{1-4} \text{ 烷基})NH-$ 、 $(C_{1-4} \text{ 烷基})_2N-$ 取代的苯基, R_{26} 和 R_{27} 相互独立地代表 C_{1-4} 烷基、苯基或苄基, 最优选为甲基, R_{28} 代表 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 酰基或 C_{1-8} 烷氧羰基, R_{29} 代表氢, 或独立地具有 R_{30} 的含义, R_{30} 代表 C_{1-4} 烷基、苯基或苄基, R_{31} 代表甲基、甲氧基, 或两个 R_{31} 共同代表噁二亚甲基, R_{32} 和 R_{33} 相互独立地代表 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 $(C_{1-4} \text{ 烷基})_2N-$, R_{34} 和 R_{35} 相互独立地代表 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-(CH_2)_3-C(O)-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_3-C(O)-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$, 或者, 一对 R_{34} 和 R_{35} 共同代表式 XLI 的基团, 而另一对 R_{34} 和 R_{35} 共同代表式 XLII 的基团,



(XLI),

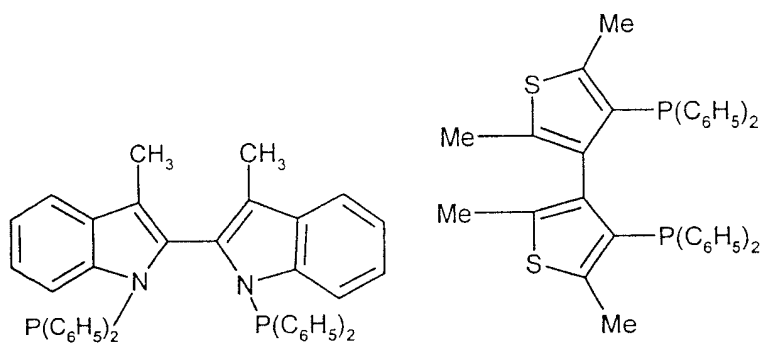
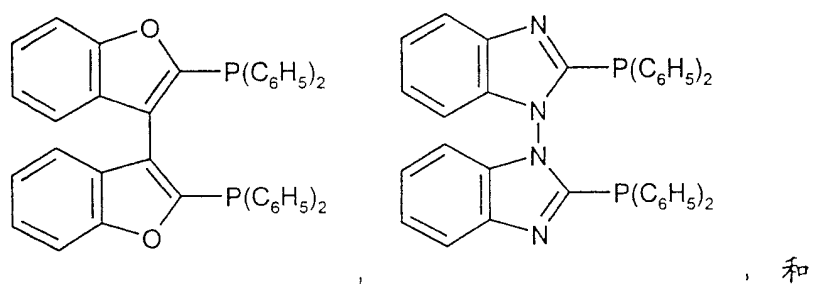
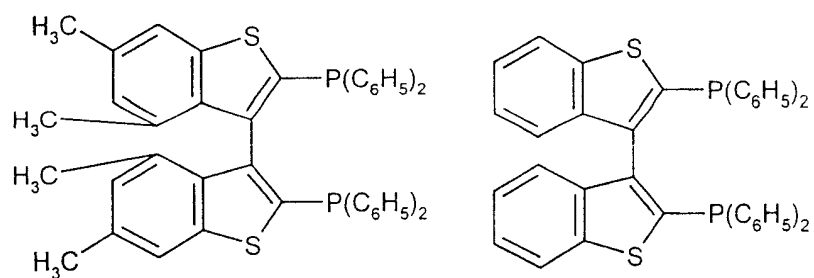


(XLII),

R_{36} 代表 C_{1-4} 烷基, 最优选为甲基。

合适的具有杂环骨架的二叔二膦阐述在以下文献中: T. Benincori 等人的 EP 0770085, J. of Organomet. Chem. 529 (1997), pp. 445-453, 以及 F. Bonifacio 等人的 J. Org. Chem., 61, p. 6244, (1996), Chiratech 1997, 11th to 13th November 1997, Philadelphia, Pennsylvania, USA, 以及 L.F. Tietze 等人的 Chem. Commun. Pp. 1811-1812 (1999)。

一些实例是:



用作水溶性催化剂的非手性和手性二叔二膦同样是已知的并阐述在文献中。这种二膦含有一个或多个水溶性极性取代基，它们直接地或通过一个桥基连接在膦基的取代基上和/或连接在二膦骨架上。这些二膦可以是与以上所定义的相同的非手性和手性二叔二膦，它们还含有水溶性极性取代基。这种配位体例如阐述在 G. Papadogianakis 等人的 James J. Spivey (Editor), *Catalysis* vol. 13, The Royal Society of Chemistry / Information Service (1997), pp. 115-193 中。

极性取代基可以是羟基以及酸基团或铵基团。酸基团的实例包括羧酸基、磺酸基、硫酸基和膦酸基。铵的实例包括 $-\text{NH}_3^+$ 和具有 1-12 个、优选 1-6 个碳原子的仲铵，具有 2-24 个、优选 2-12 个碳原子的叔铵，以及具有 3-36 个、优选 3-18 个碳原子的季铵，该铵基团含有无机酸或有机酸的阴离子。

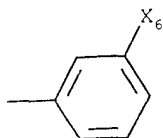
特别优选的一组极性取代基选自 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CO}_2\text{M}_1$ 、 $-\text{SO}_3\text{M}_1$ 、 $-\text{O}-\text{SO}_3\text{M}_1$ 、 $-\text{PO}(\text{OM}_1)_2$ 和 $-\text{NR}_{37}\text{R}_{38}\text{R}_{39}^+\text{X}_4^-$ ，其中 M_1 代表 H、碱金属阳离子或铵阳离子， R_{37} 、 R_{38} 和 R_{39} 相互独立地代表 H、 C_{1-4} 烷基、苯基或苄基，或者 R_{37} 与 R_{38} 共同代表四亚甲基、五亚甲基或 3-噁亚戊基， X_4^- 是无机酸或有机酸的阴离子。能产生这些阴离子的酸的实例包括 HCl、HBr、HI、 H_2SO_4 、 C_{1-8} 羧酸、 C_{1-8} 磺酸、 C_{1-8} 膦酸、 HClO_4 、 HBF_4 、 HSbF_6 和 HPF_6 。 M_1 是可以满足式 $^+\text{NR}_{37}\text{R}_{38}\text{R}_{39}\text{R}_{40}$ 的铵阳离子，其中 R_{37} 、 R_{38} 、 R_{39} 和 R_{40} 相互独立地为 H、 C_{1-4} 烷基、苯基或苄基，或者 R_{37} 与 R_{38} 共同代表四亚甲基、五亚甲基或 3-噁亚戊基。膦基可以含有 1-4 个极性取代基，且至少一个膦基含有至少一个极性取代基。

本发明也包括这样的二叔二膦，其水溶性是由二膦与水溶性聚合物或低聚物的主链之间的共价键（直接连接或通过一个桥基连接）获得的，所述的水溶性聚合物或低聚物例如是聚乙二醇、聚乙烯醇和聚丙烯酸。

桥基可以是式 $-\text{X}_5-\text{R}_{41}-$ 的基团，其中 X_5 代表直接键、O、NH、 $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $\text{NH}-\text{CO}$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})\text{CO}$ 、 $\text{CO}-\text{NH}$ 、 $\text{CON}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 。

NH-CO-O、N(C₁₋₄ 烷基)CO-O、O-CO-NH、O-CON(C₁₋₄ 烷基)、NH-CO-NH、N(C₁₋₄ 烷基)CO-NH 或 N(C₁₋₄ 烷基)CO-N(C₁₋₄ 烷基)，R₄₁ 代表具有 1-40 个、优选 1-30 个、最优选 1-20 个碳原子的一价至四价烃基，它可以被以上 X₅ 中定义的杂原子或杂基中断一次或多次。烃基的实例包括线型或支化的 C₁₋₁₈ 亚烷基、C₅ 或 C₆ 环亚烷基、C₅ 或 C₆ 环亚烷基-C₁₋₆ 亚烷基、C₅ 或 C₁₋₆ 亚烷基-C₆ 环亚烷基-C₁₋₆ 亚烷基、亚苯基、苯三基、C₁₋₆ 亚烷基-C₆H₄、C₁₋₆ 亚烷基-C₆H₄-C₁₋₆ 亚烷基、和 (C₁₋₆ 亚烷基)₃-C₆H₃-。

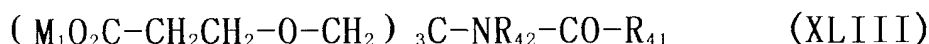
优选的一组非手性和手性二膦是式 V 至 XXIII 的那些，最优选的二膦是式 XXIV 至 XL 的那些，其中 R₁₀ 至 R₃₆ 具有以上所述的含义。R₄、R₅、R₇ 和 R₈ 相同，并象两个 R_s 一样代表下式的基团：



其中 X₆ 代表 -SO₃M₁、-CO₂M₁、-C₁₋₄ 亚烷基-SO₃M₁、-C₁₋₄ 亚烷基-CO₂M₁、-N(C₁₋₄ 烷基)₂ 或 'N(C₁₋₄ 烷基)₂X₄⁻，M₁ 代表 H、Na 或 K，X₄ 代表 Cl、Br 或 I。

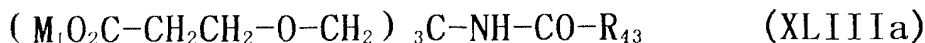
聚合的水溶性二膦的一些实例阐述在 EP 0329043 和 WO 98/01457 以及 W. D. Müller 等人的 Chem. Commun., (1996), pp. 1135-1136 中。

更优选的一组水溶性二膦是式 XLIII 的那些，

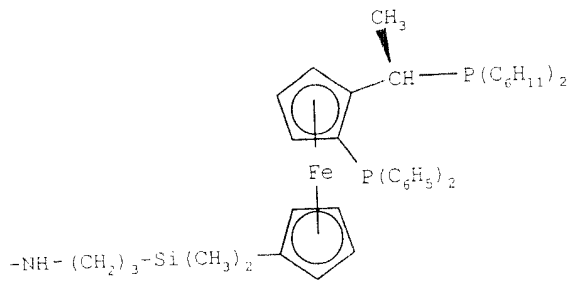
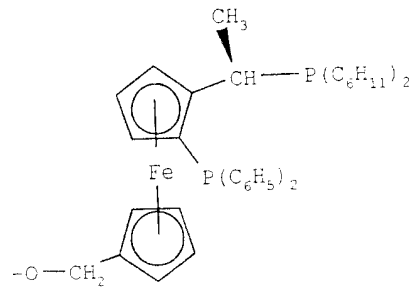
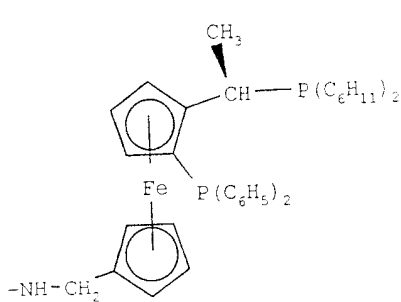
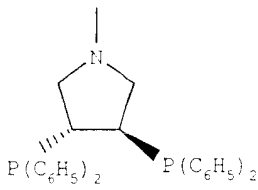
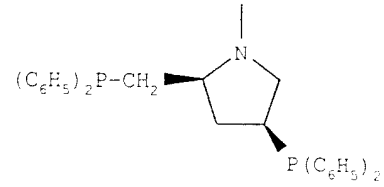
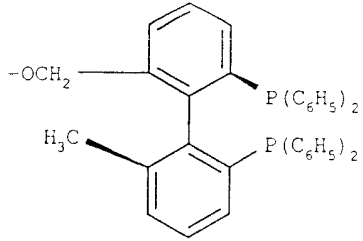


其中 M₁ 代表 H、碱金属阳离子或铵阳离子，R₄₂ 代表 C₁₋₄ 烷基，优选是 H，R₄₁ 是手性二叔二膦的一价基，CO 基直接连接到二膦骨架上的碳原子或氮原子上，或连接到二膦骨架的桥基上的氧原子或氮原子或碳原子上。合适的桥基的实例包括 -O-、-NH-、C₁₋₆ 亚烷基、-N(C₁₋₄ 烷基)-、-O-C₁₋₆ 亚烷基-、-NH-C₁₋₆ 亚烷基和 -N(C₁₋₄ 烷基)-C₁₋₆ 亚烷基-。M₁ 的具体实例和优选形式如前所述。

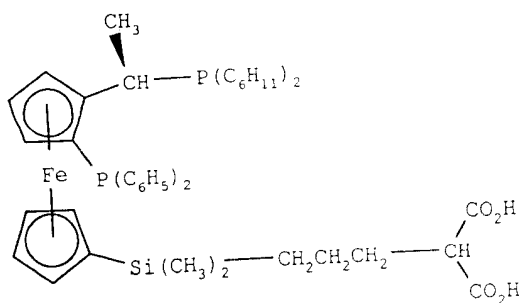
式 XLIII 的二膦的优选小组是式 XLIIIa 的那些：



其中 M_1 具有以上所述的含义, R_{13} 代表下式的基团

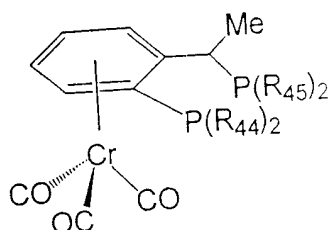


水溶性二茂铁基二膦的另一个实例是下式的化合物

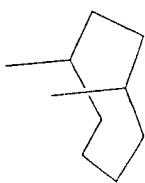


该化合物阐述在 WO 98/01457 中。

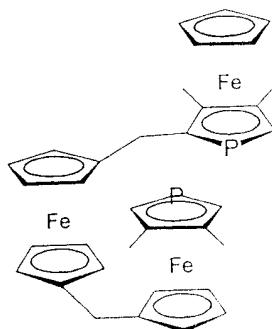
还包括以下形式的化合物：



其中 R_{44} 和 R_{45} 相同或不同，并代表苯基、邻甲苯基、对甲苯基、间甲苯基、丁基、丙基、二甲苯基、环己基，或 phoban：



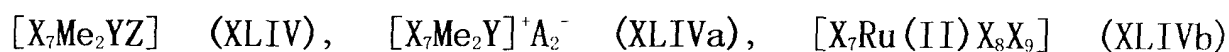
或以下形式的化合物：



相应的化合物阐述在 U. Englert 等人的 Organometallics (submitted) 和 A. Salzer 等人的 Organometallics (submitted) 中。

式 XLIII 和 XLIIIa 的二膦是新的, 并可由以下方法获得。可以使已知的胺 ($\text{HO}_2\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2$)₃C-NH₂ (确切地说是其烷基酯) 与相应的二叔二膦的羧基反应以得到酰胺。胺可以被衍生以产生异氰酸酯或封端的异氰酸酯 (例如用羰基二咪唑封端), 它们可与相应的二叔二膦的 OH 或 NH 基团反应以形成尿烷桥或脲桥。

本发明中使用的催化剂或催化剂前体可以是式 XLIV、XLIVa 和 XLIVb 的金属络合物:



其中, Y 代表两个单烯配位体或一个双烯配位体;

X₇ 代表一个与金属原子 Me₂ 或 Ru 构成一个 5-7 节环的非手性或手性二叔二膦;

Me₂ 代表 Ir(I) 或 Rh(I);

Z 代表 -Cl、-Br 或 -I; 以及

A₂ 是羧基或配酸的阴离子,

X₈ 和 X₉ 相同或不同, 具有 Z 和 A₂ 的含义, 或者 X₈ 和 X₉ 代表烯丙基或 2-甲基烯丙基, 或者 X₈ 具有 Z 或 A 的含义而 X₉ 代表氢化物。

优选的是 Y 代表 1,5-己二烯、1,5-环辛二烯或降冰片二烯的金属络合物。在本发明的金属络合物中, Z 优选代表 -Cl、-Br 或 -I。在优选的金属络合物中, A₂ 代表 ClO₄⁻、CF₃SO₃⁻、CH₃SO₃⁻、HSO₄⁻、BF₄⁻、B(苯基)₄⁻、PF₆⁻、SbCl₆⁻、AsF₆⁻ 或 SbF₆⁻。

其他合适的钌络合物可以从文献中得知, 例如阐述在 US 4691037、US 4739085、US 4739084、EP 0269395、EP 0271310、EP 0271311、EP 0307168、EP 0366390、EP 0470756、JP 08 081484、JP 08 081485、JP 09 294932、EP 0831099、EP 0826694、EP 0841343、N. C. Zanetti 等人的 J. P. Genêt, Arcos Organics Acta, 1 (1995) 4、以及 Organometallics 15 (1996) 860 中。

式 XLIV、XLIVa 或 XLIVb 的金属络合物可以用从文献中得知的方法

制备。它们的制备例如阐述在 EP 0564406 中。催化剂或催化剂前体可以以孤立化合物的形式加入到反应混合物中。已经证实，有益的是在转化前在有溶剂或无溶剂的条件下现场制备催化剂或催化剂前体，然后将它们与反应混合物结合以进行转化。

详细地讲，这一过程可以这样进行：首先制备催化剂，然后将该催化剂加入到要被氢化的蝶呤的溶液或悬浮液中，所述的蝶呤例如是叶酸或其羧酸盐、叶酸酯或叶酸酯盐，反之亦然。将氢气压入一个压热器中，该方法中，有效使用的保护气被除去。如果需要，将反应混合物加热，然后氢化。如果需要，反应一结束就将混合物冷却，并使压热器放松。可以将反应混合物从所用的反应器中压出，例如，用已知的方法如萃取、沉淀和结晶，将氮气与氢化了的反应产物分离，或者可以使反应混合物在现场进一步反应。已经发现，(6S, α S)和(6S, α R)四氢叶酸酯和(6S, α R)四氢叶酸酯盐已经可以在氢化期间沉淀下来，这显著促进了它们从反应混合物中分离。

特别有益的是使用叶酸，以及在一个反应容器中连续地进行酯化和氢化。有益的是在酸 HA 的存在下，将与氢化所用溶剂相同的溶剂（尤其是醇，例如甲醇或乙醇）用于酯化，叶酸也被其酯化。

在另一种不同的优选方法中，叶酸的酯化和氢化同时发生，四氢叶酸酯及其盐在现场形成并同时被氢化。为此，将所有组分（叶酸、醇、溶剂、酸 HA 和催化剂）放入一个反应容器中，压入氢气并进行氢化。有益的是溶剂与酯化所用的醇（例如甲醇或乙醇）相同。

氢化可以在各种类型的反应器中连续地或分批地进行。能够较充分地混合和良好地散热的反应器是优选的，例如循环反应器。已经证实，这种反应器在使用少量催化剂时是特别有效的。

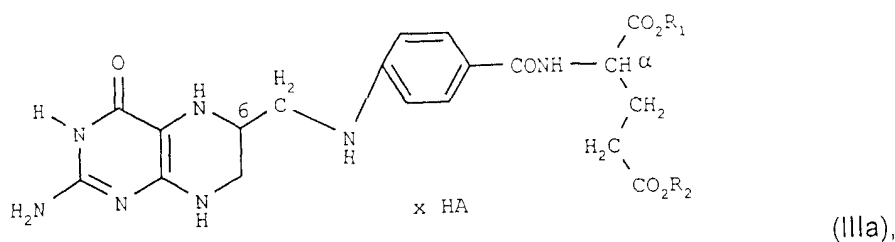
所需的四氢蝶呤衍生物的非对映体如(6S, α S)四氢叶酸或四氢叶酸盐、(6S, α S)四氢叶酸酯和(6S, α R)四氢叶酸酯盐可以用常规的方法分离出来，例如色谱法或分级结晶法，可以用已知的方法进行预先衍生。四氢叶酸酯和四氢叶酸酯盐具备这种优点：即首次实现了用有机溶剂分离非对映体，而且出乎意料地，分别在结晶体中发现了高浓度

的(6S, α S)和(6S, α R)非对映体, 在母液中发现了高浓度的(6R, α S)和(6R, α R)非对映体。四氢叶酸可以用常规的方法由四氢叶酸酯和四氢叶酸酯盐水解得到。

有益的是用结晶法将四氢叶酸酯和四氢叶酸酯盐从醇类反应介质中分离出来。出乎意料地发现, (6S, α S)和(6S, α R)非对映体能极好地结晶, 而且结晶体中含有很高浓度的这种非对映体。因此, 例如, 对于四氢叶酸二甲酯磺酸加成盐来说, 在一级结晶体中发现(6S, α S)非对映体与(6R, α S)非对映体之比为99:1。相反, (6R, α S)和(6R, α R)非对映体随后浓缩在母液中。出乎意料的是结晶体实际上不含催化剂, 结果是获得了非常高纯度的(6S, α S)和(6S, α R)非对映体。

呈纯(α S)和(α R)对映体形式或呈其任意所需混合比的混合物形式的带有有机酸HA的式III化合物是新的, 并构成本发明的另一个主题。 R_1 、 R_2 、HA和x的具体形式和优选形式在前面针对式III化合物阐述过。优选的是式III化合物中 R_1 和 R_2 各为甲基或乙基, HA优选代表苯磺酸或甲苯磺酸, x优选为1, 或是0.5-1.5之间的小数。

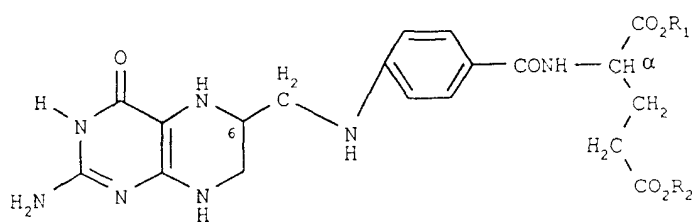
本发明的再一个主题是呈纯非对映体形式和呈其任意所需混合比的混合物形式的四氢叶酸酯盐, 它满足化学式IIIa:



其中 R_1 或 R_2 是H, R_1 或 R_2 之一、或 R_1 和 R_2 两者相互独立地代表一价烃基或通过一个碳原子与选自-O-、-S-和-N-的杂原子连接的杂烃基, HA代表一元至三元无机酸或有机酸,

x代表1-6的整数或0-6之间的小数。 R_1 、 R_2 、HA和x的具体形式和优选形式在前面针对式III化合物阐述过。特别优选的是式III中的 R_1 和 R_2 各为甲基或乙基, HA优选代表苯磺酸或甲苯磺酸, x优选为1或2, 或是0.5-2之间的小数。

本发明的再一个主题是



(IIIb),

其中 R_1 或 R_2 是 H, R_1 或 R_2 之一、或 R_1 和 R_2 两者相互独立地代表一价烃基或通过一个碳原子与选自 -O-、-S- 和 -N- 的杂原子连接的杂烃基。 R_1 和 R_2 的具体形式和优选形式在前面针对式 III 化合物阐述过。优选的是 R_1 和 R_2 各代表 C_{1-12} 烷基, 尤其是 C_{1-4} 烷基, 例如甲基或乙基。式 IIIb 化合物可以通过用碱处理式 IIIa 化合物得到。

在所述的方法中, 旋光浓度的程度将取决于存在的添加剂、使用的溶剂、温度及浓度。与特定目的相适应的最佳操作条件可以由简单的试验来确定。

用以下实施例中列出的反应物和/或操作条件代替概括地或具体地拟定的本发明反应物和/或操作条件, 同样可以成功地实施以下的实施例。同样, 以下的具体实施方案应当看作仅是为了举例说明, 而决不会限制所公开内容的其余部分。全部公开内容包括本文中列出的供参考用的所有申请、专利和出版物。根据前面的说明, 任何一个本领域的普通技术人员都可以容易地推导出本发明的决定性要素而不背离本发明的基本原理和范围, 以便对本发明进行替换和补充, 从而使本发明适应不同的需求和条件。

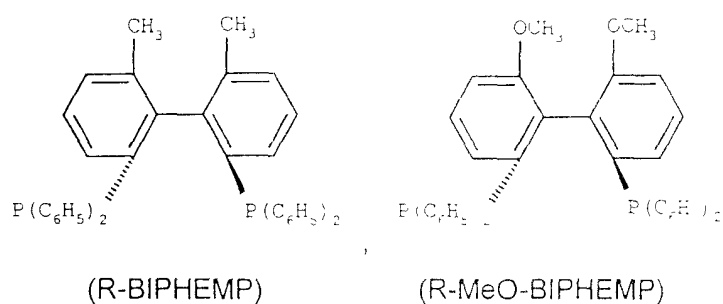
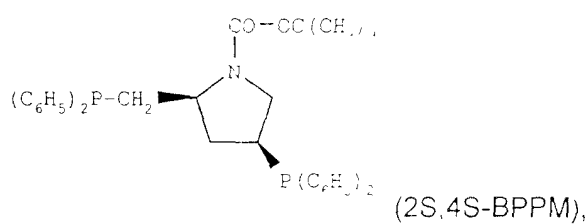
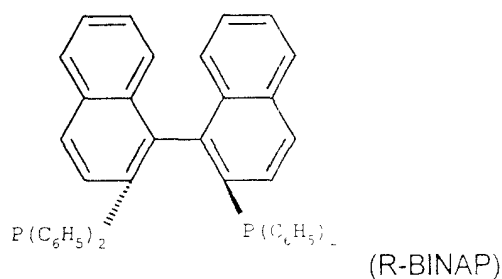
四氢叶酸酯和四氢叶酸酯盐的旋光产物、或其 (6S, α S) 非对映体与 (6R, α S) 非对映体的比例、或 (6S, α R) 非对映体与 (6R, α R) 非对映体的比例是按以下方式将高压液相色谱法 (HPLC) 直接用于反应混合物来确定的:

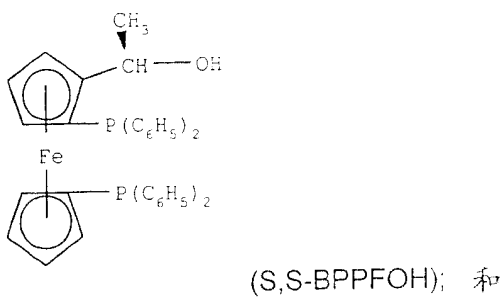
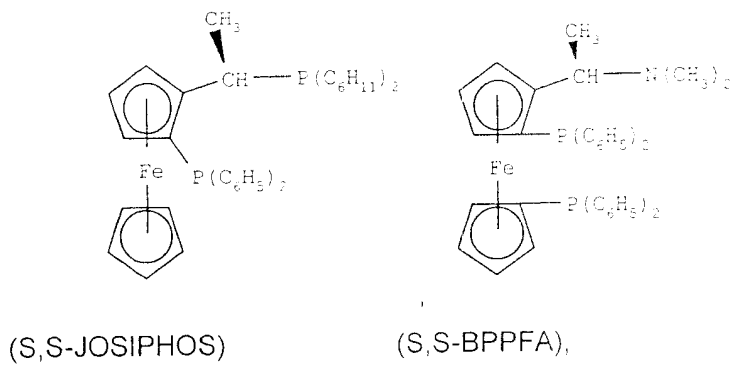
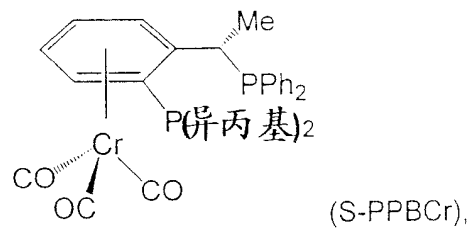
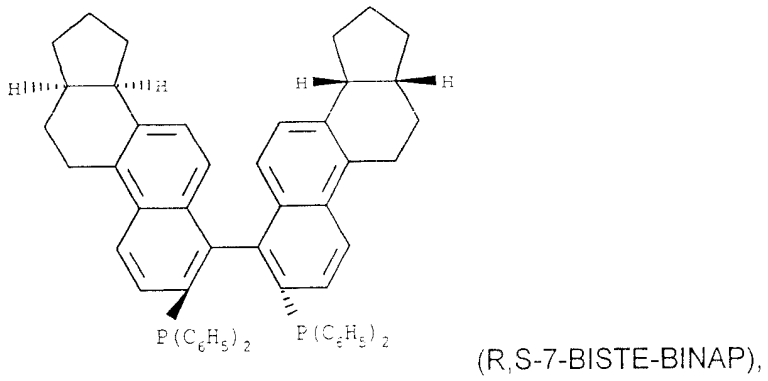
将 15 mg 反应溶液溶解在 1 ml 溶剂中, 该溶剂是通过将 6.8 g β -环糊精和 270 ml 37% 的甲醛加入到 1000 ml 水中制成的。用一个 Macherey-Nagel 公司生产的 5 mm、240 \times 4 mm 的 Nucleosil C-8 柱和一种流动溶剂进行分离, 所述流动溶剂用以下方法制备: 将 6.8 g β -

环糊精溶解在由 8.5 ml 三乙胺、850 ml 水和 150 ml 乙腈组成的混合物中。通过添加乙酸将溶液的 pH 值调节至 7.5, 再加入 270 ml 37% 的甲醛。在 300 nm 波长检测这两种非对映体。

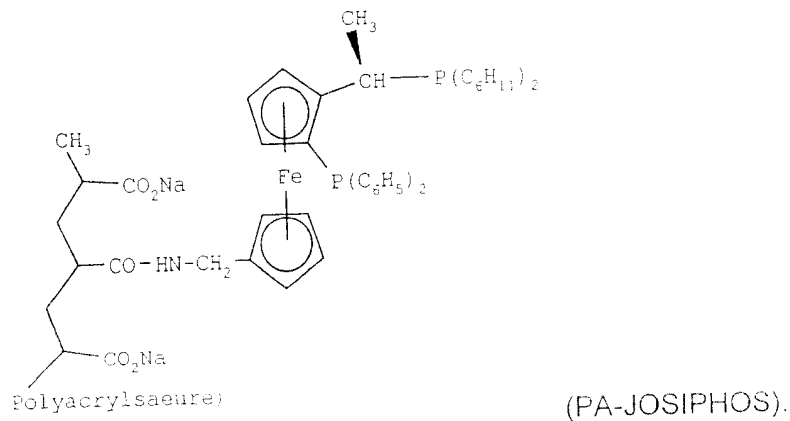
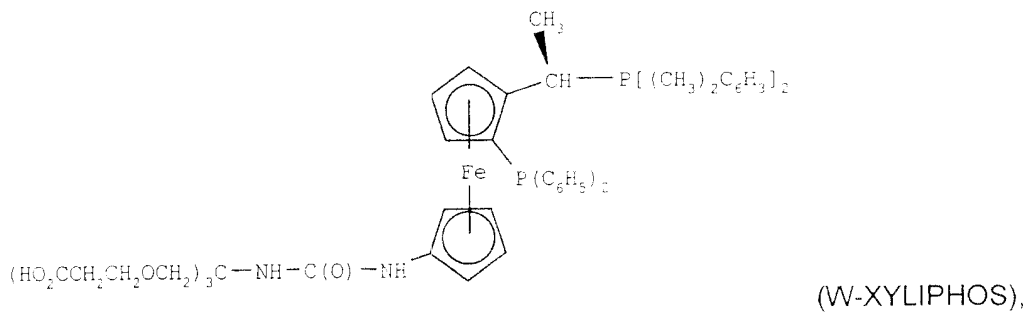
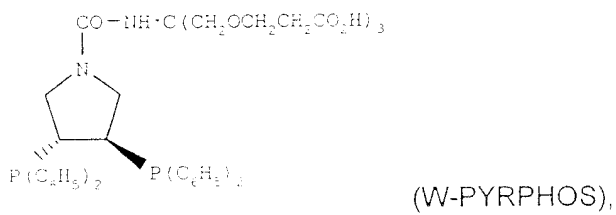
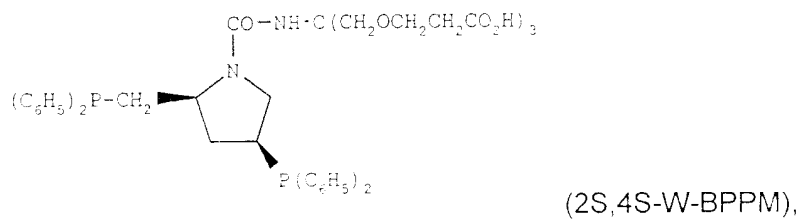
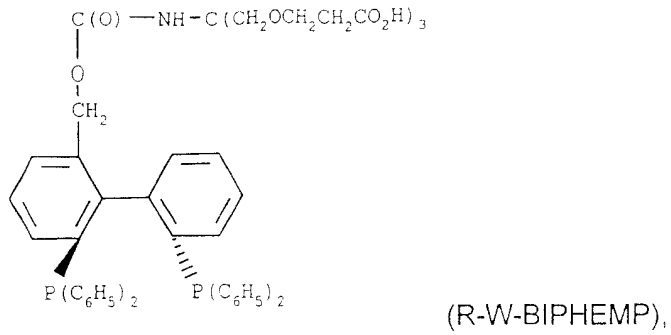
以下缩写被用来表示所用的二叔二膦:

a 在醇反应介质中进行的氢化





b 在含水反应介质中进行的氢化



催化剂的制备和氢化溶液的制备、溶液和悬浮液的转移、以及氢化操作均在隔绝氧的条件下进行。可以采用 Schlenk 方法，任何一个本领域的普通技术人员都熟悉该方法。使用已经进行了脱气或用诸如氮气或惰性气体（氮、氖、氩或氪）的保护气进行了充气的溶剂和压热器。氢化反应在带有磁性搅拌器或起泡搅拌器的钢质压热器中进行。

实施例

A 叶酸酯盐的制备

实施例 A1: (α S) 叶酸二甲酯苯磺酸盐

在 40°C 将 800 g (1.68 mol) 的 (α S) 叶酸二水合物加入到处在氮气气氛中的由 530 g (3.35 mmol) 苯磺酸和 20 升无水甲醇组成的溶液中。将该混合物回流加热半小时，冷却，并通过蒸发将其体积浓缩至 5 升。通过抽吸滤出分离出的产物，用 1 升甲醇洗涤，并在 40°C 和 20 毫巴的干燥室中干燥。得到了 966 g (1.45 mol, 理论产量的 86%) (α S) 叶酸二甲酯苯磺酸盐。该产物含有 26.2% 苯磺酸，1.67% 水，和 2.26% 甲醇。

该物质在 150°C 以上发生分解。

DMSO- d_6 中的 $^1\text{H-NMR}$: 8.78 (1H, s), 8.46 (2H, bs), 8.32 (1H, d), 7.64–7.68 (m), 7.35–7.40 (m), 6.66 (2H, d), 0.8 (2H, s), 4.39 (1H, m), 3.62 (3H, s), 3.57 (3H, s), 2.42 (2H, m), 1.98–2.11 (2H, m)。

实施例 A2: (α S) 叶酸二乙酯苯磺酸盐

将 8 g (16.76 mmol) (α S) 叶酸二水合物加入到由 3.18 g (20.11 mmol) 苯磺酸和 1.5 升无水乙醇组成的溶液中。将该溶液回流加热 5 小时，冷却至室温，并在 12 小时后通过抽吸滤出分离出的产物。在 40°C 和 20 毫巴的条件下干燥后，得到了 10.09 g (15.29 mmol, 理论产量的 92%) (α S) 叶酸二甲酯苯磺酸盐。该产物含有 21.8% 苯磺酸。

该物质在 150°C 以上发生分解。

DMSO- d_6 中的 $^1\text{H-NMR}$: 8.77 (1H, s), 8.27 (3H, d, bs), 7.66 (m), 7.35 (m), 6.66 (2H, d), 4.59 (2H, s), 4.37 (1H, m), 3.98-4.13 (4H, m), 2.40 (2H, m), 1.97-2.06 (2H, m), 1.06-1.21 (6H, m)。

B 水溶性二叔二膦的制备

实施例 B1: 2S, 4S-W-BPPM 的制备

a 三酯的制备

将由 377 mg (0.83 mmol) 2-二苯基膦基甲基-4-二苯基膦基吡咯烷 (PPM) 溶在 2.5 ml 甲苯中所形成的溶液加入到实施例 A1 的溶液 (1.1 mmol 异氰酸酯三酯) 中, 并将该混合物搅拌过夜。在一个旋转式蒸发器上通过蒸发进行了浓缩并在减压状态下部分地除去了甲苯后, 对粗产物进行色谱分析提纯 (硅胶: Merck 60; 流动溶剂: 乙酸乙酯)。获得了 605 mg 产物 (产量: 81%)。

b 三酸的制备

将 1 ml 水和 0.6 g KOH 加入到由 590 mg 实施例 B1a 的三酯溶于 5 ml 乙醇所形成的溶液中, 将该混合物搅拌 3 小时。然后在减压状态下蒸发掉乙醇, 并将混合物溶在 25 ml 水中。接着用 2n 的 HCl 将溶液酸化, 并用乙酸乙酯萃取几遍。收集有机相, 用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 最后在减压状态下蒸发至干燥。得到了白色固体产物, 产量为 88%。

实施例 B2: W-PYRPHOS 的制备

a 三酯的制备

采用与实施例 B1a 相同的方法, 但用 3,4-二苯基膦基吡咯烷 (Pyrphos) 作为原料化合物。获得了产量为 63% 的反应产物。

b 三酸的制备

采用与实施例 B1b 相同的方法。得到了白色固体产物, 产量为 95%。

实施例 B3: R-W-BIPHEMP 的制备

a 三酯的制备

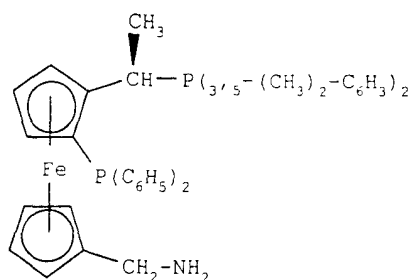
采用与实施例 B1a 相同的方法，但用 2, 2'-二苯基膦基-5-甲基-5'-羟甲基 (HO-Biphemp) 作为原料化合物。获得了产量为 82% 的反应产物。

b 三酸的制备

采用与实施例 B1b 相同的方法。得到了白色固体产物，产量为 92%。

实施例 B4: W-XYLIPHOS 的制备

a 三酯的制备



(胺配位体 A, 见 WO 98/01457)

在 0℃ 将由 1 g (1.5 mmol) 胺配位体 A 溶于 8 ml 二氯甲烷所得到的溶液加入到溶在 6 ml 二氯甲烷中的等摩尔的羰基二咪唑中，然后在室温下将反应混合物搅拌 2 小时。随后加入 1.6 当量 $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{OCH}_2\text{CH}_3)$ 和 5 mg 二月桂酸二丁锡，并在 50℃ 将该混合物搅拌 48 小时。经色谱分析提纯 (硅胶: Merck 60; 流动溶剂: 1:1 的己烷/乙酸乙酯) 后，获得了接近固态的橙色油产物，产量为 65%。

b 三酸的制备

将 1 g 二膦三酯溶解在 10 ml 乙醇中，然后加入 1 ml 20% 的 KOH 水溶液。搅拌 2 小时后，在减压状态下蒸发掉乙醇，并将产物溶解在 20 ml 水中。通过加入 2n 的 HCl 使产物沉淀，滤出沉淀物，用水洗涤几次，最后在 50℃ 和高真空状态下干燥。得到了橙-黄色固态产物，产量为 92%。

实施例 B5: PA-JOSIPHOS 的制备

按照 WO 98/01457 的实施例 B25 制备配位体。MW: 1480。

C 在醇反应介质中进行的氢化

实施例 C1-C29:

方法 A

称取 6.72 mg (10 μmol) $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 和二膦配位体 (25 μmol)，脱气并溶解在二氯甲烷中。在高真空状态下冷凝出二氯甲烷，并将剩余物溶解在 5 ml 甲醇中。将 1.25 g (2 mmol) 实施例 A1 中的 (α S) 叶酸二甲酯苯磺酸盐悬浮在 25 ml 甲醇中并加入到催化剂中。在氮气逆流中将该悬浮液加入到一个 100 ml 的压热器中并氢化，直至不再摄取任何氢。COD 代表环辛二烯。

方法 B

称取 8.12 mg (20 μmol) $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ 和二膦配位体 (25 μmol)，脱气并溶解在四氢呋喃与甲醇的混合物中。在高真空状态下冷凝出溶剂，并将剩余物溶解在 5 ml 甲醇中。将 1.25 g (2 mmol) 实施例 A1 中的 (α S) 叶酸二甲酯苯磺酸盐悬浮在 25 ml 甲醇中并加入到催化剂中。在氮气逆流中将该悬浮液加入到一个 100 ml 的压热器中并氢化，直至不再摄取任何氢。

氢化在 70 $^{\circ}\text{C}$ (实施例 C9 中为 25 $^{\circ}\text{C}$) 的温度下和 80 巴 (实施例 C9 和 C10 中为 20 巴) 的压力下进行。结果列在表 1 中。

实施例 C25

称取 28.79 g (60 mmol) (α S) 叶酸二水合物，放入一个 1L 的压热器中并脱气。称取 121.82 mg (300 μmol) $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ 和 233.51 mg (375 μmol) R-BINAP，脱气并溶解在四氢呋喃与甲醇的混合物中。在高真空状态下冷凝出溶剂，并将剩余物溶解在 50 ml 甲醇中。将 9.49 g (60 mmol) 无水苯磺酸溶解在 200 ml 甲醇中，并在氮气逆流中加入到压热器中。再加入 550 ml 甲醇以及催化剂溶液。在 70 $^{\circ}\text{C}$ 和氢气压力为 20 巴的条件下进行 15 小时的氢化。转化成四氢叶酸二甲酯苯磺酸盐的转化率为 80%。非对映体 (6S, α S) : (6R, α S) 的比例为 71:28。

实施例 C26:

将 16.68 mg (20 μmol) Ru(BINAP)(2-甲基烯丙基)₂ (按照 J. P. Genet 等人的 *Tetrahedron Asymmetry*, vol. 5, No. 4, pp. 665-674, 1994 制备) 悬浮在 5 ml 脱气的甲醇中, 并加入由 1.25 g (2 mmol) 实施例 A1 中的 (α S) 叶酸二甲酯苯磺酸盐悬浮在 25 ml 甲醇中所得到的悬浮液。在氮气逆流中将该悬浮液转移到一个 100 ml 的压热器中, 在 70°C 和氢气压力为 80 巴的条件下进行 17 小时的氢化。转化成四氢叶酸二甲酯苯磺酸盐的转化率为 30%。非对映体 (6S, α S) : (6R, α S) 的比例为 62:37。

实施例 C27:

称取 8.12 mg (20 μmol) [Rh(COD)₂]BF₄ 和 15.57 mg BINAP (25 μmol), 脱气并溶解在四氢呋喃与甲醇的混合物中。在高真空状态下冷凝出溶剂, 并将剩余物溶解在 5 ml 甲醇中。向催化剂中加入由 0.39 g (2 mmol) 6-羟甲基蝶呤 (按照 P. H. Boyle 等人的 *Chem. Ber.* vol. 113, page 1514, 1980 制备) 和 0.32 g (2 mmol) 苯磺酸悬浮在 25 ml 甲醇中所得到的悬浮液。在氮气逆流中将该混合物加入到一个 100 ml 的压热器中, 并在 70°C 和氢气压力为 80 巴的条件下进行 15 小时的氢化。转化成 6-羟甲基-5, 6, 7, 8-四氢蝶呤的转化率为 85%, 这是用 HPLC 法直接由反应溶液测定的。所用的 HPLC 法与测定四氢叶酸量所用的方法相同。

实施例 C28:

称取 8.12 mg (20 μmol) [Rh(COD)₂]BF₄ 和 15.57 mg BINAP (25 μmol), 脱气并溶解在四氢呋喃与甲醇的混合物中。在高真空状态下冷凝出溶剂, 并将剩余物溶解在 5 ml 甲醇中。向催化剂中加入由 0.48 g (2 mmol) 6-苯基蝶呤 (按照 H. Yamamoto 等人的 *Chem. Ber.* vol. 106, page 3175, 1973 制备) 和 0.32 g (2 mmol) 苯磺酸悬浮在 25 ml 甲醇中所得到的

悬浮液。在氮气逆流中将该混合物加入到一个 100 ml 的压热器中，并在 70℃ 和氢气压力为 80 巴的条件下进行 15 小时的氢化。转化成 6-甲基-5,6,7,8-四氢蝶呤的转化率为 64%，这是用 HPLC 法直接由反应溶液测定的。所用的 HPLC 法与测定四氢叶酸量所用的方法相同。

实施例 C29:

称取 8.12 mg (20 μmol) $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ 和 15.57 mg BINAP (25 μmol)，脱气并溶解在四氢呋喃与甲醇的混合物中。在高真空状态下冷凝出溶剂，并将剩余物溶解在 5 ml 甲醇中。向催化剂中加入由 0.35 g (2 mmol) 6-甲基蝶呤（按照 P. Waring 等人的 Aust. J. Chem. vol. 38, page 629, 1985 制备）和 0.32 g (2 mmol) 苯磺酸悬浮在 25 ml 甲醇中所得到的悬浮液。在氮气逆流中将该混合物加入到一个 100 ml 的压热器中，并在 70℃ 和氢气压力为 80 巴的条件下进行 15 小时的氢化。转化成 6-甲基-5,6,7,8-四氢蝶呤的转化率为 63%，这是用 HPLC 法直接由反应溶液测定的。所用的 HPLC 法与测定四氢叶酸量所用的方法相同。

表 1

实施 例	金属	添加 剂	配位体	S/C	溶剂	转化 率	(6S, α S): (6R, α S)的比例	方法
C1	Ir		R-BINAP	100	MeOH	80%	65:35	A
C2	Ir	Bu ₄ NI	(2S, 4S) BPPM	100	MeOH	80%	62:38	A ¹¹⁾
C3	Ir	LiCl	(2S, 4S)-BPPM	100	MeOH	90%	30:70	A ²⁾
C4	Ir	-	S, S-BPPFA	100	MeOH	60%	67:33	A
C5	Rh	-	R-BINAP	100	MeOH	72%	74:26	B
C6	Rh	NaI	R-BINAP	100	MeOH	85%	67:33	B ³⁾
C7	Rh	-	R-BINAP	100	MeOH	70%	71:29	B ⁴⁾
C8	Rh	-	R-BINAP	100	EtOH	80%	76:24	B ⁵⁾
C9	Rh	-	R-BINAP	100	i-PrOH	20%	80:20	B ⁶⁾
C10	Rh	-	R-BINAP	100	1,2-丙二醇	62%	75:25	B ⁷⁾
C11	Rh	-	R-BINAP	100	1,2-亚乙基二醇	56%	78:22	B ⁸⁾
C12	Rh	-	R-BINAP	100	MeOH	90%	73:27	B
C13	Rh	-	R-BINAP	200	MeOH	90%	72:28	B ⁹⁾
C14	Rh	-	R-BINAP	100	MeOH/THF 1:1	90%	72:28	B ¹⁰⁾
C15	Rh	-	R-BINAP	700	MeOH	60%	69:31	B ¹¹⁾
C16	Rh	-	S-PPBCr	100	MeOH	70%	71:29	B
C17	Rh	-	S, S-BPPFOH	100	MeOH	90%	58:42	B
C18	Rh	-	(2S, 4S)-BPPM	100	MeOH	90%	68:32	B
C19	Rh	-	S, S-JOSIPHOS	100	MeOH	60%	61:39	B
C20	Rh	-	R-BIPHEMP	100	MeOH	80%	71:29	B
C21	Rh	-	R-MeO-BIPHEP	100	MeOH	80%	69:31	B
C22	Rh	-	R, S-7-BISTE-BI NAP	100	MeOH	90%	71:29	B
C23	Ir	Pa	R BINAP	100	MeOH/THF 1:1	90%	72:28	A ¹²⁾
C24	Rh	-	1,2-双(二苯基 膦基)乙烷	100	MeOH	90%	51:49	B

符号表:

Bu 代表丁基, MeOH 代表甲醇, EtOH 代表乙醇, i-PrOH 代表异丙醇, THF 代表四氢呋喃, Pa 代表仲班酸。

- 1[]] 在该试验中, 向催化剂中加入了 73.9 mg (0.2 mmol) 四丁基碘化铵。
- 2[]] 在该试验中, 向催化剂中加入了 8.48 mg (0.2 mmol) 氯化锂。
- 3[]] 在该试验中, 向催化剂中加入了 29.98 mg (0.2 mmol) 碘化钠。
- 4[]] 在该试验中, 3.55 g (566 mmol) (α S) 叶酸二甲酯苯磺酸盐按照方法 B 在所述体积的溶剂中反应, 获得了 15% 的底物浓度。
- 5[]] 在该试验中, 1.31 g (2 mmol) (α S) 叶酸二乙酯苯磺酸盐按照方法 B 在乙醇中反应, 得到了四氢叶酸二乙酯苯磺酸盐。
- 6[]] 在该试验中, 叶酸二甲酯苯磺酸盐的氢化在 30 ml 异丙醇中进行。
- 7[]] 在该试验中, 叶酸二甲酯苯磺酸盐的氢化在 30 ml 1,2-丙二醇中进行。
- 8[]] 在该试验中, 叶酸二甲酯苯磺酸盐的氢化在 30 ml 1,2-亚乙基二醇中进行。
- 9[]] 在该试验中, 催化剂由 4.06 mg (10 μ mol) $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ 和 7.78 mg (12.5 μ mol) R-BINAP 制得。
- 10[]] 在该试验中, 氢化在 15 ml THF 和 15 ml MeOH 的混合物中进行。
- 11[]] 在该试验中, 催化剂由 1.16 mg (2.86 μ mol) $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ 和 2.22 mg (3.57 μ mol) R-BINAP 制得。
- 12[]] 在该试验中, 向催化剂中加入了 4.56 mg (40 mmol) 仲班酸。氢化在 MeOH/THF (1:1) 中进行。

D 在含水反应介质中进行的氢化**实施例 D1-D8**

将 0.0025 mmol 配位体溶解在 5 ml 水和 0.5 ml pH 值为 7 的缓冲剂 (0.041 mol Na_2HPO_4 和 0.028 mmol KH_2PO_4 溶在 1L 水中) 中。然后使配位体中的羧酸基团与 0.1N 的 NaOH 反应, 直至生成一种透明溶液。

将所得溶液加入到 7.4 mg (0.02 mmol) $[\text{Rh}(\text{NBD})_2]\text{BF}_4$ 中, 并搅拌至形成溶液 (NBD 是降冰片二烯)。将该溶液加入到由 2 mmol (αS) 叶酸二钠盐溶在 11 ml 水和 1.5 ml pH 值为 7 的缓冲剂中所得到的溶液中, 并在氢气逆流中通过一个管将混合物转移到一个带有起泡搅拌器的氢化压热器中。将压热器密封, 将氮气换为氢气, 最后压入氢气, 直至达到所需的压力。氢气压力由储存容器经一个减压阀来保持。氢化过程始于开启搅拌器。下表 2 中所述的氢化时间是反应进行到停止 (不再摄取氢) 时所用的时间。除了另作说明的以外, 这相当于 (αS) 叶酸完全转化。反应压力是 80 巴, 反应温度是 70°C (实施例 D6 中为 30°C)。底物与催化剂的摩尔比 (S/C) 在实施例 D1-D7 中为 100, 在实施例 D8 中为 1000。结果概括在表 2 中。

表 2

实施例	配位体	时间(小时)	(6S, αS): (αR , αS) 之比	备注
D1	(S, R)-PA-JOSIPHOS	17.5	68:32	25% (αS) 叶酸
D2	(2S, 4S)-W-BPPM	4	73.4:27.6	
D3	(3R, 4R)-PYRPHOS	2	59:41	
D4	(R)-W-BIPHEMP	3.2	73:27	
D5	(S, R)-W-XYLIPHOS	0.5	66:34	
D6	(S, R)-W-XYLIPHOS	12	74.4:25.6	
D7	(S, R)-W-XYLIPHOS	0.6	68:32	(αS) 叶酸悬浮液在 pH 为 6.3 的条件下氢化 ¹⁾
D8	(S, R)-W-XYLIPHOS	4	65:35	S/C 1000 ²⁾

符号表:

¹⁾ pH 值为 6 的缓冲剂: 0.01 mol Na_2HPO_4 和 0.071 mol KH_2PO_4 溶在 1L 水中; 当反应结束时另外加入 4 ml 1N 的 KH_2PO_4 。

²⁾ 将 5 mmol (αS) 叶酸二钠盐、0.005 mmol $[\text{Rh}(\text{NBD})_2]\text{BF}_4$ 和 0.00675 mmol 配位体溶在 16 ml 水和 2 ml pH 值为 7 的缓冲剂中。

E 四氢叶酸二甲酯苯磺酸盐和四氢叶酸苯磺酸盐的分离

实施例 E1: 由反应 C1

a 四氢叶酸二甲酯苯磺酸盐的分离

在隔绝氧的状态下, 通过蒸发而将来自反应 C1 的反应溶液浓缩至其体积的 1/6。将所得的悬浮液在氮气气氛中在 4℃ 储存 2 小时, 将分离出的产物抽出, 用少量冷甲醇洗涤, 并在 40℃ 和 20 毫巴的条件下干燥。得到了 0.55 g (0.87 mmol, 理论产量的 44%) 四氢叶酸二甲酯苯磺酸盐。四氢叶酸二甲酯苯磺酸盐的非对映体比例 (6S, α S): (6R, α S) 为 99:1, 是用 HPLC 法测定的。[α]₅₈₉ = -69.8° (在二甲亚砜中 c = 1)。

该物质在 150℃ 以上发生分解。

DMSO-d₆ 中的 ¹H-NMR: 10.61 (1H, bs), 8.35 (1H, d), 7.6-7.74 (m), 7.51 (1H, bs), 7.30-7.37 (m), 6.70 (2H, d, 2H, bs), 4.42 (2H, m), 3.63 (3H, s), 3.58 (3H, s), 3.50 (1H, m), 3.38 (1H, m), 3.28 (1H, m), 2.44 (2H, m), 2.01-2.13 (2H, m)。

b 四氢叶酸二甲酯苯磺酸盐的水解:

在与氧隔绝的状态下, 将 0.55 g (0.87 mmol) 四氢叶酸二甲酯苯磺酸盐 [(6S, α S): (6R, α S) = 99:1] 和 0.32 g (3.02 mmol) 碳酸钠溶解在 4 ml 水中。将该溶液加热到 85℃, 并在 30 分钟后用 37% 的盐酸将 pH 值调节到 7.5。在 75℃ 加入溶解在 0.6 ml 水中的 0.2 g 苯磺酸, 然后用 37% 的盐酸将 pH 值调节到 0.8。将该溶液冷却到室温并再搅拌 3 小时。通过抽吸将产物滤出, 并在一个 30℃ 和 20 毫巴的干燥室中干燥 4 天。得到了 8.4 g (13.92 mmol, 理论产量的 88%) 四氢叶酸苯磺酸盐。

四氢叶酸苯磺酸盐的非对映体比例 (6S, α S): (6R, α S) 为 99:1。测定方法概括在 EP 0495204 中。

四氢叶酸苯磺酸盐的性质与 EP 0495204B1 中所述产物的性质相同。