



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114573473 A

(43) 申请公布日 2022.06.03

(21) 申请号 202210206296.7 *C07C 269/06* (2006.01)  
(22) 申请日 2022.03.03 *C07C 269/08* (2006.01)  
(71) 申请人 浙江工业大学 *C07C 271/22* (2006.01)  
地址 310006 浙江省杭州市拱墅区朝晖六  
区潮王路18号 *B01J 31/24* (2006.01)  
*B01J 31/22* (2006.01)  
(72) 发明人 钟为慧 陈奕锐 成宇琪 凌飞  
(74) 专利代理机构 杭州浙科专利事务所(普通  
合伙) 33213  
专利代理师 周红芳  
(51) Int. Cl.  
*C07C 231/12* (2006.01)  
*C07C 231/24* (2006.01)  
*C07C 233/47* (2006.01)  
*C07D 307/54* (2006.01)  
*C07D 333/24* (2006.01)

权利要求书2页 说明书10页

(54) 发明名称

一种(R)- $\alpha$ -芳基丙氨酸酯衍生物的制备方法

(57) 摘要

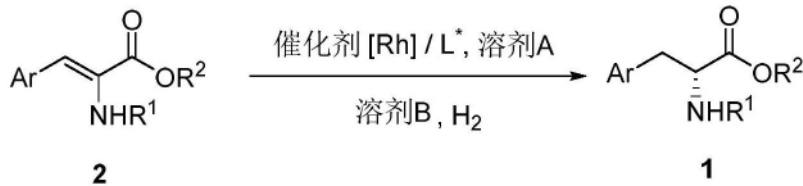
本发明公开了一种(R)- $\alpha$ -芳基丙氨酸酯衍生物的制备方法,向高压釜中加入 $\alpha$ -脱氢芳基丙氨酸酯衍生物、催化剂[Rh]/L\*和溶剂B,于10 $^{\circ}$ C~80 $^{\circ}$ C以及0.1~6.0MPa的氢气压力下进行不对称加氢反应,反应1~24小时后,减压蒸馏回收溶剂B,再加入适量水,用乙酸乙酯萃取,收集有机相后经干燥,减压蒸馏回收溶剂,得到(R)- $\alpha$ -芳基丙氨酸酯衍生物。本发明方法具有较低的催化剂用量(TON高达100,000)、优异的对映选择性(ee值一般在99%以上),底物适用性广等优点,且原料易得、操作简单,反应条件温和,易于工业化,符合绿色化学的要求,具有较大的实施价值和社会经济效益。

1. 一种 (R) - $\alpha$ -芳基丙氨酸酯衍生物的制备方法, 其特征在于包括如下步骤:

1) 在氩气氛下, 金属Rh络合物与手性配体L\*加入到溶剂A中反应0.5~6小时, 制得金属Rh络合物与手性配体L\*配位结合的催化剂[Rh]/L\*;

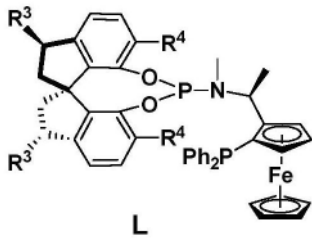
2) 向高压釜中加入如式(2)所示的 $\alpha$ -脱氢芳基丙氨酸酯衍生物、上述制得的催化剂[Rh]/L\*和溶剂B, 于10°C~80°C以及0.1~6.0MPa的氢气压力下进行不对称加氢反应, 反应1~24小时后, 减压蒸馏回收溶剂B, 再加入适量水, 用乙酸乙酯萃取, 收集有机相后经干燥, 减压蒸馏回收溶剂, 得到如式(1)所示的(R) - $\alpha$ -芳基丙氨酸酯衍生物;

具体反应路线如下:



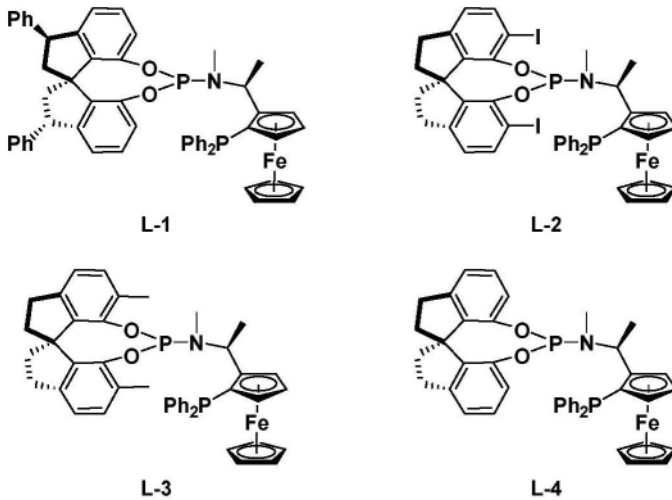
式(1)和式(2)中, 芳基Ar选自苯基、杂环基、萘基或取代苯基, 取代苯基中的取代基为C1~6烷基、C1~6烷氧基或卤素、硝基; R<sup>1</sup>选自乙酰基、苄氧羰基、叔丁氧羰基; R<sup>2</sup>选自C1~6烷基。

2. 根据权利要求1所述的一种(R) - $\alpha$ -芳基丙氨酸酯衍生物的制备方法, 其特征在于, 手性配体L\*的化学结构式如通式(L)所示:



通式(L)中: R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>各自独立的取代或不取代, 取代时, 取代基R<sup>3</sup>和取代基R<sup>4</sup>各自独立的选自卤素、芳基、C1~C6烷基。

3. 根据权利要求2所述的一种(R) - $\alpha$ -芳基丙氨酸酯衍生物的制备方法, 其特征在于, 通式(L)所示的手性配体L\*的化学结构式为式(L-1)~式(L-4)中的任意一种所示:



4. 根据权利要求1所述的一种(R) - $\alpha$ -芳基丙氨酸酯衍生物的制备方法, 其特征在于所

述的金属Rh络合物为 $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$ 、 $[\text{Rh}(\text{NBD})\text{Cl}]_2$ 、 $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 、 $[\text{Rh}(\text{NBD})_2]\text{BF}_4$ 、 $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{X}$ 、 $\text{Rh}(\text{ethylene})_2(\text{acac})$ 、 $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})]_2$ 、 $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$ 、 $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ 、 $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$ 、 $\text{Rh}(\text{arene})\text{X}_2(\text{diphosphine})$ 、 $\text{Rh}(\text{aryl group})\text{X}_2$ 、 $\text{Rh}(\text{COD})(\text{COT})$ 、 $\text{Rh}(\text{COD})(\text{COT})\text{X}$ 、 $\text{Rh}(\text{COD})(\text{methallyl})_2$ 、 $\text{RhX}_2(\text{diphosphine})$ 、 $\text{RhCl}_2(\text{COD})$ 、 $\text{RhX}_2(\text{cymene})$ 、 $\text{Rh}(\text{aryl group})\text{X}_2(\text{PPh}_3)_3$ 、 $\text{Rh}(\text{methallyl})_2(\text{diphosphine})$ 和 $\text{Rh}(\text{aryl group})\text{X}_2(\text{diphosphine})$ 中的任意一种,其中aryl为芳基,X为 $\text{BF}_4^-$ 、 $\text{OTf}^-$ 、 $\text{ClO}_4^-$ 、 $\text{SbF}_6^-$ 、 $\text{PF}_6^-$ 、 $\text{CF}_3\text{SO}_3^-$ 和 $\text{B}(\text{Y})_4^-$ 中的任意一种,Y为二(三氟甲基)苯或氟苯。

5. 根据权利要求1所述的一种(R)- $\alpha$ -芳基丙氨酸酯衍生物的制备方法,其特征在于步骤2)中,催化剂 $[\text{Rh}]/\text{L}^*$ 与 $\alpha$ -脱氢芳基丙氨酸酯衍生物的摩尔比为1:100~1:100000。

6. 根据权利要求1所述的一种(R)- $\alpha$ -芳基丙氨酸酯衍生物的制备方法,其特征在于步骤1)中,制备催化剂 $[\text{Rh}]/\text{L}^*$ 的温度为 $10^\circ\text{C}\sim 40^\circ\text{C}$ ,反应时间为0.5~3小时。

7. 根据权利要求1所述的一种(R)- $\alpha$ -芳基丙氨酸酯衍生物的制备方法,其特征在于步骤2)中,进行不对称氢化反应的温度为 $10^\circ\text{C}\sim 60^\circ\text{C}$ ,氢气压力为0.1~3.0MPa,反应时间为4~24小时。

8. 根据权利要求1所述的一种(R)- $\alpha$ -芳基丙氨酸酯衍生物的制备方法,其特征在于式(2)所示的 $\alpha$ -脱氢芳基丙氨酸酯衍生物在溶剂B中的浓度为 $0.05\text{mol/L}\sim 5.0\text{mol/L}$ 。

9. 根据权利要求1所述的一种(R)- $\alpha$ -芳基丙氨酸酯衍生物的制备方法,其特征在于步骤1)中的溶剂A和步骤2)中的溶剂B各自独立地选自二氯甲烷、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚、甲苯、甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、叔丁醇中的一种或者两种以上混合溶剂。

## 一种(R)- $\alpha$ -芳基丙氨酸酯衍生物的制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于有机合成技术领域,具体涉及一种(R)- $\alpha$ -芳基丙氨酸酯衍生物的制备方法。

### 背景技术

[0002] 手性 $\alpha$ -氨基酸在药学、生物学及合成化学领域都有广泛的应用,其重要性不言而喻。在众多手性的 $\alpha$ -氨基酸中,手性 $\alpha$ -芳基丙氨酸的分布极其广泛,在药物分子、食品添加剂等处都能找到它们的身影。如治疗甲状腺功能减退的左旋甲状腺素(Levothyroxine);能对抗多重耐药病菌感染的ADEP4, $\beta$ 2受体拮抗剂CPD-15A5,光谱抗癌剂LY355703以及甜味剂阿斯巴甜(Aspartame)等。

[0003] 正因如此,它们的合成方法也备受人们关注。手性 $\alpha$ -芳基丙氨酸的合成主要是以对其相应不对称氢化为主。1972年,Kagan报道了首例对烯酰胺的不对称氢化(H.B.Kagan, J. Am. Chem. Soc., 1972, 94, 6429.),该体系使用DIOP的铑配合物以72%的ee值得到了N-乙酰基保护的 $\alpha$ -苯丙氨酸,自此之后烯氨酸衍生物作为一类重要的氢化底物被广泛研究,取得了一系列非常重要的成果。2002年,Knowles(W.S.Knowles, Angew. Chem., Int. Ed., 2002, 41, 1998-2007.)运用DIPAMP/Rh催化体系参与 $\alpha$ -苯丙氨酸的不对称氢化,成功制备了高光学纯度的L-DOPA(97.5% ee),他也因此获得了2001年诺贝尔化学奖,该工艺至今依然是生产L-DOPA的主流方法。

[0004] 此后,针对 $\alpha$ -脱氢芳基丙氨酸衍生物不对称氢化的配体如雨后春笋般涌现,取得了十分优异的效果,如胡向平课题组(X.-P.Hu, Tetrahedron Lett., 2020, 61, 151860.)开发的二茂铁骨架配体IndoFerroPhos,可以得到高收率的(R)- $\alpha$ -芳基丙氨酸酯衍生物,但其ee值最高只有97%,且对杂环底物适用性较差;汤文军课题组(W.J.Tang, Org. Lett., 2018, 20, 1725-1729.)开发的苯并氧杂磷配体BABIPhos可以得到ee值为99%的(R)- $\alpha$ -芳基丙氨酸酯衍生物,但其催化剂TON值只有100;同样,张绪穆教授(X.Zhang, Org. Lett., 2002, 4, 4471-4474.)开发的甘露醇衍生的二茂铁骨架环状膦配体也存在上述问题。

[0005] 2021年,CN112824423A公开了一种手性二茂铁膦-吡啶氨基膦配体,能高效地催化合成高光学纯度 $\alpha$ -脱氢氨基酸酯,TON可达10000,但其对映选择性最高为96% ee。虽然利用不对称氢化技术制备(R)- $\alpha$ -芳基丙氨酸酯衍生物有了长足的进展,但现已报道的催化剂仍存在上述部分问题,故急需寻找一种高效、高立体选择性,底物适用性广的不对称催化氢化新方法。

### 发明内容

[0006] 针对现有技术中存在的上述问题,本发明的目的在于提供一种(R)- $\alpha$ -芳基丙氨酸酯衍生物的制备方法,适用于工业化生产应用,可以较方便地制备公斤级且具有较高纯度高对映选择性的(R)- $\alpha$ -芳基丙氨酸酯衍生物。

[0007] 本发明采用的技术方案是:

[0008] 一种(R)- $\alpha$ -芳基丙氨酸酯衍生物的制备方法,包括如下步骤:

[0009] 1) 在氩气氛围下,金属Rh络合物与手性配体L\*加入到溶剂A中反应0.5~6小时,制得金属Rh络合物与手性配体L\*配位结合的催化剂[Rh]/L\*;

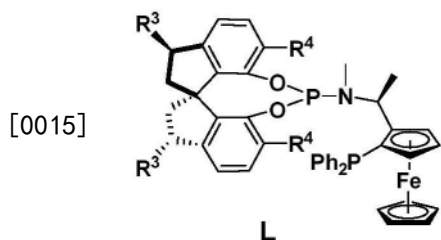
[0010] 2) 向高压釜中加入如式(2)所示的 $\alpha$ -脱氢芳基丙氨酸酯衍生物、上述制得的催化剂[Rh]/L\*和溶剂B,于10°C~80°C以及0.1~6.0MPa的氢气压力下进行不对称加氢反应,反应1~24小时后,减压蒸馏回收溶剂B,再加入适量水,用乙酸乙酯萃取,收集有机相后经干燥,减压蒸馏回收溶剂,得到如式(1)所示的(R)- $\alpha$ -芳基丙氨酸酯衍生物;

[0011] 具体反应路线如下:



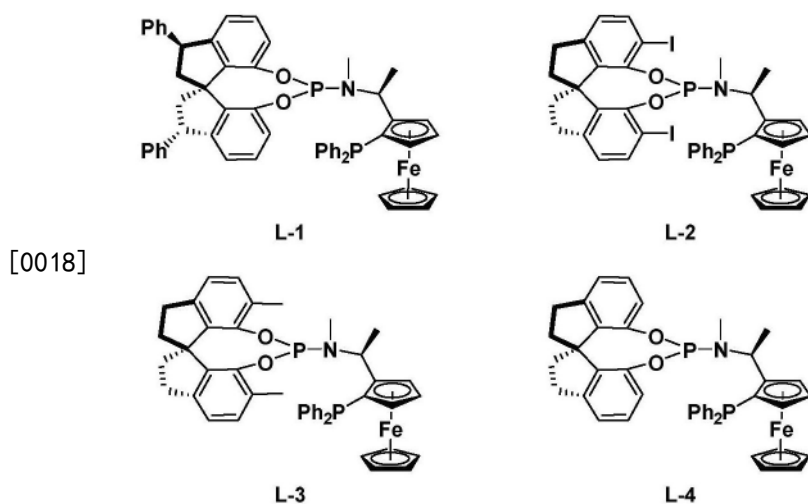
[0013] 式(1)和式(2)中,芳基Ar选自苯基、杂环基、萘基或取代苯基,取代苯基中的取代基为C1~6烷基、C1~6烷氧基或卤素、硝基; $R^1$ 选自乙酰基、苄氧羰基、叔丁氧羰基; $R^2$ 选自C1~6烷基;

[0014] 进一步,所述的手性配体L\*的化学结构式如通式(L)所示:



[0016] 通式(L)中: $R^3$ 和 $R^4$ 各自独立的取代或不取代,取代时,取代基 $R^3$ 和取代基 $R^4$ 各自独立的选自卤素、芳基、C1~C6烷基。

[0017] 进一步地,通式(L)所示的手性配体L\*的化学结构式为式(L-1)~式(L-4)中的任意一种所示:



[0019] 进一步地,所述的金属Rh络合物为 $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{C1}]_2$ 、 $[\text{Rh}(\text{NBD})\text{C1}]_2$ 、 $[\text{Rh}(\text{COD})\text{C1}]_2$ 、 $[\text{Rh}(\text{NBD})_2]\text{BF}_4$ 、 $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{X}$ 、 $\text{Rh}(\text{ethylene})_2(\text{acac})$ 、 $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})]_2$ 、 $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{C1}]_2$ 、

RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、[Rh(CO)<sub>2</sub>C1]<sub>2</sub>、Rh(arene)X<sub>2</sub>(diphosphine)、Rh(aryl group)X<sub>2</sub>、Rh(COD)(COT)、Rh(COD)(COT)X、Rh(COD)(methallyl)<sub>2</sub>、RhX<sub>2</sub>(diphosphine)、RhCl<sub>2</sub>(COD)、RhX<sub>2</sub>(cymene)、Rh(aryl group)X<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、Rh(methallyl)<sub>2</sub>(diphosphine)和Rh(aryl group)X<sub>2</sub>(diphosphine)中的任意一种,其中aryl为芳基,X为BF<sub>4</sub><sup>-</sup>、OTf<sup>-</sup>、ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>、SbF<sub>6</sub><sup>-</sup>、PF<sub>6</sub><sup>-</sup>、CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup>或B(Y)<sub>4</sub><sup>-</sup>中的任意一种,Y为二(三氟甲基)苯或氟苯。

[0020] 进一步地,步骤2)中,催化剂[Rh]/L\*与α-脱氢芳基丙氨酸酯衍生物的摩尔比为1:100~1:100000。

[0021] 进一步地,步骤1)中,制备催化剂[Rh]/L\*的温度为10℃~40℃,反应时间为0.5~3小时。

[0022] 进一步地,步骤2)中,进行不对称氢化反应的温度为10℃~60℃,氢气压力为0.1~3.0MPa,反应时间为4~24小时。

[0023] 进一步地,式(2)所示的α-脱氢芳基丙氨酸酯衍生物在溶剂B中的浓度为0.05mol/L~5.0mol/L。

[0024] 进一步地,步骤1)中的溶剂A和步骤2)中的溶剂B各自独立地选自二氯甲烷、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚,甲苯、甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、叔丁醇中的一种或者两种以上混合溶剂,溶剂A和溶剂B可以相同。

[0025] 通过采用上述技术,与现有技术相比,本发明具有以下特点:

[0026] 本发明发展了一种含二茂铁骨架的手性膦-螺二氢茛亚磷酰胺双齿配体与金属络合物组成的催化剂,催化剂易于制备;本发明制备的催化剂不需要进行特别的提纯处理,可直接用于催化加氢制备(R)-α-芳基丙氨酸酯衍生物的反应;与现有不对称氢化方法相比,本发明具有较低的催化剂用量(TON高达100000)、优异的对映选择性(ee值一般在99%以上),底物适用性广等优点,且原料易得、操作简单,反应条件温和,易于工业化,符合绿色化学的要求,具有较大的实施价值和社会经济效益。

## 具体实施方式

[0027] 下面结合具体实施例对本发明作进一步说明,但本发明的保护范围并不限于此。

[0028] 实施例1:(R)-α-N-乙酰基苯丙氨酸甲酯的制备



[0030] 1)将手性配体L-1(4.73mg,5.5μmol)与金属络合物[Rh(COD)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub>(2.03mg,5.0μmol)加入到反应瓶中,在氩气氛围下加入二氯甲烷(5mL),25℃反应0.5h,制得催化剂;

[0031] 2)向反应瓶中加入(Z)-N-乙酰基-α-脱氢苯基丙氨酸甲酯(1.1g,5.0mmol)、步骤1)所制得的催化剂和二氯甲烷(15mL),分别用氩气和氢气置换三次,保持0.1MPa氢气氛围,在25℃下反应12h,反应结束后,减压蒸馏回收溶剂,再加入适量水,用乙酸乙酯萃取,收集有机相后经干燥,减压蒸馏回收溶剂,得到(R)-α-N-乙酰基苯丙氨酸甲酯(1.09g,4.94mmol),收率:99%,纯度:99%,ee值为99.9%。

[0032] 实施例2:(R)-α-N-乙酰基苯丙氨酸甲酯的制备

[0033] 1)将手性配体L-1(47.3mg,55.0μmol)与金属络合物[Rh(COD)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub>(20.3mg,50.0μ

mol) 加入到反应瓶中,在氩气氛围下加入二氯甲烷(30mL),25℃反应0.5h,制得催化剂;

[0034] 2) 向反应瓶中加入(Z)-N-乙酰基- $\alpha$ -脱氢苯基丙氨酸甲酯(1.1kg,5.0mol)、步骤1)所制得的催化剂和二氯甲烷(3.0L),分别用氩气和氢气置换三次,保持0.1MPa氢气氛围,在25℃下反应12h,反应结束后,减压蒸馏回收溶剂,再加入适量水,用乙酸乙酯萃取,收集有机相后经干燥,减压蒸馏回收溶剂,得到(R)- $\alpha$ -N-乙酰基苯丙氨酸甲酯(1.07kg,4.81mol),收率:96%,纯度:98%,ee值为99.0%。

[0035] 实施例3:(R)- $\alpha$ -N-乙酰基苯丙氨酸甲酯的制备

[0036] 1) 将手性配体L-1(4.73mg,5.5 $\mu$ mol)与金属络合物[Rh(COD)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub>(2.03mg,5.0 $\mu$ mol)加入到反应瓶中,在氩气氛围下加入二氯甲烷(5mL),25℃反应0.5h,制得催化剂;

[0037] 2) 向反应瓶中加入(Z)-N-乙酰基- $\alpha$ -脱氢苯基丙氨酸甲酯(1.1g,5.0mmol)、步骤1)所制得的催化剂和二氯甲烷(15mL),分别用氩气和氢气置换三次,充入氢气至3.0MPa,在25℃下反应12h,反应结束后,减压蒸馏回收溶剂,再加入适量水,用乙酸乙酯萃取,收集有机相后经干燥,减压蒸馏回收溶剂,得到(R)- $\alpha$ -N-乙酰基苯丙氨酸甲酯(1.07g,4.85mmol),收率:97%,纯度:98%,ee值为98.7%。

[0038] 实施例4:(R)- $\alpha$ -N-乙酰基苯丙氨酸甲酯的制备

[0039] 1) 将手性配体L-1(4.73mg,5.5 $\mu$ mol)与金属络合物[Rh(COD)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub>(2.03mg,5.0 $\mu$ mol)加入到反应瓶中,在氩气氛围下加入四氢呋喃(5mL),25℃反应0.5h,制得催化剂;

[0040] 2) 向反应瓶中加入(Z)-N-乙酰基- $\alpha$ -脱氢苯基丙氨酸甲酯(1.1g,5.0mmol)、步骤1)所制得的催化剂和四氢呋喃(15mL),分别用氩气和氢气置换三次,保持0.1MPa氢气氛围,在25℃下反应12h,反应结束后,减压蒸馏回收溶剂,再加入适量水,用乙酸乙酯萃取,收集有机相后经干燥,减压蒸馏回收溶剂,得到(R)- $\alpha$ -N-乙酰基苯丙氨酸甲酯(1.08g,4.89mmol),收率:98%,纯度:99%,ee值为99.1%。

[0041] 实施例5:(R)- $\alpha$ -N-乙酰基苯丙氨酸甲酯的制备

[0042] 1) 将手性配体L-1(4.73mg,5.5 $\mu$ mol)与金属络合物[Rh(COD)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub>(2.03mg,5.0 $\mu$ mol)加入到反应瓶中,在氩气氛围下加入甲苯(5mL),25℃反应0.5h,制得催化剂;

[0043] 2) 向反应瓶中加入(Z)-N-乙酰基- $\alpha$ -脱氢苯基丙氨酸甲酯(1.1g,5.0mmol)、步骤1)所制得的催化剂和甲苯(15mL),分别用氩气和氢气置换三次,保持0.1MPa氢气氛围,在25℃下反应12h,反应结束后,减压蒸馏回收溶剂,再加入适量水,用乙酸乙酯萃取,收集有机相后经干燥,减压蒸馏回收溶剂,得到(R)- $\alpha$ -N-乙酰基苯丙氨酸甲酯(1.06g,4.80mmol),收率:96%,纯度:97%,ee值为96.2%。

[0044] 实施例6:(R)- $\alpha$ -N-乙酰基苯丙氨酸甲酯的制备

[0045] 1) 将手性配体L-1(4.73mg,5.5 $\mu$ mol)与金属络合物[Rh(COD)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub>(2.03mg,5.0 $\mu$ mol)加入到反应瓶中,在氩气氛围下加入甲醇(5mL),25℃反应0.5h,制得催化剂;

[0046] 2) 向反应瓶中加入(Z)-N-乙酰基- $\alpha$ -脱氢苯基丙氨酸甲酯(1.1g,5.0mmol)、步骤1)所制得的催化剂和甲醇(15mL),分别用氩气和氢气置换三次,保持0.1MPa氢气氛围,在25℃下反应12h,反应结束后,减压蒸馏回收溶剂,再加入适量水,用乙酸乙酯萃取,收集有机相后经干燥,减压蒸馏回收溶剂,得到(R)- $\alpha$ -N-乙酰基苯丙氨酸甲酯(1.09g,4.94mmol),收率:99%,纯度:99%,ee值为99.3%。

[0047] 实施例7:(R)- $\alpha$ -N-乙酰基苯丙氨酸甲酯的制备

[0048] 1) 将手性配体L-1 (4.73mg, 5.5 $\mu$ mol) 与金属络合物[Rh(COD)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> (2.03mg, 5.0 $\mu$ mol) 加入到反应瓶中, 在氩气氛围下加入异丙醇 (5mL), 25 $^{\circ}$ C反应0.5h, 制得催化剂;

[0049] 2) 向反应瓶中加入(Z)-N-乙酰基- $\alpha$ -脱氢苯基丙氨酸甲酯 (1.1g, 5.0mmol)、步骤1) 所制得的催化剂和异丙醇 (15mL), 分别用氩气和氢气置换三次, 保持0.1MPa氢气氛围, 在25 $^{\circ}$ C下反应12h, 反应结束后, 减压蒸馏回收溶剂, 再加入适量水, 用乙酸乙酯萃取, 收集有机相后经干燥, 减压蒸馏回收溶剂, 得到(R)- $\alpha$ -N-乙酰基苯丙氨酸甲酯 (1.08g, 4.89mmol), 收率:98%, 纯度:98%, ee值为97.9%。

[0050] 实施例8: (R)- $\alpha$ -N-乙酰基苯丙氨酸甲酯的制备

[0051] 1) 将手性配体L-1 (4.73mg, 5.5 $\mu$ mol) 与金属络合物[Rh(COD)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> (2.03mg, 5.0 $\mu$ mol) 加入到反应瓶中, 在氩气氛围下加入二氯甲烷 (5mL), 25 $^{\circ}$ C反应0.5h, 制得催化剂;

[0052] 2) 向反应瓶中加入(Z)-N-乙酰基- $\alpha$ -脱氢苯基丙氨酸甲酯 (1.1g, 5.0mmol)、步骤1) 所制得的催化剂和二氯甲烷 (15mL), 分别用氩气和氢气置换三次, 保持0.1MPa氢气氛围, 在10 $^{\circ}$ C下反应12h, 反应结束后, 减压蒸馏回收溶剂, 再加入适量水, 用乙酸乙酯萃取, 收集有机相后经干燥, 减压蒸馏回收溶剂, 得到(R)- $\alpha$ -N-乙酰基苯丙氨酸甲酯 (1.04g, 4.69mmol), 收率:94%, 纯度:96%, ee值为99.9%。

[0053] 实施例9: (R)- $\alpha$ -N-乙酰基苯丙氨酸甲酯的制备

[0054] 1) 将手性配体L-1 (4.73mg, 5.5 $\mu$ mol) 与金属络合物[Rh(COD)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> (2.03mg, 5.0 $\mu$ mol) 加入到反应瓶中, 在氩气氛围下加入二氯甲烷 (5mL), 25 $^{\circ}$ C反应0.5h, 制得催化剂;

[0055] 2) 向反应瓶中加入(Z)-N-乙酰基- $\alpha$ -脱氢苯基丙氨酸甲酯 (1.1g, 5.0mmol)、步骤1) 所制得的催化剂和二氯甲烷 (15mL), 分别用氩气和氢气置换三次, 保持0.1MPa氢气氛围, 在40 $^{\circ}$ C下反应12h, 反应结束后, 减压蒸馏回收溶剂, 再加入适量水, 用乙酸乙酯萃取, 收集有机相后经干燥, 减压蒸馏回收溶剂, 得到(R)- $\alpha$ -N-乙酰基苯丙氨酸甲酯 (1.08g, 4.90mmol), 收率:98%, 纯度:98%, ee值为99.0%。

[0056] 实施例10: (R)- $\alpha$ -N-乙酰基苯丙氨酸甲酯的制备

[0057] 1) 将手性配体L-1 (4.73mg, 5.5 $\mu$ mol) 与金属络合物[Rh(COD)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> (2.03mg, 5.0 $\mu$ mol) 加入到反应瓶中, 在氩气氛围下加入二氯甲烷 (5mL), 25 $^{\circ}$ C反应0.5h, 制得催化剂;

[0058] 2) 向反应瓶中加入(Z)-N-乙酰基- $\alpha$ -脱氢苯基丙氨酸甲酯 (1.1g, 5.0mmol)、步骤1) 所制得的催化剂和二氯甲烷 (15mL), 分别用氩气和氢气置换三次, 保持0.1MPa氢气氛围, 在60 $^{\circ}$ C下反应12h, 反应结束后, 减压蒸馏回收溶剂, 再加入适量水, 用乙酸乙酯萃取, 收集有机相后经干燥, 减压蒸馏回收溶剂, 得到(R)- $\alpha$ -N-乙酰基苯丙氨酸甲酯 (1.06g, 4.80mmol), 收率:96%, 纯度:97%, ee值为96.1%。

[0059] 实施例11: (R)- $\alpha$ -N-乙酰基苯丙氨酸甲酯的制备

[0060] 1) 将手性配体L-1 (4.73mg, 5.5 $\mu$ mol) 与金属络合物[Rh(COD)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> (2.03mg, 5.0 $\mu$ mol) 加入到反应瓶中, 在氩气氛围下加入二氯甲烷 (5mL), 10 $^{\circ}$ C反应0.5h, 制得催化剂;

[0061] 2) 向反应瓶中加入(Z)-N-乙酰基- $\alpha$ -脱氢苯基丙氨酸甲酯 (1.1g, 5.0mmol)、步骤1) 所制得的催化剂和二氯甲烷 (15mL), 分别用氩气和氢气置换三次, 保持0.1MPa氢气氛围, 在25 $^{\circ}$ C下反应12h, 反应结束后, 减压蒸馏回收溶剂, 再加入适量水, 用乙酸乙酯萃取, 收集有机相后经干燥, 减压蒸馏回收溶剂, 得到(R)-N-乙酰基苯丙氨酸甲酯 (1.06g, 4.80mmol), 收率:96%, 纯度:98%, ee值为98.3%。

[0062] 实施例12: (R) - $\alpha$ -N-乙酰基苯丙氨酸甲酯的制备

[0063] 1) 将手性配体L-1 (4.73mg, 5.5 $\mu$ mol) 与金属络合物[Rh(COD)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> (2.03mg, 5.0 $\mu$ mol) 加入到反应瓶中, 在氩气氛围下加入二氯甲烷 (5mL), 40 $^{\circ}$ C反应0.5h, 制得催化剂;

[0064] 2) 向反应瓶中加入 (Z) -N-乙酰基- $\alpha$ -脱氢苯基丙氨酸甲酯 (1.1g, 5.0mmol)、步骤1) 所制得的催化剂和二氯甲烷 (15mL), 分别用氩气和氢气置换三次, 保持0.1MPa氢气氛围, 在25 $^{\circ}$ C下反应12h, 反应结束后, 减压蒸馏回收溶剂, 再加入适量水, 用乙酸乙酯萃取, 收集有机相后经干燥, 减压蒸馏回收溶剂, 得到 (R) - $\alpha$ -N-乙酰基苯丙氨酸甲酯 (1.09g, 4.92mmol), 收率:98%, 纯度:99%, ee值为99.0%。

[0065] 实施例13: (R) - $\alpha$ -N-乙酰基苯丙氨酸甲酯的制备

[0066] 1) 将手性配体L-1 (4.73mg, 5.5 $\mu$ mol) 与金属络合物[Rh(NBD)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> (1.87mg, 5.0 $\mu$ mol) 加入到反应瓶中, 在氩气氛围下加入二氯甲烷 (5mL), 25 $^{\circ}$ C反应0.5h, 制得催化剂;

[0067] 2) 向反应瓶中加入 (Z) -N-乙酰基- $\alpha$ -脱氢苯基丙氨酸甲酯 (1.1g, 5.0mmol)、步骤1) 所制得的催化剂和二氯甲烷 (15mL), 分别用氩气和氢气置换三次, 保持0.1MPa氢气氛围, 在25 $^{\circ}$ C下反应12h, 反应结束后, 减压蒸馏回收溶剂, 再加入适量水, 用乙酸乙酯萃取, 收集有机相后经干燥, 减压蒸馏回收溶剂, 得到 (R) - $\alpha$ -N-乙酰基苯丙氨酸甲酯 (1.09g, 4.94mmol), 收率:97%, 纯度:98%, ee值为97.3%。

[0068] 实施例14: (R) - $\alpha$ -N-乙酰基苯丙氨酸甲酯的制备

[0069] 1) 将手性配体L-1 (4.73mg, 5.5 $\mu$ mol) 与金属络合物[Rh(COD)<sub>2</sub>]OTf (2.34mg, 5.0 $\mu$ mol) 加入到反应瓶中, 在氩气氛围下加入二氯甲烷 (5mL), 25 $^{\circ}$ C反应0.5h, 制得催化剂;

[0070] 2) 向反应瓶中加入 (Z) -N-乙酰基- $\alpha$ -脱氢苯基丙氨酸甲酯 (1.1g, 5.0mmol)、步骤1) 所制得的催化剂和二氯甲烷 (15mL), 分别用氩气和氢气置换三次, 保持0.1MPa氢气氛围, 在25 $^{\circ}$ C下反应12h, 反应结束后, 减压蒸馏回收溶剂, 再加入适量水, 用乙酸乙酯萃取, 收集有机相后经干燥, 减压蒸馏回收溶剂, 得到 (R) - $\alpha$ -N-乙酰基苯丙氨酸甲酯 (1.06g, 4.80mmol), 收率:96%, 纯度:98%, ee值为96.8%。

[0071] 实施例15: (R) - $\alpha$ -N-乙酰基苯丙氨酸甲酯的制备

[0072] 1) 将手性配体L-1 (4.73mg, 5.5 $\mu$ mol) 与金属络合物[Rh(NBD)Cl]<sub>2</sub> (1.15mg, 2.5 $\mu$ mol) 加入到反应瓶中, 在氩气氛围下加入二氯甲烷 (5mL), 25 $^{\circ}$ C反应0.5h, 制得催化剂;

[0073] 2) 向反应瓶中加入 (Z) -N-乙酰基- $\alpha$ -脱氢苯基丙氨酸甲酯 (1.1g, 5.0mmol)、步骤1) 所制得的催化剂和二氯甲烷 (15mL), 分别用氩气和氢气置换三次, 保持0.1MPa氢气氛围, 在25 $^{\circ}$ C下反应12h, 反应结束后, 减压蒸馏回收溶剂, 再加入适量水, 用乙酸乙酯萃取, 收集有机相后经干燥, 减压蒸馏回收溶剂, 得到 (R) -N-乙酰基苯丙氨酸甲酯 (1.04g, 4.71mmol), 收率:94%, 纯度:98%, ee值为91.2%。

[0074] 实施例16: (R) - $\alpha$ -N-乙酰基苯丙氨酸甲酯的制备

[0075] 1) 将手性配体L-1 (4.73mg, 5.5 $\mu$ mol) 与金属络合物[Rh(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Cl]<sub>2</sub> (0.97mg, 2.5 $\mu$ mol) 加入到反应瓶中, 在氩气氛围下加入二氯甲烷 (5mL), 25 $^{\circ}$ C反应0.5h, 制得催化剂;

[0076] 2) 向反应瓶中加入 (Z) -N-乙酰基- $\alpha$ -脱氢苯基丙氨酸甲酯 (1.1g, 5.0mmol)、步骤1) 所制得的催化剂和二氯甲烷 (15mL), 分别用氩气和氢气置换三次, 保持0.1MPa氢气氛围, 在25 $^{\circ}$ C下反应12h, 反应结束后, 减压蒸馏回收溶剂, 再加入适量水, 用乙酸乙酯萃取, 收集有机相后经干燥, 减压蒸馏回收溶剂, 得到 (R) - $\alpha$ -N-乙酰基苯丙氨酸甲酯 (1.05g,

4.75mmol), 收率:95%, 纯度:97%, ee值为92.2%。

[0077] 实施例17: (R)- $\alpha$ -N-乙酰基苯丙氨酸甲酯的制备

[0078] 1) 将手性配体L-2 (5.28mg, 5.5 $\mu$ mol) 与金属络合物[Rh(COD)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> (2.03mg, 5.0 $\mu$ mol) 加入到反应瓶中, 在氩气氛围下加入二氯甲烷 (5mL), 25 $^{\circ}$ C反应0.5h, 制得催化剂;

[0079] 2) 向反应瓶中加入 (Z)-N-乙酰基- $\alpha$ -脱氢苯基丙氨酸甲酯 (1.1g, 5.0mmol)、步骤1) 所制得的催化剂和二氯甲烷 (15mL), 分别用氩气和氢气置换三次, 保持0.1MPa氢气氛围, 在25 $^{\circ}$ C下反应12h, 反应结束后, 减压蒸馏回收溶剂, 再加入适量水, 用乙酸乙酯萃取, 收集有机相后经干燥, 减压蒸馏回收溶剂, 得到 (R)- $\alpha$ -N-乙酰基苯丙氨酸甲酯 (1.04g, 4.70mmol), 收率:94%, 纯度:97%, ee值为92.9%。

[0080] 实施例18: (R)- $\alpha$ -N-乙酰基苯丙氨酸甲酯的制备

[0081] 1) 将手性配体L-3 (4.05mg, 5.5 $\mu$ mol) 与金属络合物[Rh(COD)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> (2.03mg, 5.0 $\mu$ mol) 加入到反应瓶中, 在氩气氛围下加入二氯甲烷 (5mL), 25 $^{\circ}$ C反应0.5h, 制得催化剂;

[0082] 2) 向反应瓶中加入 (Z)-N-乙酰基- $\alpha$ -脱氢苯基丙氨酸甲酯 (1.1g, 5.0mmol)、步骤1) 所制得的催化剂和二氯甲烷 (15mL), 分别用氩气和氢气置换三次, 保持0.1MPa氢气氛围, 在25 $^{\circ}$ C下反应12h, 反应结束后, 减压蒸馏回收溶剂, 再加入适量水, 用乙酸乙酯萃取, 收集有机相后经干燥, 减压蒸馏回收溶剂, 得到 (R)- $\alpha$ -N-乙酰基苯丙氨酸甲酯 (1.04g, 4.68mmol), 收率:94%, 纯度:96%, ee值为92.1%。

[0083] 实施例19: (R)- $\alpha$ -N-乙酰基苯丙氨酸甲酯的制备

[0084] 1) 将手性配体L-4 (3.89mg, 5.5 $\mu$ mol) 与金属络合物[Rh(COD)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> (2.03mg, 5.0 $\mu$ mol) 加入到反应瓶中, 在氩气氛围下加入二氯甲烷 (5mL), 25 $^{\circ}$ C反应0.5h, 制得催化剂;

[0085] 2) 向反应瓶中加入 (Z)-N-乙酰基- $\alpha$ -脱氢苯基丙氨酸甲酯 (1.1g, 5.0mmol)、步骤1) 所制得的催化剂和二氯甲烷 (15mL), 分别用氩气和氢气置换三次, 保持0.1MPa氢气氛围, 在25 $^{\circ}$ C下反应12h, 反应结束后, 减压蒸馏回收溶剂, 再加入适量水, 用乙酸乙酯萃取, 收集有机相后经干燥, 减压蒸馏回收溶剂, 得到 (R)- $\alpha$ -N-乙酰基苯丙氨酸甲酯 (1.09g, 4.91mmol), 收率:98%, 纯度:99%, ee值为98.3%。

[0086] 实施例20: (R)- $\alpha$ -N-乙酰基苯丙氨酸甲酯的制备

[0087] 1) 将手性配体L-1 (4.73mg, 5.5 $\mu$ mol) 与金属络合物[Rh(COD)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> (2.03mg, 5.0 $\mu$ mol) 加入到反应瓶中, 在氩气氛围下加入二氯甲烷 (5mL), 25 $^{\circ}$ C反应0.5h, 制得催化剂;

[0088] 2) 向到高压反应釜中加入 (Z)-N-乙酰基- $\alpha$ -脱氢苯基丙氨酸甲酯 (1.1g, 5.0mmol)、步骤1) 所制得的催化剂和二氯甲烷 (100mL), 封闭反应釜后, 分别用氩气和氢气置换三次, 充入氢气至1.0MPa, 25 $^{\circ}$ C下反应12h, 反应结束后, 减压蒸馏回收溶剂, 再加入适量水, 用乙酸乙酯萃取, 收集有机相后经干燥, 减压蒸馏回收溶剂, 得到 (R)- $\alpha$ -N-乙酰基苯丙氨酸甲酯 (1.09g, 4.91mmol), 收率:98%, 纯度98%, ee值为98.3%。

[0089] 实施例21: (R)- $\alpha$ -N-乙酰基苯丙氨酸甲酯的制备

[0090] 1) 将手性配体L-1 (4.73mg, 5.5 $\mu$ mol) 与金属络合物[Rh(COD)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> (2.03mg, 5.0 $\mu$ mol) 加入到反应瓶中, 在氩气氛围下加入二氯甲烷 (5mL), 25 $^{\circ}$ C反应0.5h, 制得催化剂;

[0091] 2) 向到高压反应釜中加入 (Z)-N-乙酰基- $\alpha$ -脱氢苯基丙氨酸甲酯 (1.1g, 5.0mmol)、步骤1) 所制得的催化剂和二氯甲烷 (1mL), 封闭反应釜后, 分别用氩气和氢气置换三次, 充入氢气至1.0MPa, 25 $^{\circ}$ C下反应12h, 反应结束后, 减压蒸馏回收溶剂, 再加入适量

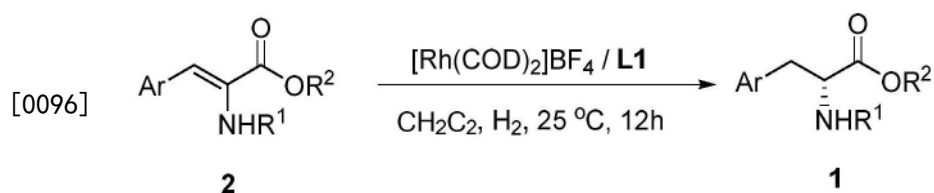
水,用乙酸乙酯萃取,收集有机相后经干燥,减压蒸馏回收溶剂,得到(R)- $\alpha$ -N-乙酰基苯丙氨酸甲酯(1.06g,4.79mmol),收率:96%,纯度97%,ee值为97.2%。

[0092] 实施例22~40:(R)- $\alpha$ -芳基丙氨酸酯衍生物的制备

[0093] 1) 将手性配体L-1(4.73mg,5.5 $\mu$ mol)与金属络合物[Rh(COD)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub>(2.03mg,5.0 $\mu$ mol)加入到反应瓶中,在氩气氛围下加入二氯甲烷(5mL),25 $^{\circ}$ C反应0.5h,制得催化剂;

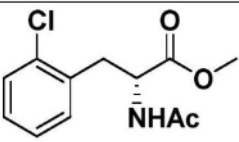
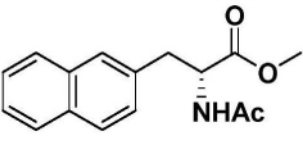
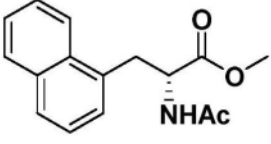
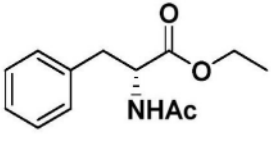
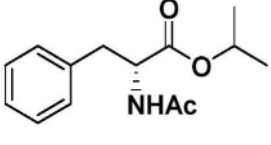
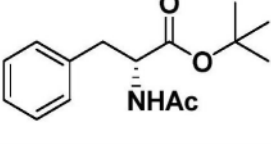
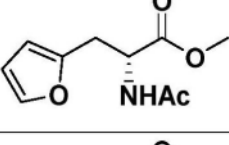
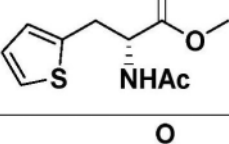
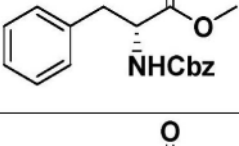
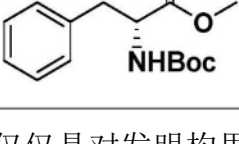
[0094] 2) 向反应瓶中加入(Z)- $\alpha$ -脱氢芳基丙氨酸酯衍生物(5.0mmol)、步骤1)所制得的催化剂和二氯甲烷(15mL),分别用氩气和氢气置换三次,保持0.1MPa氢气氛围,在25 $^{\circ}$ C下反应12h,反应结束后,减压蒸馏回收溶剂,再加入适量水,用乙酸乙酯萃取,收集有机相后经干燥,减压蒸馏回收溶剂,得到(R)- $\alpha$ -芳基丙氨酸酯衍生物,产物的收率,纯度,ee值见表1。

[0095] 反应通式如下:



[0097] 表1实施例22~40的实验结果

实施例序号	(R)- $\alpha$ -芳基丙氨酸酯 衍生物结构	收率(%)	纯度(%)	ee(%)
22		99	98	99.4
23		99	99	99.5
24		99	98	99.2
25		99	97	98.8
[0098] 26		99	98	99.0
27		99	97	98.9
28		99	99	99.7
29		99	98	99.3
30		99	98	99.3

31		99	98	99.2
32		99	99	99.9
33		99	98	99.0
34		99	99	99.7
35		99	98	99.0
36		99	99	99.5
37		99	98	99.0
38		99	98	99.0
39		99	98	99.0
40		99	98	99.2

[0099]

[0100] 本说明书所述的内容仅仅是对发明构思实现形式的列举,本发明的保护范围不当被视为仅限于实施例所陈述的具体形式。