[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
B01J 31/22
C07F 15/00 C07D207/09
C07C309/01 C07C 67/30
C07C 69/66

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200410031318.2

[43] 公开日 2004 年 9 月 22 日

[11] 公开号 CN 1530171A

[22] 申请日 2004.2.12
[21] 申请号 200410031318.2
[30] 优先权
[32] 2003. 2.12 [33] DE [31] 10305943.1
[32] 2003. 6.16 [33] DE [31] 10326915.0
[71] 申请人 拜尔化学品股份公司
地址 联邦德国莱沃库森
[72] 发明人 J·M·托马斯
B·F·G·约翰逊 R·拉亚
M·D·琼斯

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 范 赤 刘 冬

权利要求书 4 页 说明书 15 页

[54] 发明名称 不对称氢化酮羧酸酯的方法

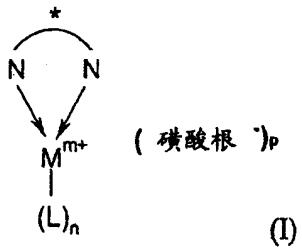
[57] 摘要

本发明涉及从对应的酮羧酸酯制备对映体富集的 α -和 β -羟基羧酸酯的方法及其可用的催化剂。

ISSN1008-4274

1. 物质，其至少含有

- 一种微孔、中孔或大孔载体材料和
- 被吸附在其上或其中的式（I）化合物



(I)

其中



是对映体富集的手性氮化合物，

（M^{m+}）是具有化合价m的金属

L 是阴离子或不带电荷的配体

（磺酸根⁻）是磺酸阴离子，和

p 是1或2，和

n 是1、2、3或4，

限制条件为m-p-[阴离子配体数目]=0。

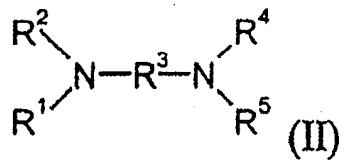
2. 根据权利要求1的物质，特征在于载体材料具有15至250埃的孔径。

3. 根据权利要求1和2至少之一的物质，特征在于载体材料是硅胶或MOR、X、Y、MCM、ZSM、FAU、MFI、L、BEA、FER、A和SBA、AlPO、MAlPO和SAPO型的沸石，并且所述的沸石可任选地被同形地取代。

4. 根据权利要求1至3至少之一的物质，特征在于在式（I）中，



是式（II）的对映体富集的手性氮化合物



(II)

其中

R^1、R^2、R^4和R^5各自独立地是氢、C_1-C_8-烷基、C_5-C_{15}-芳烷基或C_4-C_{14}-芳基或NR^1R^2和/或NR^4R^5作为整体是一个共有4至20个碳原子的环氨基，

R^3是一个有2至30个碳原子的二价基团，或

R^3与R^1、R^2、R^4和R^5基团中的至少一个合起来是共有4至20个碳原子的环氨基的一部分。

5. 根据权利要求4的物质，特征在于

R^1、R^2、R^4和R^5各自独立地是氢、C_1-C_8-烷基、C_5-C_{15}-芳烷基或C_4-C_{14}-芳基或NR^1R^2和/或NR^4R^5作为整体是一个5或6员的、任选地被C_1-C_4-烷基在碳骨架上单、二、三或四取代的单环氨基，和

R^3是二价基团，选自C_2-C_8-亚烷基，其可任选地进一步被C_4-C_{14}-芳基单或二取代，C_5-C_{15}-芳基亚烷基、C_4-C_{14}-亚芳基或双（C_4-C_{14}-亚芳基），或

R^3与R^1、R^2、R^4和R^5基团中的一个合起来是5或6员的、任选地被C_1-C_4-烷基在碳骨架上单、二、三或四取代的单环氨基的一部分。

6. 根据权利要求1至5至少之一的物质，特征在于在式（I）中，

(M^{m+}) 是正常氧化态0、+2和+3的钴，正常氧化态+1和+3的铑和铱，正常氧化态0和+2的钯和铂或正常氧化态+2的钌。

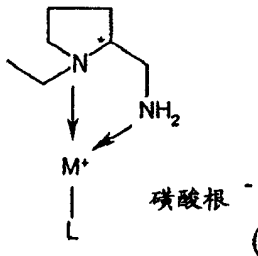
7. 根据权利要求1至6至少之一的物质，特征在于在式（I）中

L是下列类型的配体：单烯烃、丁二烯、腈、芳香族化合物和阴离子配体。

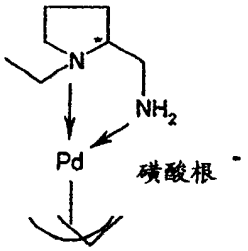
8. 根据权利要求1至7至少之一的物质，特征在于

(磺酸根)是$R_6SO_3^-$类型的盐，其中R^6是C_1-C_{12}-烷基、C_1-C_{20}-卤代烷基、C_4-C_{14}-芳基或C_5-C_{15}-芳烷基。

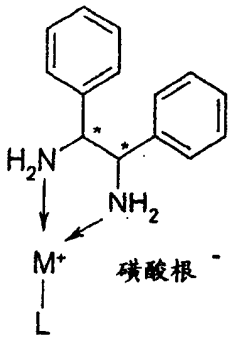
9. 根据权利要求1至8至少之一的物质，特征在于式（I）化合物是式(Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 和 (If)化合物



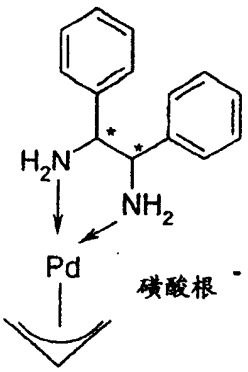
(Ia),



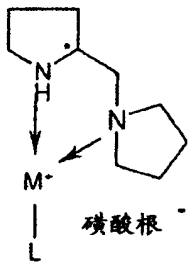
(Ib)



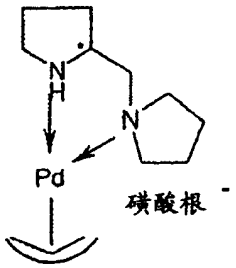
(Ic),



(Id)



(Ie),



(If)

在以上各式中，

* 标记一个或是R-或是S-构型的立体中心，条件是不包括内消旋形式（式(Ic) 和式(Id)的化合物）

M^+ 是铑或铱

L 是cod或nbd，和

（磺酸根$^-$）是三氟甲烷磺酸根、甲磺酸根或九氟丁烷磺酸根。

10. 如在权利要求1中定义的式（I）化合物，但下列化合物除外：

[Rh(cod)((S)-2-氨基甲基-1-乙基吡咯烷)]OTf 和

[Rh(cod)((1R,2R)- 1,2-二苯基乙二胺)]OTf。

11. 根据权利要求1至9至少之一的物质作为不对称反应催化剂的用途。

12. 包含根据权利要求1至9至少之一的物质的催化剂。

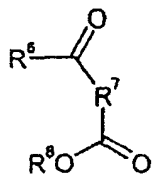
13. 用于催化制备对映体富集的化合物的方法，其特征在于使用根据权利要求12的催化剂。

14. 根据权利要求13的方法，特征在于用于催化制备对映体富含的化合物的方法是不对称氢化。

15. 根据权利要求14的方法，特征在于不对称氢化是前手性C=C键、C=O键和C=N键的氢化。

16. 根据权利要求15的方法，特征在于前手性C=O键的氢化是α-和β-酮羧酸酯的氢化。

17. 根据权利要求16的方法，特征在于α-和β-酮羧酸酯是式（IV）化合物


(IV)

其中

R^6和R^8各自独立地是C_1-C_{12}-烷基、C_1-C_{12}-卤代烷基、C_5-C_{15}-芳烷基或C_4-C_{14}-芳基和

R^7 不存在，或是1,1-(C_1-C_4-亚烷基)。

18. 根据权利要求14至17至少之一的方法，特征在于不对称氢化的反应温度是0至200℃和氢分压是0.1至200巴。

19. 根据权利要求14至18至少之一的方法，特征在于用于不对称氢化的溶剂是脂肪族或芳香族、任选卤代的烃、醚和/或醇。

20. 根据权利要求13至19至少之一的方法，特征在于权利要求1的催化剂与底物的重量比是1:1至1:10000。

不对称氢化酮羧酸酯的方法

技术领域

本发明涉及从对应的酮羧酸酯制备对映体富集的α-和β-羟基羧酸酯的方法及其可用的催化剂。

背景技术

对映体富集的α-和β-羟基羧酸酯是用于光学拆分的贵重试剂和在药物和农用化学品制备中的重要中间体。 通常，对映体富集的α-和β-羟基羧酸酯是通过催化氢化对应的α-和β-酮羧酸酯获得的，常常使用具有手性膦作为配体的过渡金属络合物作为催化剂（见，例如，Cenet 等人, Tetrahedron, Asymmetry, 1994, 5(4), 675-690）。 手性膦的缺点是它们的高成本和氧化敏感性，这就是它们在工业规模上主要用于均相过程的原因，如果有所应用的话。

另外，使用通过金鸡纳生物碱或酒石酸衍生物改性的铂或镍催化剂的方法是已知的（T. Mallat 等人, Fine Chemicals through Heterogeneous Catalysis, Wiley-VCH, 2001, p.449 ff）。

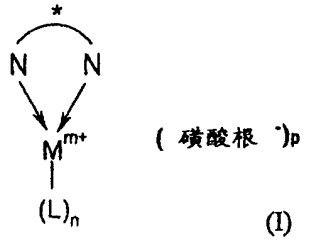
此外，Ferrand 等人（Tetrahedron: Asymmetry, 13, 2002, pp. 1379 -1384）描述了使用具有手性二胺的铑、钌和铱的络合物进行酮酯的氢化。然而，这些方法的共同点是它们最多容许适度的对映体过量。

因此，特别是在制备对映体富集的α-和β-羟基羧酸酯的过程中，需要提供可获得高收率和对映选择性的催化剂。

发明内容

现已发现这样的物质，它们至少包括

- 一种微孔、中孔或大孔载体材料，和
- 被吸附在其上或其中的式（I）化合物



(I)

其中


是对映体富集的手性氮化合物，

（M^{m+}）是具有化合价m的金属

L 是阴离子或不带电荷的配体

（磺酸根 ¯）是磺酸阴离子，和

p 是1或2，和

n 是1、2、3或4，

限制条件为：m-p-[阴离子配体数目]=0。

在本发明中，对映体富集的化合物是对映体纯化合物或一种化合物的对映体的混合物，其中一种对映体相对于另一种对映体以一定的对映体过量（在下文中也称为ee）存在。优选地，该对映体过量是10至100％ ee，特别优选90至100％ee，更特别优选95至100％ee。

在本发明中，在上文和下文列出的所有基团定义、参数和例证，通常或在优选范围，即特别范围和优选范围，均可按需要进行组合。

下文中的烷基、烷氧基、亚烷基和亚烯基均分别独立地是直链、环状、支链、无支链的烷基、烷氧基、亚烷基和亚烯基，其每一个均可被C_1-C_4-烷氧基任选地进一步取代。这同样适用于芳烷基的非芳香部分。

C_1-C_4-烷基例如是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基和叔丁基；C_1-C_8-烷基此外又是，例如，正戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、新戊基、1-乙基丙基、环己基、环戊基、正己基、1,1 –二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,1,2-三甲基丙基、1,2,2-三甲基丙基、1-乙基-1-甲基丙基，1-乙基-2-甲基丙基、1-乙基-2-甲基丙基、正庚基和正辛基；和C_1-C_{20}-烷基进一步又是，例如，金刚烷基、同分异构的盖 基、正壬基、正癸基和正十二烷基。

C_1-C_4-烷氧基例如是甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基；C_1-C_8-烷氧基另外又是，例如，正戊氧基、1-甲基丁氧基、

2-甲基丁氧基、3-甲基丁氧基、新戊氧基、1-乙基丙氧基、环己氧基、环戊氧基、正己氧基和正辛氧基；和C_1-C_{12}-烷氧基进一步又是，例如，金刚烷氧基、同分异构的莰氧基、正癸氧基和正十二烷氧基。

C_1-C_4-亚烷基例如是亚甲基、1,1-亚乙基、1,2-亚乙基、1,1-亚丙基、1,3-亚丙基、1,4-亚丁基；和C_1-C_8-亚烷基另外又是，例如，1,2-亚环己基和1,2-亚环戊基。

C_2-C_8-亚烯基例如是1,1-亚乙烯基、2-乙氧基-1,1-亚乙烯基和2-甲氧基-1,1-亚乙烯基。

卤烷基、卤烷氧基和卤亚烷基各自分别独立地是直链、环状、支链或无支链烷基、烷氧基和亚烷基，其每一个基团都被卤素原子单、多或完全取代。

例如，C_1-C_{20}-卤烷基是三氟甲基、氯甲基、2-氯乙基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基、九氟丁基、七氟异丙基、全氟辛基、全氟癸基和全氟十六烷基。

芳基在每种情况下都独立地是有5至14个骨架碳原子的杂芳基，其每个环有0个、1个、2个或3个骨架碳原子但整个分子中至少有一个骨架碳原子可被选自氮、硫或氧的杂原子取代；或优选是具有6至14个骨架碳原子的碳环芳基。

具有6至14个骨架碳原子的碳环芳基例如是苯基、联苯基、萘基、菲基、蒽基或芴基；具有5至14个骨架碳原子的杂芳基，其每个环有0个、1个、2个或3个骨架碳原子但整个分子中至少有一个骨架碳原子可被选自氮、硫或氧的杂原子取代，例如，吡啶基、噁唑基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基或喹啉基。

碳环芳基或杂环芳基每个环也可以被多至5个相同或不同的取代基取代，取代基例如选自硝基、氰基、氯、氟、C_1-C_{12}-烷基、C_1-C_{12}-卤烷基、C_1-C_{12}-卤烷氧基、C_1-C_{12}-卤烷硫基、C_1-C_{12}-烷氧基、二(C_1-C_8-烷基)氨基或三(C_1-C_6-烷基)甲硅烷氧基。

亚芳基是在芳香骨架上具有另外一个键接位的芳香基团，并因此是二价的。

芳烷基在每种情况下都独立地是如上所定义的直链、环状、支链或无支链烷基，该烷基可被如上所定义的芳基单、多或完全取代。

亚芳烷基是在芳香骨架上具有另外一个键接位的芳烷基，并因此是二价的。

在下文中定义了根据本发明的物质的优选范围。

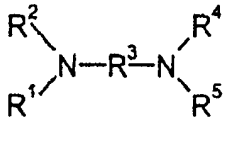
优选的载体材料具有在15～250埃范围内的孔径，更优选地在20～100埃范围内。用于本发明的对术语“微孔、中孔和大孔”的定义，以及沸石的命名应

按照IUPAC（McCusker 等人. Pure Appl. Chem, vol. 73, No. 2, pp. 381-394, 2001）来理解。适宜的载体材料的例子包括硅胶，或Davison、MOR、X、Y、MCM、ZSM、FAU、MFI、L、BEA、FER、A和SBA型沸石，或那些AlPO、MAlPO和SAPO型的沸石，并且所述的沸石可任选地被同形地取代。特别优选的载体材料尤其是那些MCM或Davison型的，例如MCM-41 (约30埃)、Davison 923 (约22埃)、Davison 634 (约60埃)。

在式（I）中，



优选是式（II）的对映体富集的手性氮化合物



(II)

其中

R^1、R^2、R^4和R^5各自独立地是氢、C_1-C_8-烷基、C_5-C_{15}-芳烷基或C_4-C_{14}-芳基或NR^1R^2和/或NR^4R^5作为整体是一个有4至20个碳原子的环氨基，

R^3是一个共有2至30个碳原子的二价基团，或

R^3与R^1、R^2、R^4和R^5基团中的至少一个合起来是共有4至20个碳原子的环氨基的一部分。

优选的式（II）化合物是那些化合物，其中

R^1、R^2、R^4和R^5各自独立地是氢、C_1-C_8-烷基、C_5-C_{15}-芳烷基或C_4-C_{14}-芳基或NR^1R^2和/或NR^4R^5作为整体是一个5或6员的、任选地被C_1-C_4-烷基在碳骨架上单、二、三或四取代的单环氨基，和

R^3是二价基团选自C_2-C_8-亚烷基，该C_2-C_8-亚烷基可任选地进一步被C_4-C_{14}-芳基单或双取代，C_5-C_{15}-芳基亚烷基、C_4-C_{14}-亚芳基或双（C_4-C_{14}-亚芳基），或

R^3与R^1、R^2、R^4和R^5基团中的一个合起来是5或6员的、任选地被C_1-C_4-烷基在碳骨架上单、二、三或四取代的单环氨基的一部分。

特别优选的式（II）化合物是那些化合物，其中

R^1、R^2、R^4和R^5各自独立地是氢、甲基或乙基，和

R^3是选自1,2-双(C_4-C_{14}-芳基)-1,2-亚乙基、1,2-亚环己基、1,1' -2,2'-双(C_4-C_{14}-亚芳基）的二价基团，或

R^3与R^1、R^2、R^4和R^5基团中的一个合起来是吡咯烷基或哌啶基的一部分。

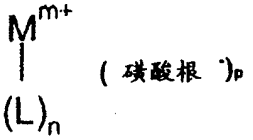
非常特别优选的式（Ⅱ）化合物是(1R,2R)-1,2-二苯基乙二胺、(1S,2S)-1,2-二苯基乙二胺、(1R,2R)-1,2-二甲基乙二胺、 (1S,2S)-1,2-二甲基乙二胺、(1R,2R)-1,2-环己二胺、(1S,2S)-1,2-环己二胺、 (S)-2-氨甲基-1-乙基吡咯烷、(R)-2-氨甲基-1-乙基吡咯烷、(S)-(2-吡咯烷基甲基)吡咯烷、 (R)- (2-吡咯烷基甲基)吡咯烷、(S)-2-氨甲基-1-甲基吡咯烷、(R)-2-氨甲基-1-甲基吡咯烷、(R)-l,l'-二氨基-2,2'-联萘、(S)-l,l'-二氨基-2,2'-联萘、(R)-1,1'-二氨基-6,6'-二甲氧基-2,2'-联苯和(S)- 1,1'-二氨基-6,6' -二甲氧基-2,2-联苯，以及更加优选的是(R)-2-氨甲基-l-乙基吡咯烷、(S)-(2-吡咯烷基甲基)吡咯烷、(R)- (2-吡咯烷基甲基)吡咯烷和(S)-2-氨甲基-l-甲基-吡咯烷。

同样在式（I）中，

(M^{m+}) 优选是正常氧化态0、+2和+3的钴，正常氧化态+1和+3的铑和铱，正常氧化态0和+2的钯和铂以及正常氧化态+2的钌，并更优选Rh^{I}、Ir^{I}和Pd^{II}。

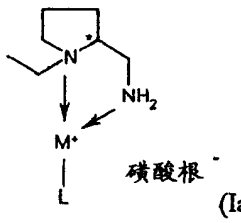
L 优选是下列配体类型：单烯烃，如乙烯、环辛烯和环己烯；二烯烃，如1 ,5-环辛二烯 (cod)、降冰片二烯 (nbd) 和丁二烯；腈，如乙腈 (ACN)、苯基腈和苄基腈；芳香族化合物，如苯、1,3,5-三甲基苯和甲基·异丙基苯；以及阴离子配体，如烯丙基、甲基烯丙基、苯基烯丙基、酰基丙酮酸C_1-C_8烷基酯、C_1-C_8烷基酰化物、氯化物、溴化物和碘化物。

(磺酸根) 优选是$R_6SO_3^-$类型的盐，其中R^6是C_1-C_{12}-烷基、C_1-C_{20}-卤代烷基、C_4-C_{14}-芳基或C_5- C_{15}-芳烷基。R^6优选是甲基、苯基、对甲苯基和C_1-C_{20}-全氟烷基，特别优选是C_1-C_4-全氟烷基，尤其是三氟甲基。

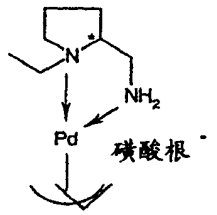


作为一个完整片断，特别优选是Rh(cod)OTf、Ir(cod)OTf、Rh(nbd)OTf、Ir(nbd)OTf、Pd(烯丙基)OTf、Rh(cod)OMes、Ir(cod)OMes、Rh(nbd)OMes、Ir(nbd)OMes、Pd(烯丙基)OMes、Rh(cod)ONf、Ir(cod)ONf、Rh(nbd)ONf、Ir(nbd)ONf和Pd(烯丙基)ONf，其中OTf是三氟甲烷磺酸盐、OMes是甲磺酸盐及ONf是九氟丁烷磺酸盐。

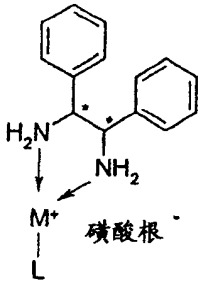
非常特别优选的式(I)化合物是式(Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 和 (If)化合物



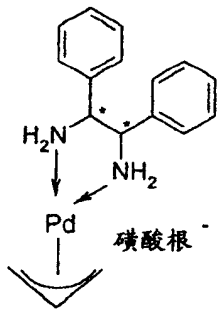
(Ia),



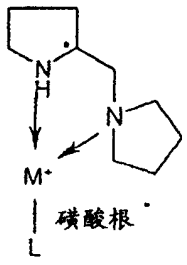
(Ib)



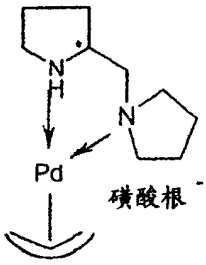
(Ic),



(Id)



(Ie),



(If)

在以上各式中，

* 标记一个或是R-或是S-构型的立体中心，条件是不包括内消旋形式（式(Ic) 和式(Id)的化合物）

M^+ 是铑或铱

L 是cod或nbd

（磺酸根）是三氟甲烷磺酸根、甲磺酸根或九氟丁烷磺酸根。

本发明也包括式(I)化合物，但下列化合物除外：

[Rh(cod)((S)-2-氨基甲基-1-乙基吡咯烷)]OTf 和

[Rh(cod)((1R,2R)- 1,2-二苯基乙二胺)]OTf。

式(I)化合物，特别是式(Ia)至(If)的化合物，可用原本已知的方法制备，例如，通过对映体富集手性氮的式(II)化合物与过渡金属化合物反应，优选有有机溶剂存在。

用于该反应的有效有机溶剂典型地是脂肪族或芳香族、任选卤代的烃，例如石油醚、苯、甲苯、同分异构的二甲苯、氯苯、同分异构的二氯苯、己烷、环己烷、二氯甲烷或氯仿，并优选醚，如二乙基醚、二异丙基醚、二氧杂环己烷、四氢呋喃、甲基叔丁基醚或乙二醇二甲基醚或乙二醇二乙基醚。特别优选的有机溶剂是甲苯、二乙基醚、四氢呋喃和甲基叔丁基醚。

优选的用于与对映体富集手性氮的式(II)化合物反应的过渡金属化合物是式(IIIa)化合物

$$M^1(An^1)_{p1} \qquad \text{(IIIa)}$$

其中

M^1 是钌、铑、铱、镍、钯或铂

An^1 是卤化物

p1 对钌、铑和铱而言是3，对镍、钯和铂而言是2；

或式(IIIb)的过渡金属化合物

$$M^2(An^2)_{p2}\,L^1_2 \qquad \text{(IIIb)}$$

其中

M^2 是钌、铑、铱、镍、钯或铂

An^2 是卤化物或一个磺酸盐

p2 对铑和铱而言是1，对镍、钯、铂和钌而言是2，和

L^1 在所有情况下均是C_2-C_{12}烯烃，如乙烯或环辛烯，或腈，如乙腈、苯基腈或苄基腈，或

L^1_2合起来是C_4-C_{12}-二烯，如降冰片二烯或1,5-环辛二烯；

或式(IIIc)的过渡金属化合物

$$[M^3L^2An^3_2]_2 \qquad \text{(IIIc)}$$

其中

M^3是钌

L^2 是cod、nbd、烯丙基、甲基烯丙基或芳基，如甲基·异丙基苯、1,3,5-三甲基苯、苯，和

An^3 是卤化物或磺酸盐；

或式(IIId)的过渡金属化合物

$$M^4_{p3}[M^5(An^3)_4] \qquad \text{(IIId)}$$

其中

M^5 是钯、镍、铱或铑

An^3 是氯化物或溴化物

M^4 是锂、钠、钾、铵或有机铵

P3 对铑和铱而言是3，对镍、钯和铂而言是2；

或式(IIIe)的过渡金属化合物

$$[M^6(L^3)_2]An^4 \qquad \text{(IIIe)}$$

其中

M^6是铱或铑

L^3是C_4-C_{12}-二烯，如降冰片二烯或1,5-环辛二烯

An^4 是磺酸盐。

更合适的过渡金属化合物的例子包括$Ni(cod)_2$、Pd_2(二亚苄基丙酮)$_3$、（环戊二烯基）$_2$Ru、Rh(乙酰丙酮)$(CO)_2$、Ir(吡啶)$_2$(cod) 或多核桥络合物，如 [Pd(烯丙基)Cl]$_2$、[Pd(烯丙基)Br]$_2$、[Rh(cod)Cl]$_2$、[Rh(cod)Br]$_2$、[Rh(乙烯)$_2$Cl]$_2$、[Rh(环

辛烯)$_2$Cl]$_2$、[Ir(cod)Cl]$_2$ 和[Ir(cod)Br]$_2$、[Ir(乙烯)$_2$Cl]$_2$ 和 [Ir(环辛烯)$_2$Cl]$_2$。

特别优选的过渡金属化合物是：[Pd(烯丙基)Cl]$_2$、[Pd(烯丙基)Br]$_2$、[Rh(cod)Cl]$_2$、[Rh(cod)$_2$Br [脱漏]、[Rh(cod) $_2$]OTf、[Rh(cod)$_2$]OMes、[Rh(cod)$_2$]ONf、RuCl$_2$(cod)、[(甲基·异丙基苯)RuCl$_2$]$_2$、[(苯)RuCl$_2$]$_2$、[(1, 3, 5-三甲基苯)RuCl$_2$]$_2$、[(甲基·异丙基苯)RuBr$_2$]$_2$、[(甲基·异丙基苯)RuI$_2$]$_2$、[Ir(cod)$_2$Cl]$_2$、[Ir(cod)$_2$]OTf、[Ir(cod)$_2$]OMes、[Ir(cod)$_2$]Onf、[Rh(nbd)$_2$Br]、[Rh(nbd)$_2$]OTf、[Rh(nbd)$_2$]OMes、[Rh(nbd)$_2$]Onf、RuCl$_2$(nbd)、[Ir(nbd) $_2$]OTf、[Ir(nbd)$_2$]OMes、[Ir(nbd)$_2$]ONf、Ir(吡啶)$_2$ (nbd)OTf、[Ru(DMSO)$_4$Cl$_2$]、[Ru(ACN)$_4$Cl$_2$], [Ru(PhCN)$_4$Cl$_2$]和[Ru(cod)Cl$_2$]$_n$。

应当指出的是，当使用含卤化物的过渡金属化合物时，另外使用与存在的卤化物大致等摩尔数的，例如，如上所定义的铑、银或钾的磺酸盐是必要的。

为制备本发明物质，将载体材料与式（I）化合物反应。

式（I）化合物与载体材料的重量比可以是，例如并且优选，0.02:1至100:1，特别优选为0.1:1 至5:1，非常特别优选为0.1:1至1:1。

反应温度可以是，例如并且优选，-20至100^{0}C，特别优选为0至80^{0}C，非常特别优选为10至30^{0}C。

本发明物质可用本身已知的方法处理，通过过滤和/或离心和/或沉淀并可任选地随后用有机溶剂冲洗。例如冲洗可分批地或连续地进行。为便于贮存，本发明化合物优选是干燥的。

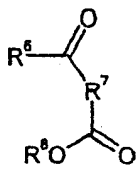
本发明物质可作为催化剂直接用于不对称反应。

因此本发明也包括含有本发明物质的催化剂。

本发明也包括催化制备对映体富集化合物的方法，其特征在于所用的催化剂是包含本发明物质的催化剂。

优选的制备对映体富集化合物的方法是不对称氢化，例如前手性C=C键如前手性烯胺、烯烃、烯醇醚；C=O键如前手性酮以及C=N键如前手性亚胺的氢化。特别优选的不对称氢化是前手性酮的氢化，特别是α-和β-酮羧酸酯的氢化。

优选的α-和β-酮羧酸酯是式（IV）化合物



(IV)

其中

R^6和R^8各自独立地是C_1-C_{12}-烷基、C_1-C_{12}-卤代烷基、C_5-C_{15}-芳烷基或C_4-C_{14}-芳基和

R^7 不存在，或是1,1-(C_1-C_4-亚烷基)。

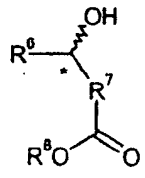
优选，

R^6和R^8各自独立地是任选氯代的C_1-C_4-烷基或苯基，和

R^7 是亚甲基或不存在。

特别优选的式（IV）化合物是苯基乙醛酸甲基酯、苯甲酰甲酸甲基酯和氯代乙酰丙酮酸乙基酯。

根据本发明的α-和β-酮羧酸酯的氢化提供对映体富集的式（V）化合物



(V)

其中

* 标记一个S-或R-构型的立体中心

R^5、R^6和R^7各自具有在式（IV）下所说明的定义和优选范围。

在本发明不对称氢化的优选实施方案中，反应温度是0至200℃，优选10至150℃；氢分压是，例如，0.1至200巴，优选0.9至100巴，并特别优选4至30巴。

用于本发明不对称氢化的有效溶剂特别是脂肪族或芳香族、任选卤代的烃，例如石油醚、苯、甲苯、同分异构的二甲苯、氯苯、同分异构的二氯苯、己烷、环己烷、二氯甲烷或氯仿，醚，如二乙基醚、二异丙基醚、二氧杂环己烷、四氢呋喃、甲基叔丁基醚或乙二醇二甲基醚或乙二醇二乙基醚，并优选醇，如甲醇、乙醇和异丙醇。

本发明催化剂与底物的重量比例如可以是1:1至1:10000，优选比例为1:5至1:1000。

本发明的优点是，可用有效方法高收率地制备多相催化剂并且在不对称合成中这些催化剂提供高转化率和对映选择性。特别令人惊奇的是，在均相使用的情况下，式（I）化合物即便有对映体选择性也仅具有非常低的对映选择性，如对比实施例所示的情况。

具体实施方式

实施例

实施例1

[Rh(cod)((S)-2-氨甲基-1-乙基吡咯烷)]CF_3SO_3的制备

将[Rh (cod) Cl]$_2$ (100 mg, 0.20 mmol)溶入THE(10 ml)，加入$AgCF_3SQ_3$ (104 mg, 0.40 mmol)，并将溶液搅拌1小时。随后将溶液过滤，将滤液与(S)-2-氨甲基-1-乙基吡咯烷(52 mg, 0.40 mmol)混合，并将所得溶液搅拌1小时。随后，减压浓缩该溶液并与己烷(25 ml)混合，沉淀出产品。过滤混合物，并用己烷(2× 20 ml)和二乙基醚(2×20 ml)洗涤产品并减压干燥。得到一种黄色粉末(172mg, 88%)。

分析:计算$C_{15}H_{28}N_2RhBF_4$: C, 39.34; H, 5.74; N, 5.74。测定:C, 39.84; H, 5.54; N, 5.69。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) 1.76-4.3 (28H, 胺和烯烃)。

^{13}C NMR ($CDC1_3$) = 12.2 (1), 21.7 (4), 24.4 (5), 45.5 (7), 51.0 (2), 56.5 (3), 67.1 (6), 30.4, 30.7 (CH_2) 79.7, 83.6 (CH)。

+ve ESI= 339 (M^+)。

实施例2

多相化的[Rh(cod)((S)-2-氨甲基-1-乙基吡咯烷)]CF_3SO_3的制备

将来自实施例1的络合物加入到经过干燥、煅烧的MCM-41 (500 mg)和CH_2Cl_2 (20 ml)中。将混合物搅拌3小时。在此时间内， MCM-4l载体的颜色变为黄色。随后，过滤该混合物，用大量的CH_2Cl_2洗涤滤渣至见不到再有络合物被洗出为止，并减压干燥产品。

分析: C, 3.77; H, 0.83; N, 0.42。

实施例3

[Rh(cod)((1R,2R)-l,2-二苯基乙二胺)]CF_3SO_3的制备

将[Rh (cod) Cl]$_2$ (100 mg, 0.20 mmol)溶解于THE(10 ml)中，加入$AgCF_3SQ_3$ (104 mg, 0.40 mmol)，并将溶液搅拌1小时。随后将溶液过滤，将滤液与(1R, 2R)-l,2-二苯基乙二胺(80 mg, 0.4 mmol) 混合，将所得溶液搅拌1小时。随后，减压浓缩该溶液并与已烷(25 ml)混合，沉淀出产品。过滤混合物，并用已烷(2×20 ml) 和二乙基醚(2×20 ml)洗涤产品并减压干燥。得到一种黄色粉末(200mg, 88%)。

分析: 计算$C_{23}H_{28}N_2RhF_3SO_3$, C, 48.25; H, 4.90; N, 4.90。测定: C, 47.95; H, 4.86; N,4.60。

^{1}H NMR (CD_3OD) 1.95 (br m, CH_2 4H), 2.45 (br m, CH_2 4H), 4.01 (s, N*CH*, 2H), 4.23 (m, *CH*, 2H), 4.35 (m, C*H*, 2H), 7.1-7,3 (m, Ph, 10H)。

^{13}C NMR(CD_3OD) 31.5 *(CH_2)*, 66.3 (NCH) 81.4 (*C*H), 128.5, 129.2, 129.68, 140.5 (Ph)。

+ve ESI = 423 (M^+)。

实施例4

多相化的[Rh(cod)((1R,2R)-1,2-二苯基乙二胺)]CF_3SO_3的制备

将来自实施例3的络合物加入到经过干燥、煅烧的MCM-41 (500 mg)和CH_2Cl_2 (20 ml)中。将混合物搅拌3小时。在此时间内， MCM-4l载体的颜色变为黄色。随后，过滤该混合物，用大量的CH_2Cl_2洗涤滤渣至见不到再有络合物被洗出为止，并将产品减压干燥。

分析: C, 3.76; H, 0.72; N, 0.39。

实施例5和6

以与实施例3相似的方法获得下列化合物:

5) [Rh(cod)((S)- (2-吡咯烷甲基)吡咯烷)]CF_3SO_3

6) [Pd(烯丙基)((S)-(2-吡咯烷甲基)吡咯烷)]CF_3SO_3

实施例7至16

以与实施例4相似的方法获得下列化合物:

7) [Rh(cod)((1R,2R)-1,2-二苯基乙二胺)]CF_3SO_3在Davison 923上/内

8) [Rh(cod)((1R,2R)-1,2-二苯基乙二胺)]CF_3SO_3 在Davison 634上/内

9) [Rh(cod)((1R,2R)-1,2-二苯基乙二胺)]CF_3SO_3 在Davison 654上/内

10) [Rh(cod)((S)-(2-吡咯烷甲基)吡咯烷)]CF_3SO_3 在Davison 923上/内

11) [Rh(cod)((S)-(2-吡咯烷甲基)吡咯烷)]CF_3S0_3 在Davison 634上/内

12) [Rh(cod)((S)-(2-吡咯烷甲基)吡咯烷)]CF_3SO_3 在Davison 654上/内

以与实施例2相似的方法获得下列化合物:

13) [Rh(cod)((S)-2-氨甲基-1-乙基吡咯烷)]CF_3SO_3在Davison 923上/内

14) [Rh(cod)((S)-2-氨甲基-1-乙基吡咯烷)]CF_3SO_3 在Davison 634上/内

15) [Rh(cod)((S)-2-氨甲基-1-乙基吡咯烷)]CF_3SO_3在Davison 653上/内

16) [Pd(烯丙基)((S)-（2-吡咯烷基甲基）吡咯烷]CF_3SO_3 在MCM 41上/内

实施例17至44：不对称氢化

一般步骤:

不对称氢化是在由无锈不锈钢制成的、具有150 ml容量的高压釜中进行的。在惰性气体下将每种情况下10 mg均相催化剂或50 mg固定化催化剂转入高压反应釜。

加入底物(0.5 g)、甲醇(30 g)和内标(环十二烷)并封闭高压釜。随后通过用氮气冲洗3次使高压釜及其入口和出口惰化，并检验密封，最后将其置于5巴氢压力之下。 随后，将氢压力增至20巴，使高压釜达到反应温度(313 K)并用机械搅拌器以400 rpm搅拌其内容物。

为了能研究反应进程，使用一种自动提取阀对内容物进行取样。在反应结束时，将高压釜在冰浴中冷却2小时并将其减压，并通过气相色谱(GC, Varian, Model 3400 CX)用手性柱(Chiraldex, 20 m x 0.25 mm)鉴定产品。

加氢实验的结果汇编在下列表中:

底物：苯甲酰甲酸甲基酯

实施例	来自实施例的催化剂	反应类型	时间(h)	转化率(%)	TOF (h^{-1})	ee (%)
17	5	均相	0.5	46.2	145	53
18	10	多相	0.5	92.8	643	85
19	10	多相	2.0	95.8	166	94
20	11	多相	0.5	63.0	436	72
21	11	多相	2.0	91.5	159	78
22	12	多相	0.5	60.7	420	65
23	12	多相	2.0	86.9	151	59
24	1	均相	2.0	62	46	0
25	13	多相	0.5	82.6	542	82
26	13	多相	2.0	93.3	153	77
27	14	多相	0.5	67.1	440	65
28	14	多相	2.0	93.9	154	61
29	15	多相	0.5	44.6	292	0
30	15	多相	2.0	86.1	141	0
31	3	均相	2.0	69.9	60	0
32	7	多相	0.5	77.7	596	50
33	7	多相	2.0	98.1	188	79
34	8	多相	0.5	59.7	458	68
35	8	多相	1.0	75.5	290	73
36	9	多相	0.5	38.8	298	0
37	9	多相	2.0	83.1	159	4
38	6	均相	0.5	96.0	264	55
39	16	多相	0.5	89.8	542	62
40	16	多相	2.0	98.9	149	67
41	16 (重复利用的)	多相	2.0	100	151	66

底物：苯基乙醛酸甲基酯

实施例	来自实施例的催化剂	温度 [℃]	反应时间 [h]	转化率 [%]	ee [%]
42	3	40	2	82.0	0
43	2	40	2	98.9	93.3
44	4	40	2	98.3	89.1