



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 114573473 B

(45) 授权公告日 2023. 11. 28

(21) 申请号 202210206296.7

C07D 333/24 (2006.01)

(22) 申请日 2022.03.03

C07C 269/06 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

C07C 269/08 (2006.01)

申请公布号 CN 114573473 A

C07C 271/22 (2006.01)

(43) 申请公布日 2022.06.03

B01J 31/24 (2006.01)

B01J 31/22 (2006.01)

(73) 专利权人 浙江工业大学

(56) 对比文件

地址 310006 浙江省杭州市拱墅区朝晖六区潮王路18号

CN 1768944 A, 2006.05.10

CN 101775035 A, 2010.07.14

(72) 发明人 钟为慧 陈奕锐 成宇琪 凌飞

CN 112824422 A, 2021.05.21

CN 112824423 A, 2021.05.21

(74) 专利代理机构 杭州浙科专利事务所(普通合伙) 33213

CN 1579627 A, 2005.02.16

专利代理师 周红芳

曾庆恒. 手性磷配体的设计、合成及其在不对称催化氢化反应中的应用研究. 中国博士学位论文全文数据库工程科技I辑. 2007, 第2007卷(第2期), B014-85, 第82-86页, 第8、61页.

审查员 王青华

(51) Int. Cl.

C07C 231/12 (2006.01)

C07C 231/24 (2006.01)

C07C 233/47 (2006.01)

C07D 307/54 (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

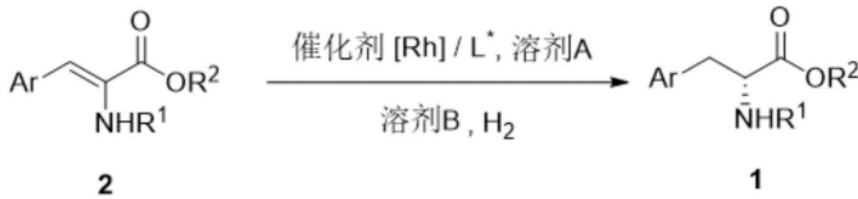
本发明公开了一种(R)- $\alpha$ -芳基丙氨酸酯衍生物的制备方法,向高压釜中加入 $\alpha$ -脱氢芳基丙氨酸酯衍生物、催化剂[Rh]/L\*和溶剂B,于10 $^{\circ}$ C~80 $^{\circ}$ C以及0.1~6.0MPa的氢气压力下进行不对称加氢反应,反应1~24小时后,减压蒸馏回收溶剂B,再加入适量水,用乙酸乙酯萃取,收集有机相后经干燥,减压蒸馏回收溶剂,得到(R)- $\alpha$ -芳基丙氨酸酯衍生物。本发明方法具有较低的催化剂用量(TON高达100,000)、优异的对映选择性(ee值一般在99%以上),底物适用性广等优点,且原料易得、操作简单,反应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

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\*;

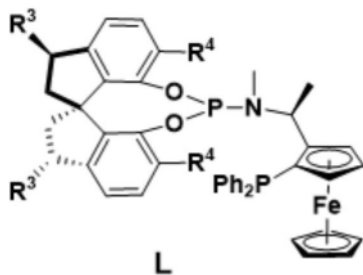
2) 向高压釜中加入如式(2)所示的 $\alpha$ -脱氢芳基丙氨酸酯衍生物、上述制得的催化剂[Rh]/L\*和溶剂B,于10°C~80°C以及0.1~6.0MPa的氢气压力下进行不对称加氢反应,反应1~24小时后,减压蒸馏回收溶剂B,再加入适量水,用乙酸乙酯萃取,收集有机相后经干燥,减压蒸馏回收溶剂,得到如式(1)所示的(R)- $\alpha$ -芳基丙氨酸酯衍生物;

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;

手性配体L\*的化学结构式如通式(L)所示:



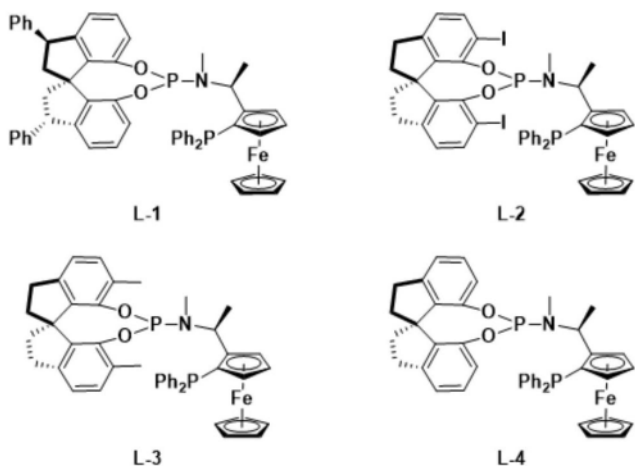
通式(L)中:取代基R<sup>3</sup>为氢、苯基;取代基R<sup>4</sup>为氢、甲基、碘原子;

所述的金属Rh络合物为[Rh(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Cl]<sub>2</sub>、[Rh(NBD)Cl]<sub>2</sub>、[Rh(NBD)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub>、[Rh(COD)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub>、[Rh(COD)<sub>2</sub>]OTf中的任意一种;

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;

步骤2)中,催化剂[Rh]/L\*与 $\alpha$ -脱氢芳基丙氨酸酯衍生物的摩尔比为1:1000~1:100000。

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,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:



3. 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[Rh]/L\*的温度为10℃~40℃,反应时间为0.5~3小时。

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。

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0.05mol/L~5.0mol/L。

## 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\*;

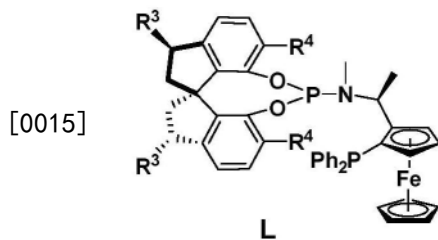
[0010] 2) 向高压釜中加入如式(2)所示的 $\alpha$ -脱氢芳基丙氨酸酯衍生物、上述制得的催化剂[Rh]/L\*和溶剂B,于10°C~80°C以及0.1~6.0MPa的氢气压力下进行不对称加氢反应,反应1~24小时后,减压蒸馏回收溶剂B,再加入适量水,用乙酸乙酯萃取,收集有机相后经干燥,减压蒸馏回收溶剂,得到如式(1)所示的(R)- $\alpha$ -芳基丙氨酸酯衍生物;

[0011] 具体反应路线如下:



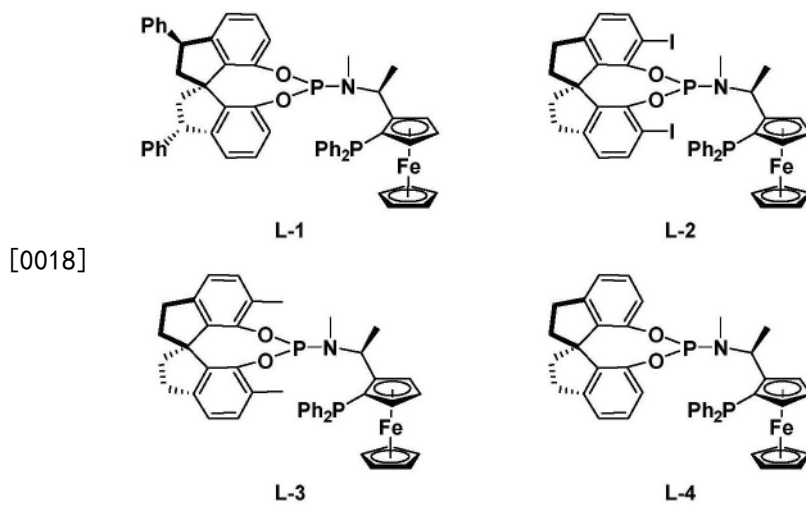
[0013] 式(1)和式(2)中,芳基Ar选自苯基、杂环基、萘基或取代苯基,取代苯基中的取代基为C1~6烷基、C1~6烷氧基或卤素、硝基; $R^1$ 选自乙酰基、苄氧羰基、叔丁氧羰基; $R^2$ 选自C1~6烷基;

[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-螺二氢茚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

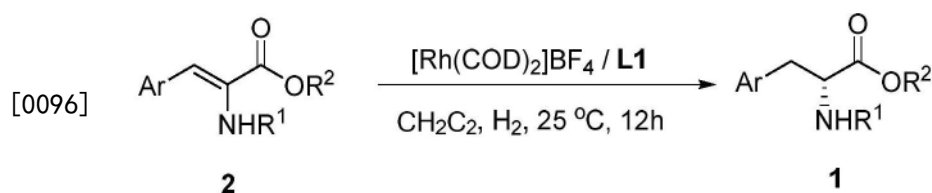
水,用乙酸乙酯萃取,收集有机相后经干燥,减压蒸馏回收溶剂,得到(R)- $\alpha$ -N-乙酰基苯丙氨酸甲酯(1.06g,4.79mmol),收率:96%,纯度97%,ee值为97.2%。

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

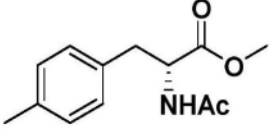
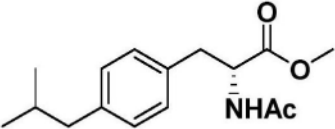
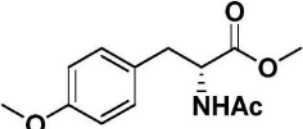
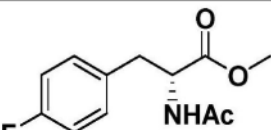
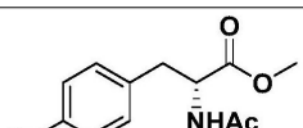
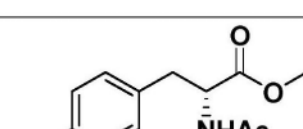
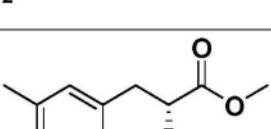
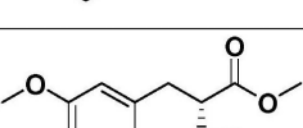
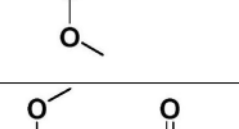
[0093] 1) 将手性配体L-1(4.73mg,5.5 $\mu$ mol)与金属络合物[Rh(COD)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub>(2.03mg,5.0 $\mu$ mol)加入到反应瓶中,在氩气氛围下加入二氯甲烷(5mL),25 $^{\circ}$ C反应0.5h,制得催化剂;

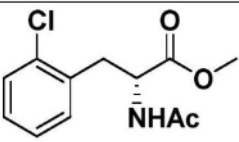
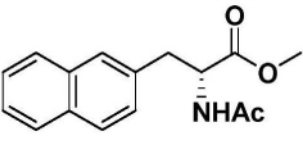
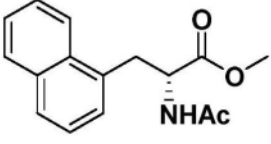
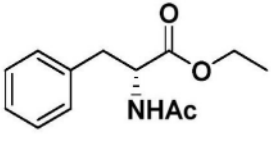
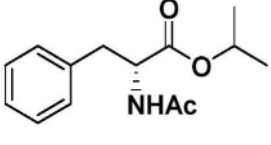
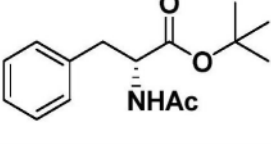
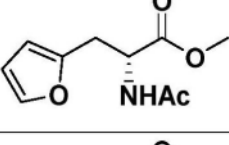
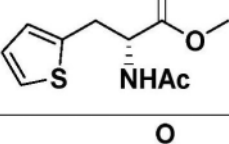
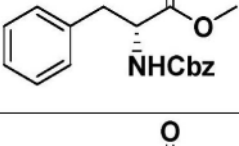
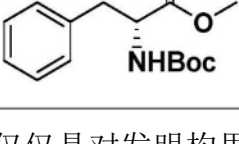
[0094] 2) 向反应瓶中加入(Z)- $\alpha$ -脱氢芳基丙氨酸酯衍生物(5.0mmol)、步骤1)所制得的催化剂和二氯甲烷(15mL),分别用氩气和氢气置换三次,保持0.1MPa氢气氛围,在25 $^{\circ}$ C下反应12h,反应结束后,减压蒸馏回收溶剂,再加入适量水,用乙酸乙酯萃取,收集有机相后经干燥,减压蒸馏回收溶剂,得到(R)- $\alpha$ -芳基丙氨酸酯衍生物,产物的收率,纯度,ee值见表1。

[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。