

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01812391.0

[51] Int. Cl.

C07F 15/00 (2006.01)
C07F 9/6571 (2006.01)
B01J 31/18 (2006.01)
C07B 53/00 (2006.01)
C07H 9/02 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006年12月13日

[11] 授权公告号 CN 1289515C

[22] 申请日 2001.7.6 [21] 申请号 01812391.0

[30] 优先权

[32] 2000.7.7 [33] NL [31] 1015655

[86] 国际申请 PCT/NL2001/000517 2001.7.6

[87] 国际公布 WO2002/004466 英 2002.1.17

[85] 进入国家阶段日期 2003.1.6

[73] 专利权人 DSM IP 财产有限公司

地址 荷兰海尔伦

[72] 发明人 M·伯格范登 A·J·明纳尔德

B·费林加 J·G·弗里斯德

审查员 于海江

[74] 专利代理机构 北京东方亿思知识产权代理有
限责任公司

代理人 肖善强

权利要求书 3 页 说明书 22 页

[54] 发明名称

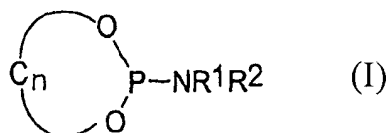
不对称(转移)氢化催化剂

[57] 摘要

一种用通式 $ML_aX_bS_c$ 代表的不对称(转移)氢化用催化剂, 其中 M 是过渡金属, 选自铑和钌, X 是反离子, S 是配体, a 介于 0.5~3, b 和 c 各自独立地介于 0~2, L 是一种手性配体, 具有通式(1), 其中 C_n 连同 2 个 O-原子和 P-原子一起形成一个取代或未取代的具有 2~4 个碳原子的环, R^1 和 R^2 各自独立地代表 H、任选取代的烷基、芳基、烷芳基或芳烷基基团, 或者可与它们所键合的 N-原子一起形成一个(杂环的)环。以及一种烯键不饱和化合物、酮、亚胺或脒衍生物在氢给体和催化剂存在下的不对称(转移)氢化方法, 其中采用一种由通式 $ML_aX_bS_c$ 代表的催化剂, 其中 M 是过渡金属, 选自铑、钌和钌, X 是反离子, S 是配体, a 介于 0.5~3, b 和 c 各自独立地介于 0~2, 其特征在于, L 是一种手性配体, 具有通式(1), 其中 C_n 连同 2 个

O-原子和 P-原子一起形成一个取代或未取代的具有 2~4 个碳原子的环; R^1 和 R^2 按上面的规定。

1. 一种用通式 $ML_aX_bS_c$ 代表的用于不对称氢化或不对称转移氢化的催化剂，其中 M 是过渡金属，选自铈和钪，X 是反离子，S 是配体，a 介于 0.5~3，b 和 c 各自独立地介于 0~2，其特征在于，L 是一种手性配体，
5 具有通式(I)，



其中， C_n 连同 2 个 O 原子和 P 原子一起形成一个取代或未取代的具有 2~4 个碳原子的环， R^1 和 R^2 各自独立地代表 H、任选取代的烷基、芳基、烷芳基或芳烷基基团，或者可与它们所键合的 N 原子一起形成一个杂环的环。

- 10 2. 权利要求 1 的催化剂，其中 C_n 代表主要为一种构型的手性取代的 C_4 链。

3. 权利要求 2 的催化剂，其中 C_n 连同两个 O 原子和 P 原子构成 4 个碳原子的 7 元环，其中碳原子两个一组地构成芳基基团或萘基基团的一部分。

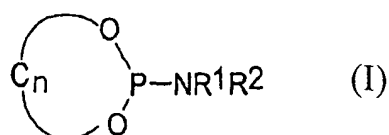
- 15 4. 权利要求 1~3 中任何一项的催化剂，其中 R^1 和 R^2 各自独立地代表烷基基团。

5. 权利要求 4 的催化剂，其中 R^1 和 R^2 都代表甲基基团。

- 20 6. 制备通式 1 的配体的方法，其中具有通式 $HO-C_n-OH$ —其中 n 按上面规定—的二醇与 $P(N(R^3)_2)_3$ —其中 R^3 是甲基或乙基—一起反应，随后与 R^1R^2NH 反应，其中 R^1 和 R^2 各自独立地代表任选取代的烷基、芳基、烷芳基或芳烷基基团或者可与它们所键合的 N 原子一起形成一个杂环的环。

- 25 7. 制备通式 1 的配体的方法，其中具有通式 $HO-C_n-OH$ —其中 n 按上面规定—的二醇与 PCl_3 起反应，随后与 R^1R^2NH 反应，其中 R^1 和 R^2 各自独立地代表任选取代的烷基、芳基、烷芳基或芳烷基基团或者可与它们所键合的 N 原子一起形成一个杂环的环。

8. 烯键不饱和化合物、酮、亚胺或肟衍生物在氢给体和催化剂存在下的不对称氢化或不对称转移氢化方法，其中采用一种由通式 $ML_aX_bS_c$ 代表的催化剂，其中 M 是过渡金属，选自铑、铱和钌，X 是反离子，S 是配体，a 介于 0.5~3，b 和 c 各自独立地介于 0~2，其特征在于，L 是一种手性配体，具有通式(I)，



其中 C_n 连同 2 个 O 原子和 P 原子一起形成一个取代或未取代的具有 2~4 个碳原子的环； R^1 和 R^2 各自独立地代表 H、任选取代的烷基、芳基、烷芳基或芳烷基基团，或者可与它们所键合的 N 原子一起形成一个杂环的环。

9. 权利要求 8 的方法，其中烯键不饱和化合物、酮或亚胺发生不对称氢化或不对称转移氢化反应。
10. 权利要求 9 的方法，其中 C_n 代表主要为一种构型的手性取代的 C4 链。
11. 权利要求 10 的方法，其中 C_n 连同 2 个 O 原子和 P 原子一起构成一个具有 4 个碳原子的环，碳原子两个一组地构成芳基基团或萘基基团的一部分。
12. 权利要求 8~11 中任何一项的方法，其中不对称氢化或不对称转移氢化是在一种非质子溶剂存在下进行的。
13. 权利要求 8~11 中任何一项的方法，其中不对称氢化或不对称转移氢化是在一种离子液体存在下进行的。
14. 权利要求 8~13 中任何一项的方法，其中氢给体选自氢气、异丙醇和甲酸与三乙胺的混合物。
15. 权利要求 8~14 中任何一项的方法，其中不对称氢化或不对称转移氢化是在 0.1~10MPa 压力下进行的。
16. 权利要求 8~15 中任何一项的方法，其中采用一种在分子中其他部位包含手性中心的烯烃、酮或亚胺。

-
17. 权利要求 8~16 中任何一项的方法，其中催化剂是就地制备的。
 18. 权利要求 8~17 中任何一项的方法，其中被作用物和/或产物与溶剂一起形成淤浆。

不对称(转移)氢化催化剂

5 本发明涉及一种包含过渡金属化合物和手性配体的不对称(转移)氢化催化剂。

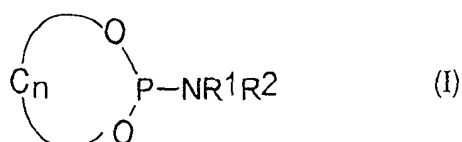
此类催化剂可从 G. Francio, F. Faraone 和 W. Leitner, 《Angewandte Chemie. (应用化学)》2000 国际版, 39, 1428~1430, 得知。该出版物描述取代烯烃的不对称氢化用二齿磷酰胺化物 (amidite) 配体的应用, 其对映体选择性最高达 98.8%。

10 该已知催化剂的缺点是, 使用的配体一般是通过许多反应步骤才制成的, 其中的许多步骤收率又常常很低。这使得这些配体极其昂贵。这些含磷配体的另一个缺点是, 它们对氧比较敏感, 因此给它们的实际操作带来问题。

15 现在, 本发明提供一种催化剂, 由过渡金属催化剂与一种手性配体组成, 其中该配体可在一个或两个步骤中由市售供应的原料简单地制成。

按照本发明, 这是由一种用通式 $ML_aX_bS_c$ 代表的催化剂实现的, 其中 M 是过渡金属, 选自铈和钨, L 是一种对映异构富集的手性单齿配体, 具有通式 (I),

20



25 其中 C_n 连同 2 个 O-原子和 P-原子一起形成一个取代或未取代的具有 2~4 个碳原子的环, R^1 和 R^2 各自独立地代表 H、任选取代的烷基、芳基、烷芳基或芳烷基基团, 或者可与它们所键合的 N-原子一起形成一个(杂环)环, X 是反离子, S 是配体, a 介于 0.5~3, b 和 c 各自独立地介于 0~2。优选的是, R^1 和 R^2 各自独立地代表烷基基团, 例如, 1~6 个碳原子的烷基基团, 特别是 1~3 个碳原子, 最优选 C_1 和 C_2 代表甲基基团。该烷基、芳基、芳烷基和烷芳基基团优选具有 1~20 个碳原子, 并可任选地被例如, 一个或多个羟基、烷氧基、腈或羧酸酯基

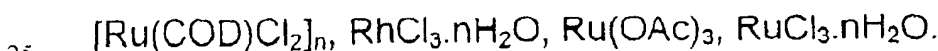
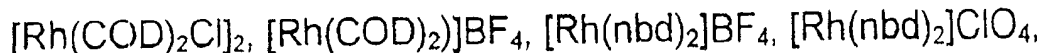
团或者卤素取代。 R^1 和/或 R^2 可以是聚合物主链的一部分。

现已惊奇地发现，高对映体选择性可在烯烃、酮和亚胺的不对称氢化或不对称转移氢化中实现，只要采用可以简单方式制备的通式(I)的单齿配体。这就更加令人惊奇了，因为一般都认为，达到高对映体选择性需要二齿配体。本发明催化剂的另一个优点是，反应速率随着压力的增加而提高，同时不降低对映体选择性。结果，只需要较少用量催化剂或者可获得较快的反应。再一个优点是，本发明配体几乎对氧不敏感。在前手性化合物的不对称(转移)氢化中采用本发明催化剂，可获得对映异构富集的化合物，其中ee大于90%，尤其是大于95%，更尤其大于98%。

用通式 $ML_aX_bS_c$ 代表的本发明催化剂可以是中性、阴离子或阳离子性的。本发明催化剂可由预制的具有通式 $ML_aX_bS_c$ 的络合物组成。此类络合物可通过手性配体与催化剂前体之间的反应来制备。然而，优选的是，该催化剂就地生成，即，将手性配体加入到一种可包含容易被氢化反应去除的配体的催化剂前体的溶液中。需加入的旋光活性配体的数量，例如可介于0.5~5，优选1~3.5当量，相对于金属。优选的是，施加相对于催化剂中要求数量旋光活性配体稍许过量的旋光活性配体。旋光活性配体与金属在催化剂中的最佳比例随旋光活性配体以及随金属而异，可通过实验方便地确定。

该催化剂可在加入被作用物之前利用氢化(预氢化)来活化。现已发现，若本发明催化剂不经预处理，则达到的对映体选择性相同或甚至更高。

合适的催化剂前体的例子是(COD=1,5-环辛二烯); nbd=降冰片二烯; L=配体I; S=如下面规定的配体):



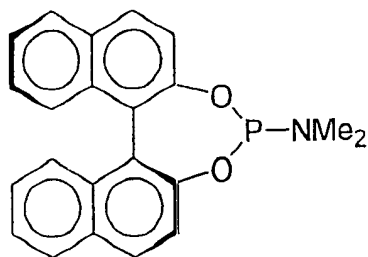
预形成络合物的例子是 $RhL_2(CH_3OH)_2BF_4$, $Rh(COD)L_2BF_4$, $RuL_2(OAc)_2$, RuL_2Br_2 ,

$Ru(\text{甲基烯丙基})_2L_2$ 、 $Ru(\eta\text{-6-苯})L_2Br_2$ 、 $Ru(\eta\text{-5-环戊二烯基})L_2Cl$ 、

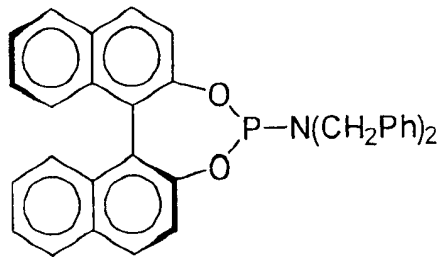
RuL_2Cl_2 、 $RuLSCl_2$ 、 $Ru(1,2\text{-二苯基-1,2-二氨基乙烷})LCl_2$ 。

在通式(I)的手性配体L中， C_n 和/或 R^1 和/或 R^2 是手性的或者是手性本体的一部分。 C_n 优选代表手性取代的 C_4 链(具有4个任选取代的碳原子的链)，其绝大多数是一种构型，例如，其对映体过量大于

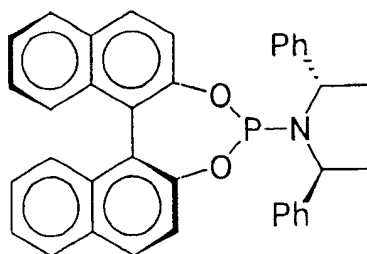
95%，特别是大于 99%，更特别大于 99.5%。优选的是，C_n 连同两个氧原子和磷原子构成一个 7-元环，其中 4 个碳原子两个一组地构成芳族基团或萘基基团的一部分。适合本发明的手性配体的例子是



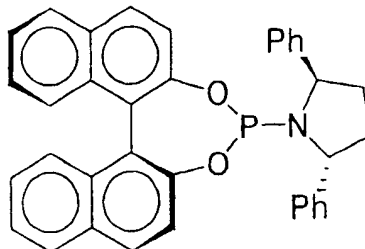
1



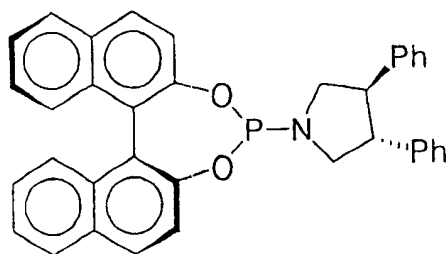
2



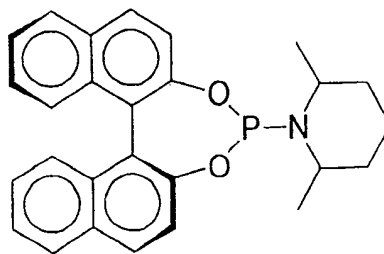
3



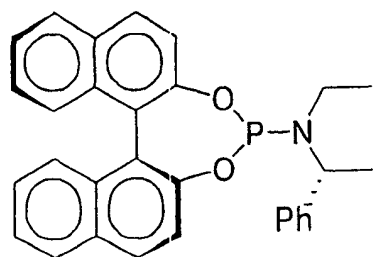
4



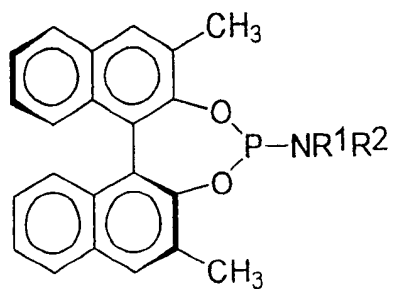
5



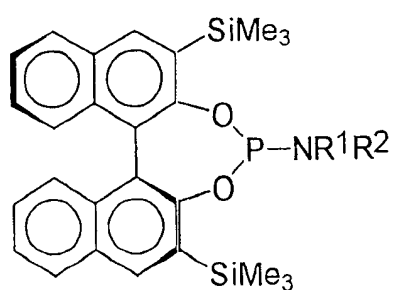
6



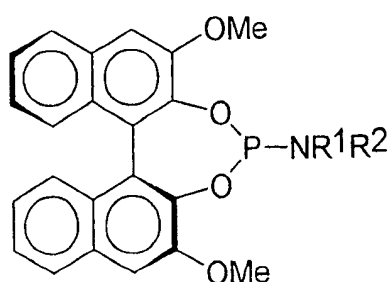
2a



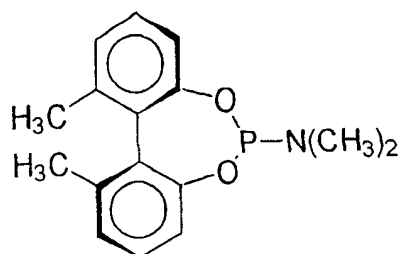
7 (R1 和 R2 见上文)



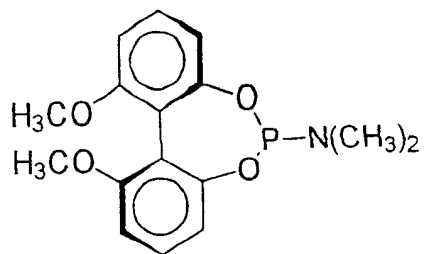
8 (R1 和 R2 见上文)



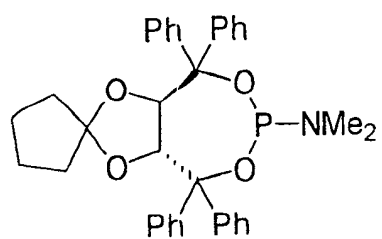
9 (R1 和 R2 见上文)



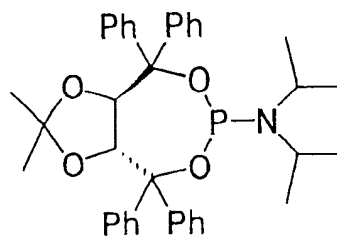
10



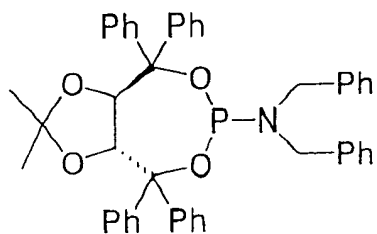
11



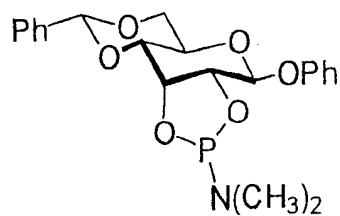
12



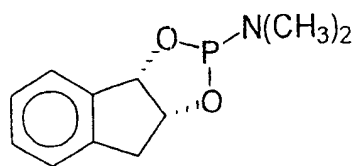
13



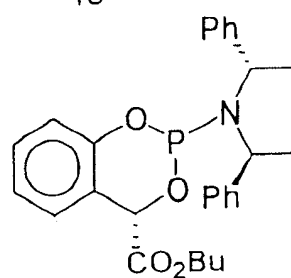
14



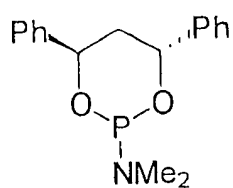
15



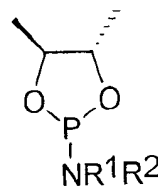
16



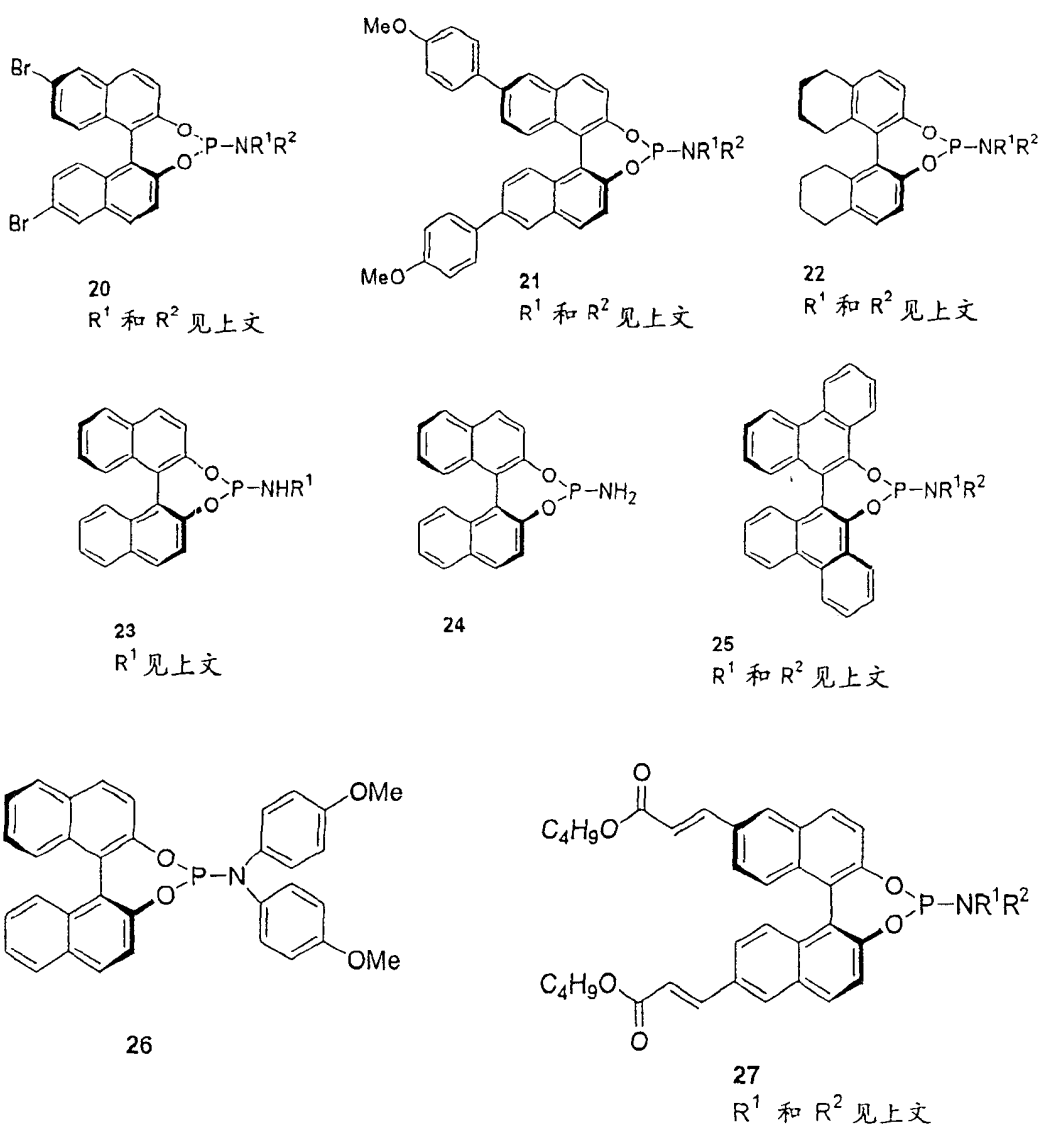
17



18



19 (R1, R2 见上文)

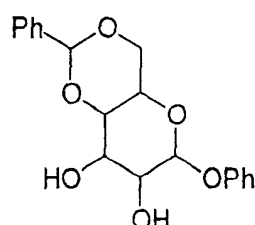


不言而喻，在表示出一种对映异构体的地方，则其他对映异构体也类似地适用。

- 5 具有通式(I)的此种配体可按照，例如，Houben-Weyl 有机化学方法，卷XII/2“有机磷化合物”，G. Thieme 出版社，斯图加特，1964，部分 2 (第四版)，pp. 99~105 中所述简单地制备。优选的制备方法基于 HO-C_n-OH 化合物与 P(NMe₂)₃ 或 P(NEt₂)₃ (Me=甲基，Et=乙基) 起反应，随后与 R¹R²NH 起反应，优选在沸点大于 80℃ 的溶剂如甲苯中
- 10 中进行。适合后一反应的催化剂例子是氯化铵、四唑或苯并咪唑鎓三氟甲磺酸化物 (triflate)。HO-C_n-OH 的例子是手性联萘酚，例如 (R)-或 (S)-1,1'-双(2-萘酚)；手性双酚，例如，(R)-或 (S)-6,6'-

二甲氧基-2,2'-双酚; 二醇, 例如, (R,R)-或(S,S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4,5-双(1,1-二苯基)甲醇(TADDOL), 或者(S,R)或(R,S)-茛满-1,2-二醇; 基于糖的1,2-二醇和1,3-二醇, 例如, 下列通式的二醇:

5



R^1R^2NH 的例子是苄基胺、二苄基胺、二异丙基胺、(R)-或(S)-1-甲基-苄基胺、哌啶、吗啉、(R,R)-或(S,S)-双-(1-甲基苄基)胺。

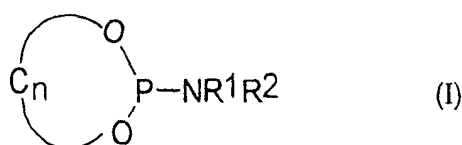
第二个优选的制备方法基于 $HO-C_n-OH$ 化合物与 PCl_3 起反应, 随后与 R^1R^2NH 起反应, 优选在碱, 例如 Et_3N 的存在下以及在溶剂, 如甲苯的存在下。 $HO-C_n-OH$ 的例子原则上与上面关于第一优选制备方法所提到的一样。 R^1R^2NH 的例子是氨、苄基胺、二苄基胺、二异丙基胺、(R)-或(S)-1-甲基-苄基胺、哌啶、吗啉、(R,R)-或(S,S)-双-(1-甲基苄基)胺。

若本发明具有通式 $ML_nX_mS_c$ 的催化剂是阳离子性的, 则反离子 X 是阴离子。适宜阴离子的例子是 Cl^- 、 Br^- 、 I^- 、 OAc^- 、 BF_4^- 、 PF_6^- 、 ClO_4^- 、对甲苯磺酸、苯磺酸根、四(五氟苯基)硼酸根。非配位阴离子是优选的。若催化剂是阴离子性的, 则 X 是阳离子。适宜阳离子的例子是碱金属, 例如, 锂、钠或钾, 碱土金属如镁或钙, 或者铵, 或烷基取代的铵。

配体 S 可以是手性或非手性的。适宜配体 S 是烯烃, 例如, 马来酞或乙烯; 二烯, 例如 1,5-环辛二烯、1,3-丁二烯和 2,5-降冰片二烯; 芳烃, 例如苯、六甲基苯、甲基-异丙基苯和枯烯、 $\eta-5$ -配位的环戊二烯基配体, 例如, 环戊二烯基和五甲基环戊二烯基; 二胺如 1,2-二氨基乙烷。手性配体 S 的例子是 (R,R)-1,2-环己烷二胺、(S,S)-1,2-二苯基-1,2-二氨基乙烷, (S,S)-1,2-二环己基-1,2-二氨基乙烷或 (S)-1,1'-双(对甲氧基苯基)-1,2-丙二胺。

本发明还涉及通式I的手性配体的制备。另外，本发明还涉及由通式 $ML_aX_bS_c$ 代表的催化剂的应用，其中 M 是过渡金属，选自铑、铱和钌，X 是反离子，S 是配体，a 介于 0.5~3，b 和 c 各自独立地介于 0~2，其中 L 是通式(I)的手性配体

5



其中 C_n 连同 2 个 O-原子和 P-原子一起形成一个取代或未取代的带 2~4 个碳原子的环， R^1 和 R^2 按上面的规定，所述应用为在例如烯烃、酮、亚胺和脲衍生物的不对称氢化或不对称转移氢化中的应用。 C_n 和/或 R^1 和/或 R^2 是手性的或者是手性本体的一部分。与手性配体一起构成催化剂的合适的催化剂前体的例子有 (COD=1, 5-环辛二烯; nbd=降冰片二烯, L=本发明配体 I, S=如上面规定的配体): $[Rh(COD)Cl]_2$, $[Rh(COD)_2]BF_4$, $[Rh(nbd)_2]BF_4$, $[Rh(nbd)_2]ClO_4$, $[Ir(COD)Cl]_2$, $[Ir(COD)_2]X$ ($X = BF_4, PF_6, ClO_4, SbF_6, CF_3SO_3, B(C_6F_5)_4$), $[Ru(COD)Cl_2]_n$.

预形成络合物实例的例子是 $RhL_2(CH_3OH)_2BF_4$ 、 $Rh(COD)L_2BF_4$ 、 $RuL_2(OAc)_2$ 、 RuL_2Br_2 、 $Ru(\text{甲基烯丙基})_2L_2$ 、 $Ru(\eta\text{-6-苯})L_2Br_2$ 、 $Ru(\eta\text{-5-环戊二烯基})L_2Cl$ 、 $RuLSCl_2$ 、 $Ru(1,2\text{-二苯基-1,2-二氨基乙烷})LCl_2$ 、 $IrL_2(CH_3OH)_2PF_6$ 、 $Ir(COD)L_2BF_4$ 。

在该催化剂的制备中，优选的是，金属与旋光活性配体的摩尔比选择在 2:1~1:10 之间，优选在 1:1~1:6 之间。优选的是，该催化剂就地制备，就是说是与实施不对称(转移)氢化反应的同一容器中制备，不经催化剂的中间离析。

适合不对称(转移)氢化反应的被作用物例如是前手性烯键不饱和化合物，就本发明目的而言，为简单计亦称烯烃，特别是亚烷基甘氨酸衍生物，例如，2-乙酰氨基-肉桂酸、2-苯甲酰氨基肉桂酸、2-乙酰氨基丙烯酸、N-乙酰-2-亚异丙基甘氨酸、N-乙酰-2-亚环己基甘氨酸、N-乙酰-3'-甲氧基-乙酰氧基-亚苄基甘氨酸，2-取代的马来酸，例如，2-苯基马来酸、2-甲基马来酸；亚烷基-琥珀酸衍生物，例如，衣康酸、2-亚苄基琥珀酸、2-亚异丁基-琥珀酸；1-取代的丙烯酸衍

生物, 例如, 1-(6'-甲氧基-萘基)-丙烯酸、1-(4'-异丁基苯基)丙烯酸, 1-取代的肉桂酸, 例如, 1-甲基-肉桂酸、1-(羟甲基)-肉桂酸和1-(氯甲基)-肉桂酸以及上述化合物的盐, 例如, 钠、锂、四烷基铵或三辛基铵盐, 以及酯, 例如二羧酸的甲酯、乙酯和叔丁酯, 还有单酯, 均可使用。

其他合适的被作用物是烯酰胺(enamides), 例如, 1-乙酰氨基苯乙烯、(Z)-2-乙酰-1-(对甲氧基亚苄基)-N-乙酰-1-(3', 4'-二甲氧基-亚苄基)-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 4-四氢-异喹啉、1-苄氧羰基-4-叔丁氧羰基-2, 3-脱氢-哌嗪-2-N-叔丁基酰胺, 烯醇醚, 例如, 1-甲氧基-苯乙烯, 烯醇酯, 例如, 5-亚甲基-丁内酯, 烯丙基醇, 例如, 3, 7-二甲基-2, 7-辛二烯-1-醇(香叶醇), 橙花醇、4-羟基-2-环戊烯酮。一项有关不对称烯炔氢化范围的最新综述, 例如, 由布朗(J. M. Brown)发表在《Comprehensive Asymmetric Catalysis》中, E. N. Jacobsen, A. Pfaltz 和 H. Yamamoto 主编, Springer, 柏林, 1999, 卷I, pp. 121 - 182。

另一些合适的被作用物例如是前手性酮, 具有通式(II):

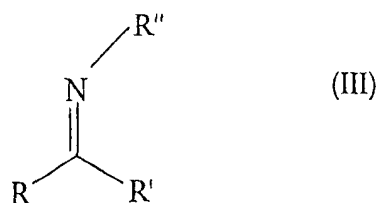


其中 R 和 R' 彼此不相等且彼此独立地代表 1~20 个碳原子的烷基基团、芳基基团、芳烷基基团、链烯基基团或炔基基团, 或者与它们键合的碳原子一起构成一个环, 也有可能 R 和 R' 包含一个或多个杂原子或官能团, 例如, 乙酰苯、1-乙酰萘、2-乙酰萘、3-奎宁环酮、2-甲氧基环己酮、1-苯基-2-丁酮、苄基-异丙基甲酮、苄基丙酮、环己基甲基酮、叔丁基甲基酮、叔丁基苯基酮、异丙基苯基酮、乙基-(2-甲基乙基)-酮, 邻-、间-或对-甲氧基乙酰苯, 邻-、间-或对-(氟, 氯)乙酰苯, 邻-、间-或对-氰基乙酰苯, 邻-、间-和/或对-三氟甲基乙酰苯, 邻-、间-或对-硝基乙酰苯、2-乙酰茚、乙酰二茂铁、2-乙酰噻吩、3-乙酰噻吩、2-乙酰吡咯、3-乙酰吡咯、2-乙酰咪唑、3-乙酰咪唑、1-二氢茚酮、2-羟基-1-二氢茚酮、1-四氢萘酮、

对甲氧基苯基-对'-氰基苯基二苯酮、环丙基-(4-甲氧基苯基)-甲酮、2-乙酰吡啶、3-乙酰吡啶、4-乙酰吡啶、乙酰吡嗪、 α -卤代酮，例如， α -氯乙酰苯； α -氧代酸，例如，丙酮酸、苯基水合乙醛酸、4-苯基-2-氧代-丁酸、3-氧代, 4, 4-二甲基丁内酯及其酯和盐； β -氧代酸，例如，乙酰乙酸、4-苯基乙酰乙酸及其酯和盐；二酮，例如，联乙酰、联苯酰、乙酰丙酮；羟基酮，例如，羟基丙酮、苯偶姻和1-苯基-1-羟基丙酮。

可用于该不对称(转移)氢化反应的其他前手性化合物是通式(III)的前手性亚胺：

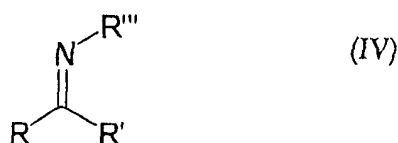
10



其中 R、R'和 R''，例如，彼此独立地代表 1~20 个碳原子的烷基基团、芳基基团、芳烷基基团、链烯基基团或炔基基团，或者与它们所键合的碳原子一起构成一个环，也有可能 R、R'和 R''包含一个或多个杂原子和官能团，且 R''还可以是能够脱除的基团，例如，氧磷基、磺酰或苄基基团。亚胺的例子是由上面所描述的酮与烷基胺或芳基胺或氨基酸衍生物，例如，氨基酸酰胺、氨基酸酯、肽或多肽所制备的那些。合适的烷基胺或芳基胺的例子是苄基胺，例如，苄基胺或邻-、间-或对位取代的苄基胺、 α -烷基苄基胺、萘基胺，例如，萘基胺、1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 或 8-取代的萘基胺、1-(1-萘基)烷基胺或 1-(2-萘基)烷基胺或二苯甲基胺。合适的亚胺的例子是 N-(2-乙基-6-甲基苯基)-1-甲氧基-丙酮亚胺(acetonimine)、5, 6-二氟-2-甲基-1, 4-苯并噁嗪、2-氟基-1-吡咯啉、2-乙氧基羰基-1-吡咯啉、2-苯基-1-吡咯啉、2-苯基-3, 4, 5, 6-四氢吡啶、3, 4-二氢-6, 7-二甲氧基-1-甲基-异喹啉、1-(对甲氧基苄基)-3, 4, 5, 6, 7, 8-六氢异喹啉、N-二苯基氧磷基 2-萘苯酮(naphtophenone)亚胺或 N-甲苯磺酰-四氢萘酮亚胺。

可用于该不对称(转移)氢化反应的其他前手性化合物是通式(IV)

的前手性脞及其衍生物:



其中 R/R'按上面的规定, R''', 例如, 代表羟基基团、醚基团、酰氧基基团、磺酰氧基基团。合适的脞衍生物的例子是乙酰苯脞、N-乙酰氧基-对甲氧基乙酰苯亚胺和 O-甲基-对氯乙酰苯脞。

本发明催化剂也适合用于从以下化合物(的对映异构体的外消旋混合物)出发制备旋光活性化合物: 在分子中其他部位包含手性中心的烯烃、酮、亚胺或脞衍生物, 其中优选两种对映异构体之一被氢化。

本发明催化剂的应用在一种或多种氢给体存在下实施, 后者就本发明目的而言应理解为能够以某种方式将氢转移给被作用物的化合物。可用的适宜氢给体优选是 H₂, 但也可以是 1~10 个碳原子的脂族或芳族醇, 尤其是 1~10 个碳原子的仲醇, 例如异丙醇或环己醇, 或者 5~10 个碳原子的不饱和烃, 例如, 1,4-二氢苯或氢醌, 还原性糖, 例如, 葡萄糖或甲酸衍生物, 例如, 甲酸铵或甲酸与三乙胺的共沸混合物。

被作用物与氢给体之间的摩尔比优选介于 1:1~1:100。氢压可在宽范围内变化, 且当要求快速反应或者尽可能低用量催化剂时, 优选选择得尽可能高。氢压例如介于 0.05~20 MPa, 优选 0.1~10 MPa, 尤其是 0.15~8 MPa。

在不对称氢化中, 过渡金属化合物中存在的金属与被作用物的摩尔比优选采用 1:10~1:1,000,000, 尤其是 1:50~1:100,000 之间的数值。

该催化剂可任选地以二聚体形式加入, 其中该二聚体形式随后就地全部或部分地转变为单体形式。

不对称(转移)氢化实施的温度一般在反应速度与对映体选择性之间进行权衡, 优选介于-20~120℃, 尤其是 0~60℃。不对称(转移)氢化优选在排除氧的条件下进行。优选的是, 被作用物与溶剂不

含任何氧、过氧化物或其他氧化性物质。

作为溶剂，可使用：醇、酯、酰胺、醚、酮、芳烃、卤代烃。优选采用乙酸乙酯、2-丙醇、丙酮、四氢呋喃(THF)、二氯甲烷、甲苯或二溴乙烷。不对称(转移)氢化也可在离子液体中进行，正如 T. Welton 在《化学评论》99, 2071~2083(1999)中所描述的那样，以便简化产物的离析。必要的话，配体在离子液体中的溶解度可通过给配体提供诸如羧酸盐之类的极性基团予以提高。如果被作用物是液体，则氢化还可以非常适合地在没有溶剂的情况下进行。如果被作用物和/或产物几乎不溶于溶剂，则不对称(转移)氢化也可以淤浆形式进行。如果产物形成一种淤浆，其离析将大大简化。

优选的是，该(转移)氢化反应在不预先氢化的条件下实施。然而，也可在加入被作用物之前通过用氢气氢化或者以诸如 NaBH_4 之类的还原剂处理使催化剂活化，以备不对称(转移)氢化。该(转移)氢化反应有时也利用在氢化之前或期间加入碱、酸、卤化物或 N-羟基酰亚胺来加速。合适的碱是氮碱，例如，三乙胺、DBU 和取代的或未取代的吡啶和无机碱，例如， KOtBu 或 Cs_2CO_3 。合适的酸例如是 HBr 、三氟乙酸。合适的卤化物例如是碱金属卤化物或四烷基铵卤化物，例如 LiI 、 LiBr 、 LiCl 、 NaI 、四丁基碘化铵。合适的 N-羟基-酰亚胺例如是 N-羟基-邻苯二甲酰亚胺。

本发明将通过下面的例子加以说明，但是不受此限。

实施例

实例 I

配体 1 的合成

在缓慢氮气流下，7 mL (38 mmol) 六甲基磷三酰胺在 40°C 加入到 10.0 g S-(-)-1,1'-双-2-萘酚 (34.9 mmol) 在 50 g 无水甲苯中的悬浮液中。1 min 后，产物开始结晶。5 h 后，过滤分离出固体，以甲苯和戊烷洗涤并干燥。收率：11.0 g (30.6 mmol, 88%)，纯产物，根据 TLC (薄层色谱法) (硅胶， EtOAc : 己烷=1:1, ^{31}P -NMR 和 ^1H -NMR)。

实例 II

配体 2 的合成

0.36 g 配体 1 (1.0 mmol)、0.07 g 四唑 (0.9 mmol) 和 0.394 mL 二苄基胺 (2.0 mmol) 在 4 mL 无水甲苯中的悬浮体, 在缓慢氮气流下沸腾-回流 5 h。然后, 溶液冷却, 并在硅胶薄层上过滤。以 10%叔丁基甲基醚在己烷中的溶液洗涤该硅胶后, 滤液彻底蒸发。收率: 0.44 g (0.87 mmol, 87%), 纯, 根据 $^{31}\text{P-NMR}$ 和 $^1\text{H-NMR}$ 和 TLC。

实例 III

配体 3 的合成

向 PCl_3 (3.0 mmol)、三乙胺 (6.0 mmol) 和甲苯 (5 mL) 的冷却溶液 (-60°C) 中, 在 5 min 内加入 (S)-2,2-联萘酚 (3.0 mmol) 和甲苯 (25 mL) 的暖溶液 (60°C)。搅拌 2 h 后, 反应混合物暖至室温, 并在氮气氛下过滤。滤液以三乙胺 (2.9 mmol) 和 2.9 mmol (R,R)-双(1-甲基苄基)-胺在 -40°C 处理。常温下 16 h 后, 混合物过滤, 浓缩并以色谱术提纯。收率: 41%, 纯, 根据 $^{31}\text{P-NMR}$ 和 $^1\text{H-NMR}$ 和 TLC。

实例 IV: 烯烃的氢化

方法 A. 在 0.1 MPa 并进行预氢化的条件下氢化

$\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$ (0.010 mmol) 和手性配体 (0.022 mmol) 称重到 10 mL Schlenk 容器中, 加入磁性搅拌子, 然后容器用橡胶隔膜封闭。3 个真空/氮气周期, 然后是 2 个真空/氮气周期。加入 1.5 mL 溶剂并在 0.1 MPa 氮气氛下搅拌 1 h。随后, 加入被作用物 (0.2 mmol) 在 3.5 mL 溶剂中的溶液, 反应混合物在氮气氛下搅拌。样品以 4:1 乙酸乙酯:己烷在硅胶上过滤, 并蒸发。e. e. 测定采用手性 GC (气相色谱) 或 HPLC (高压液相色谱); 转化率按 $^1\text{H-NMR}$ 。当反应结束后时, 反应混合物按照与样品相同的方式处理并蒸发。结果载于表中。

方法 B. 在 0.1 MPa 下的氢化实验 (不进行预氢化)

$\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$ (0.010 mmol)、手性配体 (0.022 mmol) 和被作用物 (0.2 mmol) 称重到配备橡胶隔膜盖和搅拌子的 Schlenk 管中, 3 个真空/氮气周期后, 通过隔膜盖加入 5 mL 新鲜蒸馏的溶剂, 反应混合物在 0.1 MPa 氮气氛下搅拌。样品和反应混合物如同在方法 A 中所述进行处理。结果载于表中。

方法 C. 0.5 MPa 下的氢化

Rh(COD)₂BF₄、手性配体(2.2 当量, 相对于 Rh)和 CH₂Cl₂(10 mL)在氮气氛下加入到 Schlenk 容器中并搅拌。催化剂溶液利用针筒转移到 50 mL Buchi miniclave(微型反应釜)中。当 CH₂Cl₂ 以外的溶剂应用到氢化中时, Rh(COD)₂BF₄ 和手性配体首先通过在氮气氛下、室温搅拌 10 min 而溶解在 CH₂Cl₂ 中。CH₂Cl₂ 在真空下蒸发, 加入要求的溶剂(10 mL), 随后该催化剂溶液转移到 Buchi 微型反应釜中。

在许多情况中, 该溶液在 0.1 MPa 氢气氛下预氢化 1 h。被作用物(0.8 mmol)溶解在 10 mL 溶剂中的溶液, 加入到 Buchi 微型反应釜中, 并施加 0.5 MPa 氢压。样品和反应混合物按如同方法 A 中所述进行处理。结果载于表中。

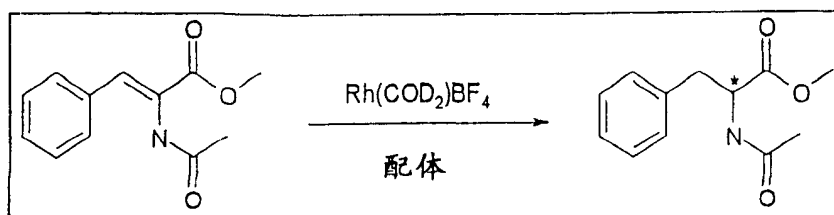
方法 D. 在 6 MPa 下氢化

Rh(nbd)₂BF₄(4.0 mg, 0.0099 mmol)和 8.6 mg 手性配体 1(0.022 mmol)在氮气氛下溶解到配备橡胶隔膜盖和搅拌子的 Schlenk 管中的 CH₂Cl₂(2.5 mL, 脱气的)中。该橙色溶液在室温搅拌 5 min, 溶剂通过蒸发赶出。催化剂溶解在乙酸乙酯(20 mL, 脱气)中。 α -乙酰氨基肉桂酸酯(240 mg, 1.09 mmol)加入到 125 mL Parr 压热釜中。3 个氮气压力(0.29 MPa)-解压周期后, 加入乙酸乙酯(30 mL)。橙色催化剂溶液(20 mL)借助针筒加入到压热釜中, 然后施加 6.0 MPa 氢压。反应混合物利用具有螺旋桨叶的顶部搅拌器在 680 rpm 下进行搅拌。4、10 和 20 min 后取样。4 min 后, 反应已证明完成。生成 N-乙酰-苯基丙氨酸甲酯的转化率大于 99%, e. e. 为 97%。还可参见表 2。

方法 E. 不同烯烃和烯酰胺在不同氢压下的氢化

Rh(COD)₂BF₄、手性配体(2.2 当量, 相对于 Rh), 被作用物和溶剂称重到压热釜中。压热釜封闭并通过 3 个氮气压力(0.29 MPa)-解压周期达到惰性化。施加要求的氢压, 反应混合物利用具有螺旋桨叶的顶部搅拌器以 500 rpm 进行搅拌。反应进程利用氢的摄入来监测。结果载于表 6 中。

表1

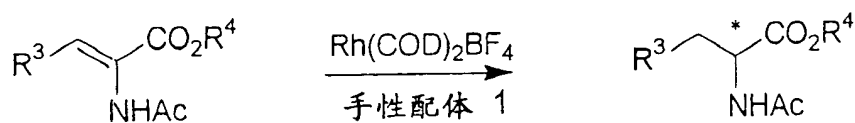


L	配体 构型	方法	温度 °C	溶剂	时间 (分钟)	转化率 (%)	对映体 过量(%)	产物 构型
1	S	A	RT	MeOH	1080	60	72	R
1	R	A	RT	MeOH	1320	98	75	S
1	R	A	RT	CH ₂ Cl ₂	240	100	94.7	S
1	S	A	RT	CH ₂ Cl ₂	240	100	95.5	R
1	S	A	RT	EtOAc	120	>98	91.2	R
1	S	A	5	CH ₂ Cl ₂	180	96	97.2	R
1	S	A	-10	CH ₂ Cl ₂	1080	86	98.0	R
1	S	A	-10	CH ₂ Cl ₂	1080	92	97.9	R
1	S	A	RT	ClCH ₂ CH ₂ Cl	120	>98	88.9	R
1	S	A	RT	丙酮	270	92	92.4	R
1	S	A	RT	THF	270	75	93.6	R
1	S	B	RT	ClCH ₂ CH ₂ Cl	300	100	96.0	R
1	S	B	RT	CH ₂ Cl ₂	120	94	97.0	R
1	S	B	RT	EtOAc	300	>98	95.6	R
1	S	A	RT	CH ₂ Cl ₂ + 50 mL H ₂ O	240	100	92.2	R
1	S	B	0	CH ₂ Cl ₂	1200	100	97.6	R
1	S	B	0	EtOAc	1200	85	98.4	R
1	S	B	0	ClCH ₂ CH ₂ Cl	1200	100	97.6	R
1	S	B	-10	CH ₂ Cl ₂	1200	64	97.9	R
2	S	A	RT	MeOH	1260	16	56	R
3	S,R,R	A	RT	CH ₂ Cl ₂	240	100	42	R
6	S	A	RT	MeOH	11520	72	34	R
13	R,R	A	RT	MeOH	240	100	37	R
14	R,R	A	RT	MeOH	1440	100	77	S

表2 2-乙酰氨基-肉桂酸甲酯以配体1在高压下的氢化
(见实例IV)

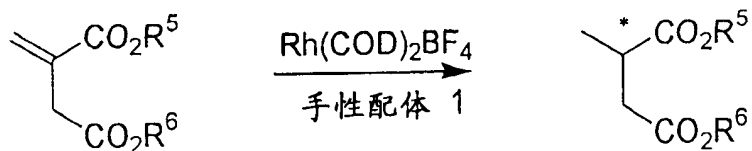
方法	预氢化	温度 (°C)	溶剂	Rh量 (mol%)	时间 (分钟)	转化率 (%)	对映体 过量 (%)
C	是	RT	CH ₂ Cl ₂	5	10	> 98	94.6
C	是	-5	CH ₂ Cl ₂	5	60	> 98	97.2
C	是	RT	CH ₂ Cl ₂	0.5	40	> 98	94.7
C	否	RT	CH ₂ Cl ₂	0.5	60	87	95.5
C	否	RT	丙酮	0.5	60	94	95.5
C	是	RT	EtOAc	0.5	60	58	95.7
C	否	RT	THF	5	30	> 98	95.9
D	否	RT	EtOAc	0.9	4	> 98	97

表4 各种烯烃采用本发明催化剂的氢化
(见实例IV, 方法B, 转化率>99%)



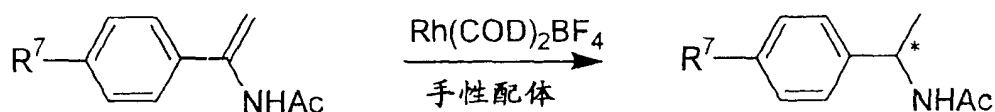
R ³	R ⁴	温度 (°C)	溶剂	时间 (分钟)	对映体 过量(%)
H	Me	0	EtOAc	1200	>99
Ph	H	RT	EtOAc	1200	80
H	Me	RT	CH ₂ Cl ₂	240	> 99
H	Me	RT	EtOAc	960	>99
H	H	RT	EtOAc	180	99
(p-OAc, m-OMe)-Ph	Me	RT	EtOAc	1200	94
(p-OAc, m-OMe)-Ph	Me	RT	CH ₂ Cl ₂	1200	95
(p-OAc, m-OMe)-Ph	Me	0	EtOAc	1200	98
(p-OAc, m-OMe)-Ph	Me	0	CH ₂ Cl ₂	1200	96
(p-F)-Ph	H	RT	EtOAc	270	76
(p-F)-Ph	Me	RT	CH ₂ Cl ₂	150	95

表5 衣康酸及衍生物采用本发明催化剂的氢化
(见实例IV, 室温)



R ⁵	R ⁶	方法	溶剂	时间 (分钟)	转化率 (%)	对映体 过量(%)
Me	Me	A	CH ₂ Cl ₂	780	>99	87
H	H	B	EtOAc	1200	>99	97
Me	Me	B	CH ₂ Cl ₂	1200	>99	94
H	H	B	CH ₂ Cl ₂	1200	>99	95
Me	Me	C, 无预氢化, 0.5 mol% Rh	CH ₂ Cl ₂	60	75	91

表6 烯酰胺采用本发明催化剂的氢化
(见实例IV, 在 CH_2Cl_2 , 室温, 转化率>99%)



R^7	配体	方法	Rh量 (mol%)	氢压 (MPa)	时间 (分钟)	对映体 过量 (%)
H	1	B	5	0.5	1200	92
<i>p</i> -Cl	2	E	2	1.5	210	58
<i>p</i> -Cl	20, R^1 和 $R^2 = \text{Me}$	E	2	1.5	210	89
<i>p</i> -Cl	22, R^1 和 $R^2 = \text{Me}$	E	2	1.5	210	86
<i>p</i> -Cl	1	E	2	1.5	210	93
<i>p</i> -Ome	1	E	2	1.5	240	84
<i>p</i> -Ome	22, R^1 和 $R^2 = \text{Me}$	E	2	1.5	240	62
<i>p</i> -Ome	20, R^1 和 $R^2 = \text{Me}$	E	2	1.5	240	83
<i>p</i> -Ome	2	E	2	1.5	240	53

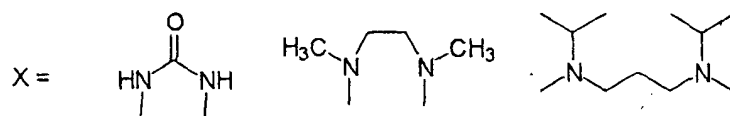
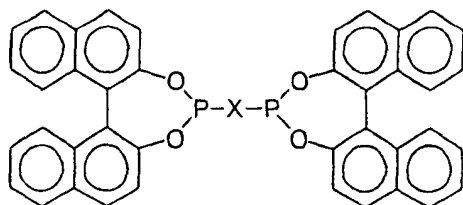
对比实验

手性二齿配体的氢化(不构成本发明的一部分)。按照方法 A(参见实例IV)的 2-乙酰氨基肉桂酸甲酯, 除非另行指出一律采用 1.1 当量手性配体的氢化)。结果载于表 3 中。该结果表明, 二齿磷酸胺配体通常将导致反应缓慢和对映体选择性低下。

表3

L [*]	配体构型	注	溶剂	时间 (分钟)	转化率 (%)	对映体 过量 (%)	产物构型
28	S,S		MeOH	1140	100	22	R
28	S,S		CH ₂ Cl ₂	1140	100	42	R
29	R,R		MeOH	1380	6	52	R
29	R,R	2.2 eq. 配体	MeOH	1320	-	-	-
29	R,R		CH ₂ Cl ₂	1440	56	72	R
30	S,S		MeOH	1380	-	-	-
30	S,S	2.2 eq. 配体	MeOH	1320	-	-	-
30	S,S		CH ₂ Cl ₂	1440	100	25	S
31	R,S,R,S		MeOH	1260	18	12	S
31	R,S,R,S		CH ₂ Cl ₂	1440	7	28	R
32	S,S,S,S		MeOH	1260	40	6	R
32	S,S,S,S		CH ₂ Cl ₂	1440	100	80	S
33	R,R,R,R		MeOH	1320	100	14	S
34	R,R,R,R		MeOH	1320	40	15	S

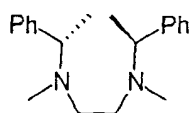
二齿配体，不形成本发明的一部分



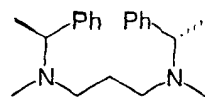
28

29

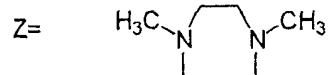
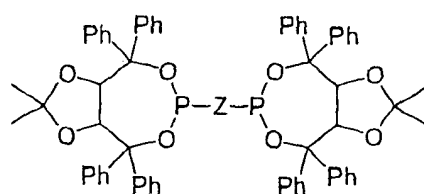
30



31



32



33

34

实例V: 乙酰苯的氢化

催化剂络合物 Ru(配体)(二胺)Cl₂ 的合成

[RuCl₂(对甲基. 异丙基苯)]₂ (9 mg) 和 2 当量配体 1 (21.9 mg) 加入到氮气氛下的 Schlenk 烧瓶中。加入 DMF (1.0 mL), 混合物通过 3 个真空/N₂ 周期达到脱气。然后, 它在 65 °C 搅拌 16 ~ 24 h (或 3 h, 90 °C)。生成一种 RuCl₂(配体)₂(dmf)_n 络合物。然后, 将它冷却至室温, 再加入 1 当量 (S, S)-1, 2-二苯基-1, 2-二氨基乙烷 (DPEN) (6.3 mg)。混合物再搅拌 16 ~ 24 h 后, 将它用于氢化。

光谱数据: RuCl₂(配体)₂(dmf)_n P-NMR: 148.8 ppm;

Ru(配体)(DPEN)Cl₂ P-NMR: 147.7 (游离配体) 和 172.2 (络合物) ppm。

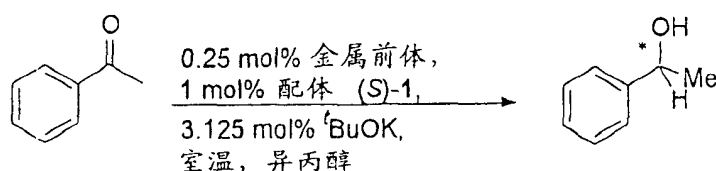
预制的通式 Ru(L)Cl₂[(S, S)-1, 2-二苯基乙二胺] (0.1 mmol) 络合物和被作用物 (10 mmol) 称重到压热釜中。在缓慢氮气流下加入脱气的 MeOH (50 mL) 和 K₂CO₃ (2.0 mmol), 封闭压热釜并通过 3 个氮压 (0.29 MPa)-解压周期将其惰性化。施加要求的氢压 (5.0 MPa) 和温度 (50 °C), 反应混合物借助带螺旋桨叶的顶部搅拌器以 500 rpm 搅拌。

结果:

L=配体 1: 45 min 后, 93% 转化率; e. e. 为 58%。

L=配体 1, 但其中 N-甲基基团换成了异丙基基团: 150 min 后, 98% 转化率; e. e., 67%。

实例VI 采用配体 1 的钌(II)和铱(I)络合物的不对称转移氢化



25 利用铱(I)催化剂的乙酰苯不对称还原

[IrCl(COD)]₂ (0.01 mmol, 0.25 mol%, 6.7 mg) 和 (S)-1 配体 (0.04 mmol, 1 mol%, 14.4 mg) 的混合物在干燥、脱气的异丙醇 (5 mL) 中, 在 80 °C 氮气下加热 1 h。冷却至室温后, 催化剂溶液加入到叔丁醇钾

(0.125 mmol, 3.125 mol%, 14.0 mg)和乙酰苯(4 mmol, 471 μ l)在干燥、脱气的异丙醇(35 mL)中的溶液中。反应在室温、氮气下搅拌表中所载时间并利用GC分析监测。结果载于表7中。

采用钌(II)催化剂的乙酰苯不对称还原

- 5 [RuCl₂(对甲基.异丙基苯)]₂(0.0125 mmol, 0.25 mol%, 7.7 mg)和(S)-Monophos配体(0.05 mmol, 1 mol%, 18.0 mg)在干燥、脱气的异丙醇(5 mL)中的混合物,在80 $^{\circ}$ C、氮气下加热1 h。冷却至室温后,催化剂溶液加入到叔丁醇钾(0.15 mmol, 3 mol%, 16.8 mg)和乙酰苯(5 mmol, 588 μ l)在干燥、脱气的异丙醇(40 mL)中的溶液中。反应在
- 10 室温氮气下搅拌表中所载时间并利用GC分析监测。

结果载于表7中。

表7 钌和铱络合物催化的乙酰苯以异丙醇进行不对称转移氢化

金属前体	时间 (h)	转化率 (%)	对映体过量 (主要对映体)
[IrCl(cod)] ₂	1.5	8	25 (R)
	21	51	27 (R)
[RuCl ₂ (对甲基异丙基苯)] ₂	1	17	47 (R)
	21	24	46 (R)

15