

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680004928.0

[51] Int. Cl.

C07C 51/36 (2006.01)
C07C 253/30 (2006.01)
C07D 333/24 (2006.01)
C07C 59/64 (2006.01)
C07C 59/70 (2006.01)
C07C 255/57 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 2 月 27 日

[11] 公开号 CN 101133011A

[22] 申请日 2006.1.13

[21] 申请号 200680004928.0

[30] 优先权

[32] 2005.1.14 [33] GB [31] 0500700.0

[86] 国际申请 PCT/GB2006/000129 2006.1.13

[87] 国际公布 WO2006/075177 英 2006.7.20

[85] 进入国家阶段日期 2007.8.14

[71] 申请人 菲尼克斯药品有限公司

地址 英国默西塞德郡

[72] 发明人 彼得·麦科马克 陈卫平

卡里姆·穆罕默德

[74] 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司
代理人 顾晋伟 刘晓东

权利要求书 5 页 说明书 23 页

[54] 发明名称

取代的丙酸的制备方法

[57] 摘要

本发明涉及一种制备取代的丙酸的方法，包括提供式(I)的底物，并在包含具有茂金属基团的催化剂配体的对映选择性加氢催化剂的存在下，所述茂金属基团带有手性磷或砷取代基，在对映选择性加氢条件下，使该底物进行对映选择性加氢，以得到对映体过量的式(II)产物、或者其对映体，或者如果合适的话，其非对映体。

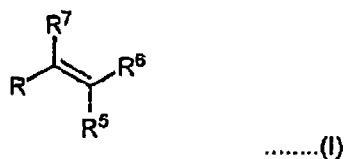


(I)



(II)

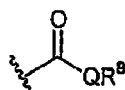
1. 一种制备取代的丙酸的方法，其包括提供式(I)的底物：



其中，R选自氢，取代的和未取代的支链和直链烷基、烷氧基、烷基氨基，取代的和未取代的环烷基，取代的和未取代的环烷基氨基，取代的和未取代的碳环芳基，取代的和未取代的碳环芳氧基，取代的和未取代的杂芳基，取代的和未取代的碳环芳氨基，取代的和未取代的杂芳氨基，其中所述杂原子或每个杂原子独立地选自硫、氮和氧；

R⁵与R相同或不同，并选自氢，取代的和未取代的支链和直链烷基、烷氧基、烷基氨基、N-酰基，取代的和未取代的环烷基，取代的和未取代的环烷基氨基，取代的和未取代的碳环芳基，取代的和未取代的碳环芳氧基，取代的和未取代的杂芳基，取代的和未取代的碳环芳氨基，以及取代的和未取代的杂芳氨基，其中所述杂原子或每个杂原子独立地选自硫、氮和氧；

R⁶选自：



其中：

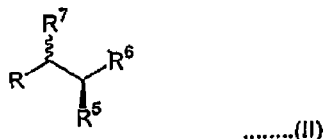
Q选自O或N；和

R⁸选自氢，取代的和未取代的支链和直链烷基、氨基、烷基氨基，取代的和未取代的环烷基，取代的和未取代的环烷基氨基，取代的和未取代的碳环芳基，取代的和，取代的和未取代的杂芳基，取代的和未取代的碳环芳氨基，以及取代的和未取代的杂芳氨基，其中所述杂原子或每个杂原子独立地选自硫、氮和氧；

R⁷与R和/或R⁵相同或不同(除了如果R和R⁷相同则R⁵不为氢之外)，并选自氢，取代的和未取代的支链和直链烷基、烷氧基、烷基氨基，取代的和未取代的环烷基，取代的和未取代的环烷基氨基，取代的和未取代的碳环芳基，取代的和未取代的碳环芳氧基，取代的和未取代的杂芳基，取代的和未取代的碳环芳氨基，以及取代的和未取代的杂芳

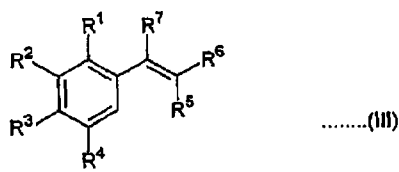
氨基，其中所述杂原子或每个杂原子独立地选自硫、氮和氧；和

在包含具有茂金属基团的催化剂配体的对映选择性加氢催化剂的存在下，所述茂金属基团带有手性磷或砷取代基，在对映选择性加氢条件下，使所述底物进行对映选择性加氢，以得到对映体过量的式(II)产物：

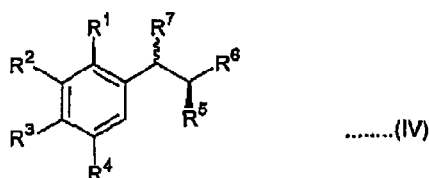


或者其对映体，或者如果合适的话，其非对映体。

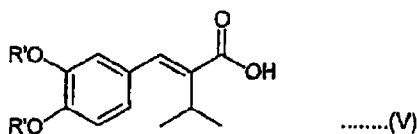
2. 权利要求 1 的方法，其中所述底物具有式(III)：



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 相同或不同，并独立地选自氢、烷基、卤代烷基、烷氧基、烷氧基化的烷基和烷氧基化的烷氧基；所述方法的所述产物具有式(IV)：

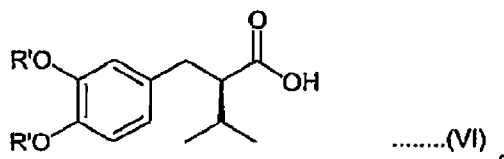


3. 权利要求 2 的方法，其中所述底物为式(V)的底物：



其中 $R'O$ 为任何合适的烷氧基或烷氧基化的烷氧基基团，且其中每个 $R'O$ 可以相同或不同。

4. 权利要求 3 的方法，其中所述产物为式(VI)的产物：



5. 权利要求 1~4 中任一项的方法, 其中所述茂金属基团包含在所述手性磷或砷取代基邻位的第二手性取代基基团。

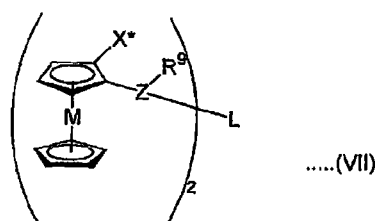
6. 权利要求 1~5 中任一项的方法, 其中在所述茂金属基团上的所述手性磷或砷取代基还通过连接部分连接到在第二茂金属基团上的第二手性磷或砷取代基。

7. 权利要求 6 的方法, 其中所述手性磷或砷取代基的构型与所述第二手性磷或砷取代基的构型相同。

8. 权利要求 1~7 中任一项的方法, 其中所述催化剂配体表现出 C_2 对称。

9. 权利要求 1~8 中任一项的方法, 其中所述催化剂配体为碱性的。

10. 权利要求 1~9 中任一项的方法, 其中所述催化剂配体具有式 (VII):



其中:

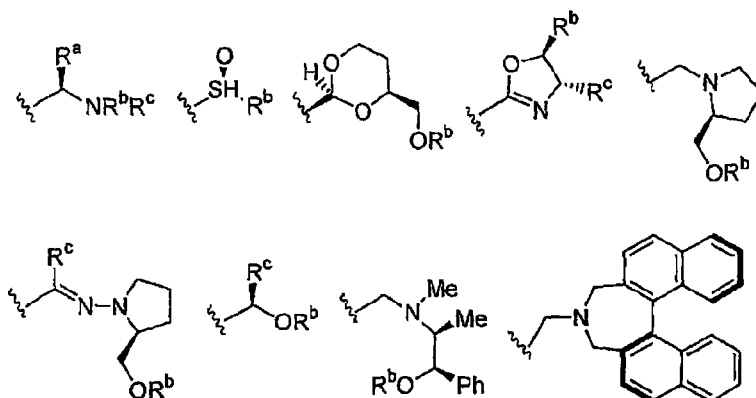
M 为金属;

Z 为 P 或 As;

L 为合适的连接基;

R^9 选自取代的和未取代的支链和直链烷基、烷氧基、烷基氨基, 取代的和未取代的环烷基, 取代的和未取代的环烷氧基, 取代的和未取代的环烷基氨基, 取代的和未取代的碳环芳基, 取代的和未取代的碳环芳氧基, 取代的和未取代的杂芳基, 取代的和未取代的杂芳氧基, 取代的和未取代的碳环芳氨基, 以及取代的和未取代的杂芳氨基, 其中所述杂原子或每个杂原子独立地选自硫、氮和氧;

X^* 选自:



其中 R^a 、 R^b 和 R^c 独立地选自取代的和未取代的支链和直链烷基、取代的和未取代的环烷基、取代的和未取代的碳环芳基、以及取代的和未取代的杂芳基，其中所述杂原子或每个杂原子独立地选自硫、氮和氧。

11. 权利要求 10 的方法，其中 R^b 和 R^c 与和它们相连的氮一起形成任选地取代的杂环。

12. 权利要求 10 或 11 的方法，其中所述连接基 L 源自双阴离子活性物质。

13. 权利要求 10~12 中任一项的方法，其中 L 选自茂金属、二苯醚、咕吨、2,3-苯并噻吩、1,2-苯、环酐和琥珀酰亚胺。

14. 权利要求 13 的方法，其中所述连接基包含二茂铁。

15. 权利要求 10~14 中任一项的方法，其中所述对映选择性加氢催化剂包含具有式(VII)的配体的对映体或非对映体。

16. 一种制备取代的丙醇 (propionic alcohol) 的方法，其包括通过权利要求 1~15 中任一项的方法制备取代的丙酸，然后使所述酸氢化。

17. 一种制备取代的丙基卤化物 (propionic halide) 的方法，其包括通过权利要求 16 的方法制备取代的丙醇并使所述醇卤化。

18. 一种制备取代的乳酸的方法，其包括通过权利要求 1~15 中任一项的方法制备式(II)的取代的丙酸，其中 R^5 为烷氧基，并将所述烷氧基基团转化为羟基基团。

19. 权利要求 1~18 中任一项的方法，其中所述对映选择性加氢催化剂包含与所述催化剂配体配位的过渡金属。

20. 权利要求 19 的方法，其中所述过渡金属和所述催化剂配体之间的配位在所述底物存在下原位发生。

21. 权利要求 19 的方法，其中所述过渡金属和所述催化剂配体在与所述底物接触之前预配位。

22. 权利要求 19 ~ 21 中任一项的方法，其中所述过渡金属为 VIb 族或 VIII 族金属。

23. 权利要求 22 的方法，其中所述过渡金属选自铈、钕、铈、钐、钐或镍。

取代的丙酸的制备方法

技术领域

本发明涉及一种用于合成特定取代的丙酸的对映选择性方法。

背景技术

WO-A-2005/068477 公开了用于手性催化的某些种类的配体，WO-A-2005/068478 公开了制备这些配体和其它配体的方法。

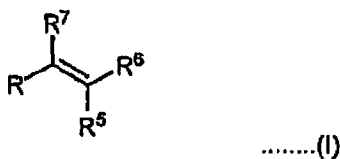
WO-A-2002/02500 公开了(R)-2-烷基-3-苯基丙酸的对映选择性合成，包括将合适地取代的丙酸酯加到合适地取代的苯甲醛中以形成相应的取代的羟基丙酸酯，随后将该羟基基团转化为离去基团，消除离去基团，水解，然后使所得的中间体氢化。

Sturm 等人在 Adv. Synth. Catal. 2003, 345, 160-164 中公开了一系列 Walphos 配体族的二膦及其在对映选择性加氢中的用途。

WO-A-2005/030764 和 Organic Letters 2005, vol 7, 第 1947 页公开了用于制备手性丙酸衍生物的方法。

发明内容

根据本发明，提供一种制备取代的丙酸的方法，其包括提供式(I)的底物：

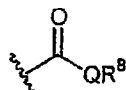


其中，R 选自氢，取代的和未取代的支链和直链烷基、烷氧基、烷基氨基，取代的和未取代的环烷基，取代的和未取代的环烷基氨基，取代的和未取代的碳环芳基，取代的和未取代的碳环芳氧基，取代的和未取代的杂芳基，取代的和未取代的碳环芳氨基，以及取代的和未取代的杂芳氨基，其中所述杂原子或每个杂原子独立地选自硫、氮和氧；

R⁵ 与 R 相同或不同，并选自氢，取代的和未取代的支链和直链烷基、烷氧基、烷基氨基、N-酰基，取代的和未取代的环烷基，取代的和未取代的环烷基氨基，取代的和未取代的碳环芳基，取代的和未取代的

碳环芳氧基,取代的和未取代的杂芳基,取代的和未取代的碳环芳氧基,以及取代的和未取代的杂芳氧基,其中所述杂原子或每个杂原子独立地选自硫、氮和氧;

R^6 选自:



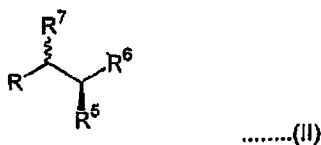
其中:

Q选自O或N; 和

R^8 选自氢,取代的和未取代的支链和直链烷基、氨基、烷基氨基,取代的和未取代的环烷基,取代的和未取代的环烷基氨基,取代的和未取代的碳环芳基,取代的和,取代的和未取代的杂芳基,取代的和未取代的碳环芳氧基,以及取代的和未取代的杂芳氧基,其中所述杂原子或每个杂原子独立地选自硫、氮和氧;

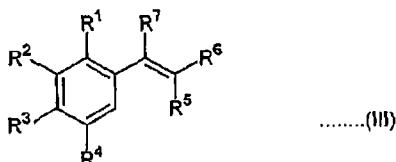
R^7 与R和/或 R^5 相同或不同(除了如果R和 R^7 相同则 R^5 不为氢之外),并选自氢,取代的和未取代的支链和直链烷基、烷氧基、烷基氨基,取代的和未取代的环烷基,取代的和未取代的环烷基氨基,取代的和未取代的碳环芳基,取代的和未取代的碳环芳氧基,取代的和未取代的杂芳基,取代的和未取代的碳环芳氧基,以及取代的和未取代的杂芳氧基,其中所述杂原子或每个杂原子独立地选自硫、氮和氧; 和

在包含具有茂金属基团的催化剂配体的对映选择性加氢催化剂的存在下,所述茂金属基团带有手性磷或砷取代基,在对映选择性加氢条件下,使所述底物进行对映选择性加氢,以得到对映体过量的式(II)产物:

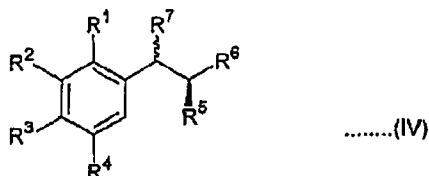


或者其对映体,或者如果合适的话,其非对映体。

在根据本发明的一个方法中,所述底物可以具有式(III):

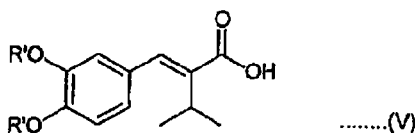


其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 相同或不同，并独立地选自氢、烷基、卤代烷基、烷氧基、烷氧基化的烷基和烷氧基化的烷氧基；该方法的所述产物具有式(IV)：



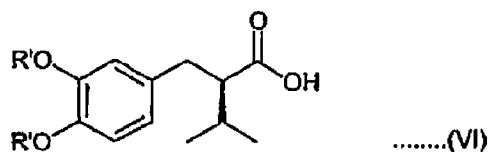
本发明的一个特别优选的方法用于制备取代的芳基丙酸，例如 2-取代的-3-芳基丙酸，如 2-烷基-3-芳基丙酸，比如 2-烷基-3-苯基丙酸，特别是 (R)-2-烷基-3-苯基丙酸。

用于本发明方法的优选底物为式(V)的底物：



其中 $R'O$ 为任何合适的烷氧基或烷氧基化的烷氧基基团，且其中每个 $R'O$ 可以相同或不同。

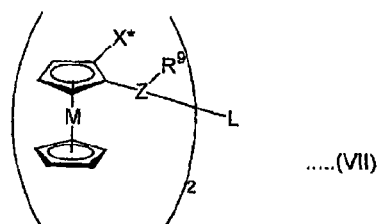
如果根据本发明的式(V)的底物对映选择性氢化，则产生式(VI)的产物：



已经发现本发明的方法适于对映选择性地氢化式(I)的底物和在此提及的其它底物，具有良好的产率和反应速率，以及重要的是，具有所希望的对映体的高对映体过量。认为催化剂的某些特征在获得良好的 ee 方面是重要的。因此，在某些情况下，优选催化剂配体的茂金属基团包含在所述手性磷或砷取代基邻位的第二手性取代基基团。在某些情况下还希望在所述茂金属基团上的所述手性磷或砷取代基进一步通过连接部分连接到催化剂配体中在第二茂金属基团上的第二手性磷或砷取代基。在这种情况下，还优选所述手性磷或砷取代基的手性构型与所述第二手性磷或砷取代基的手性构型相同。另外，其它催化剂特征也可以是重要的，并且在某些情况下已经发现希望催化剂配体表现出 C_2 对称。此外，在某些情况下，还希望催化剂配体的特征为其是碱性的，例如由于供给来自一

个或多个含氮取代基的一个或多个给出对(loan pair)的能力而导致的。

一个优选的对映选择性加氢催化剂配体具有式(VII):



其中:

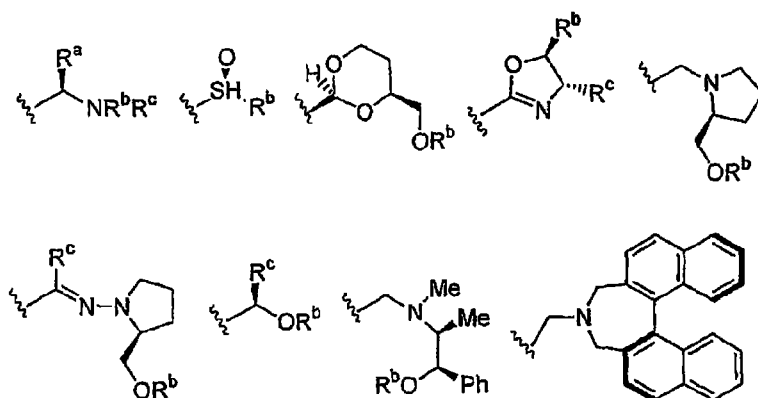
M 为金属;

Z 为 P 或 As;

L 为合适的连接基;

R⁹ 选自取代的和未取代的支链和直链烷基、烷氧基、烷基氨基, 取代的和未取代的环烷基, 取代的和未取代的环烷氧基, 取代的和未取代的环烷基氨基, 取代的和未取代的碳环芳基, 取代的和未取代的碳环芳氧基、取代的和未取代的杂芳基, 取代的和未取代的杂芳氧基, 取代的和未取代的碳环芳氨基, 取代的和未取代的杂芳氨基, 其中所述杂原子或每个杂原子独立地选自硫、氮和氧;

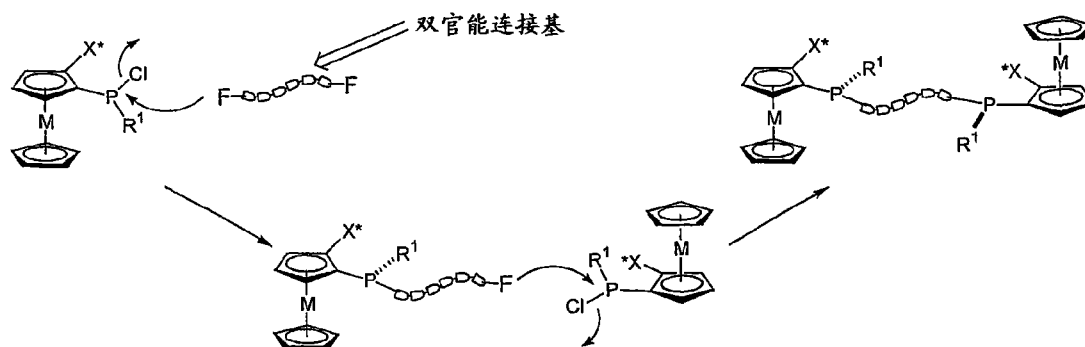
X*选自:



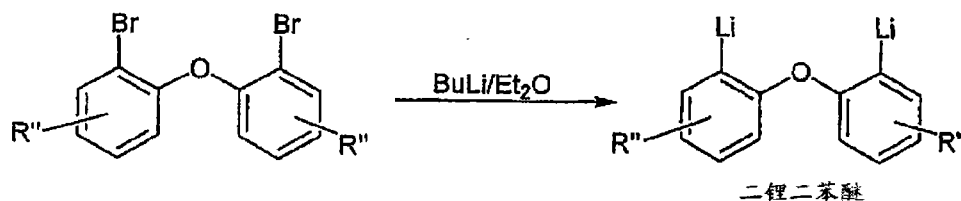
其中 R^a、R^b 和 R^c 独立地选自取代的和未取代的支链和直链烷基、取代的和未取代的环烷基、取代的和未取代的碳环芳基、以及取代的和未取代的杂芳基, 其中所述杂原子或每个杂原子独立地选自硫、氮和氧。

在第一个定义 X* 的结构中, R^b 和 R^c 可以与和它们相连的氮一起形成任选地取代的杂环, 例如吗啉、吡咯烷(pyrrolidine)、哌啶及其衍生物。

L 优选包含在每个官能团处具有连接磷或砷的能力的双官能部分，视具体情况而定。连接基(L)通常源自双官能化合物，尤其是具有至少两个能够连接磷或砷的官能团的化合物，视具体情况而定。所述双官能化合物可以适当地包含可以二锂化或反应形成双格氏试剂(di-Grignard reagent)或者可以另外处理形成双阴离子活性物质的化合物，其中所述双阴离子活性物质其后可以通过非对映异构选择方式直接与磷或砷结合以形成手性磷或砷，视具体情况而定。在这种情况下，所述双阴离子活性物质的第一阴离子组分可以与在根据本发明配体的第一配体前体中的磷(或砷)取代基结合，且所述双阴离子活性物质的第二阴离子组分可以再次以非对映异构选择方式与在所述配体的第二配体前体中的磷(或砷)取代基再次结合，以形成根据本发明的手性磷(或砷)中心(第一和第二配体前体彼此相同)以通过连接基将第一和第二配体前体连接在一起。离去基团例如卤化物通常在第一和第二配体前体的磷(或砷)取代基上提供，其中所述离去基团在阴离子组分与磷(或砷)取代基结合时离去。下面的合成路线说明该过程：

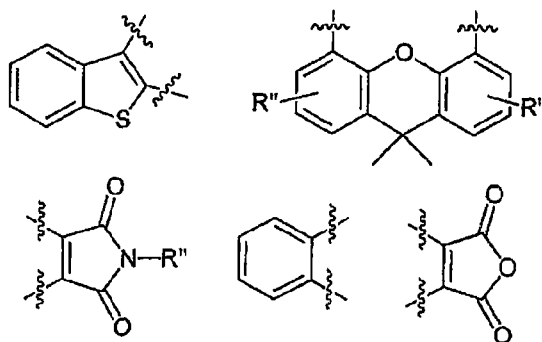


例如，L 可以选自二茂铁和其它茂金属、二苯醚、咕吨、2,3-苯并噻吩、1,2-苯、琥珀酰亚胺、环酞等。有利地但是非必要地，该双阴离子连接基可以由相应的二卤前体制备，例如：



其中 R'' 表示任何合适数量的合适的取代基。

某些合适的双阴离子连接基(其中 R'' 仍只是任何合适数量的任何合适的取代基)可以如下所示：



但是, 根据本发明, 二茂铁为优选的连接基。

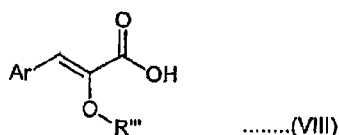
M 优选为 Fe, 但是在某些情况下 Ru 可以为另一个优选的 M。

优选的 R^9 包括苯基、甲基、环己基和叔丁基基团。

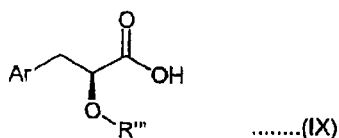
优选的 R^b 和 R^c 独立地包括甲基、乙基、异丙基和叔丁基基团。同时, R^b 和 R^c 可以与和它们连接的氮一起形成任选取代的杂环例如吗啉、吡咯烷、哌啶及其衍生物。

获得了许多已知的 80% 对映选择性的用于式(V)底物不对称加氢的配体(Adv. Synth. Catal. 2003, 345, 160)。Sturm 在相同论文中和 Herold 在 WO 02/02500 A1 中公开了某些 Walphos 族配体可以为式(V)底物提供 95% 的对映选择性。惊奇地发现在此描述的通式(VII)的特定配体尤其可用于式(V)的底物的对映选择性氢化且可以提供至多 99% 或更高的对映选择性以工业上有益的反应速率。在工业制造式(VI)化合物或它们的对映体期间, 该改进可以显著地节约成本。

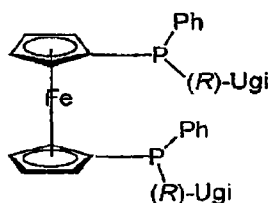
类似地, 在此描述的某些配体与用于式(VIII)底物(其中 R''' 为任何适合的取代基, 例如取代的和未取代的支链和直链烷基、取代的和未取代的环烷基、取代的和未取代的碳环芳基、以及取代的和未取代的杂芳基, 其中所述杂原子或每个杂原子独立地选自例如硫、氮和氧)的对映选择性氢化的合适的金属结合还适合用作催化剂:



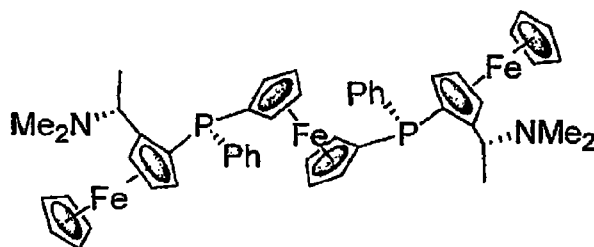
因此, 使用在此描述的配体和方法还可得到高对映选择性的如式(IX)的化合物:



用于本发明方法的特定配体源自 Ugi 胺, 在根据本发明方法中使用的一种优选的配体(其中双阴离子连接基为二茂铁)可以表示为:



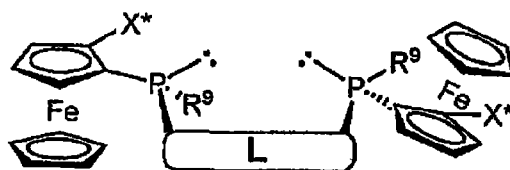
Ugi 胺基团完全被表示出来的同样优选的配体可以表示为:



上述配体具有三个手性因素; 碳中心手性、磷中心手性和平面手性, 存在于配体中的每种类型都有两个例子。由于其对称性(C_2 对称), 这些因素在两个相同的组 $2(S_P, R_C, S_{Fe})$ 中, 其中标记 R 或 S 具有其通常的含义并且其中 S_P 是指以磷为中心的、 R_C 是指以碳为中心的、 S_{Fe} 是指平面的手性。

本发明还涉及在本发明方法中的上述配体的对映体和非对映体的用途。

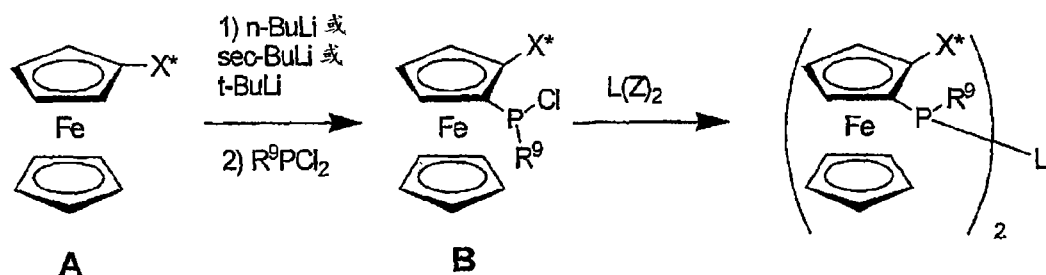
用于本发明方法的配体还可以表示如下:



其中 M、L、 R^9 和 X^* 如上定义。

根据本发明, 还提供包含与上述配体配合的至少一种过渡金属的过渡金属配合物在本发明方法中的用途。所述金属优选为 VIb 族或 VIII 族金属, 尤其是铽、钕、铈、钐、铂和镍。

基于茂金属的磷手性膦的合成可以依照如下合成路线实现:



合成路线 1.0 用于制备在此公开的配体的一般合成路线

其中, L 为源自有机锂物质或格氏试剂 $L(Z)_2$ 的连接基, 其中 X^* 和 R^9 如上定义。将所述有机二锂或双格氏试剂(上述路线中的连接基 $L(Z)_2$) 加到氯膦中间体 B 中, 以生成具有非常好的非对映选择性的磷手性中心, 如 WO2005/068478 A1 所示。用于合成这些配体的其它反应是已知的或者与已知反应类似。相同的合成路线通常适用于根据本发明使用的其它手性的基于茂金属的配体。

可以制备用作催化剂的金属络合物并单独地分离, 然后加到反应中, 或者它们可以在反应前原位制备(不分离), 然后与待氢化的物质混合。当对在此描述的酸底物进行对映选择性氢化时, 出乎意料地发现用在此描述的配体不需要通过混合配体和金属源的溶液来(原位或者分别单独地)预形成催化剂。因此, 可以很方便地将反应所需的所有固体物质(配体、金属源和底物)置于容器中, 转移溶剂, 将该容器置于所需的温度和压力下, 开始反应。通过这种方式, 方便地将额外的配体、其它配体和/或其它添加剂加到反应中。添加剂例如质子酸和季铵卤化物可以用作助催化剂。

对映选择性加氢反应可以在任何合适的温度下进行, 例如约 0°C ~ 约 120°C , 或者例如约 20°C ~ 约 80°C 。

对映选择性加氢反应可以在任何合适的压力下进行, 例如在 5 ~ 200 巴的氢压力下。

对映选择性加氢反应可以使用任何合适的底物与催化剂比率进行, 例如催化剂以约 0.0001 摩尔% ~ 约 10 摩尔%的量(100 摩尔%为待氢化物质的量)存在于反应混合物中。优选 0.001 ~ 5 摩尔%, 特别优选 0.01 ~ 1 摩尔%。

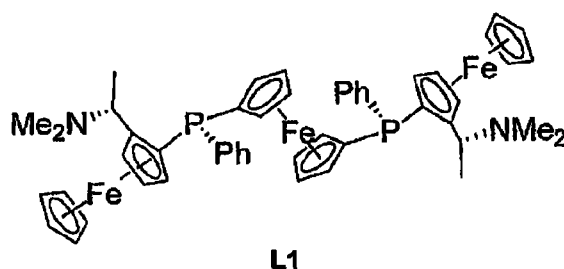
可以使用或不使用溶剂进行对映选择性加氢反应。当使用溶剂时, 优选其对底物和/或催化剂至少基本上是惰性的。如果存在溶剂, 则所述溶剂可以包含例如以下物质中的一种或多种: 醇(例如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、

乙二醇单甲醚、乙二醇单乙醚、二乙二醇单甲醚), 脂肪族、脂环族和芳族烃(戊烷、己烷、石油醚、环己烷、甲基环己烷、苯、甲苯、二甲苯), 脂肪族卤代烃(二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷和四氯乙烷), 腈(乙腈、丙腈、苄腈), 酮(丙酮、甲基异丁基酮), 碳酸酯和内酯(乙酸乙酯或乙酸甲酯、戊内酯), N-取代的内酰胺(N-甲基吡咯烷酮), 羧酰胺(二甲基酰胺、二甲基甲酰胺), 无环脲(二甲基咪唑啉), 以及亚砷和砷(二甲基亚砷、二甲砷、四亚甲基亚砷、四亚甲基砷), 水以及其中两种或更多种的合适的混合物。

具体实施方式

参照下列实施例将更具体地说明本发明。在这些实施例中, 在许多情况下合成底物本身为新化合物。根据本发明, 提供具有如以下在一个或多个下列实施例中所示的结构的新化合物、其衍生物及近似变体。

实施例 1



1,1'-双-[(S_P, R_C, S_{Fe})(1-N,N-二甲基氨基)乙基二茂铁基)苯基膦基]二茂铁 L1

在 -78°C 下将在戊烷中的 1.5M 的 t-BuLi 溶液(8.0ml, 12.0mmol)加到在 Et_2O (20ml) 中的 (R)-N,N-二甲基-1-二茂铁基乙胺 [(R)-Ugi 胺](3.09g, 12mmol) 的溶液中。加入完成后, 将混合物温热到室温, 并在室温下搅拌 1.5h。然后再将混合物冷却到 -78°C , 并将苯基二氯膦(1.63ml, 12.0mmol)一次全部加入。在 -78°C 下搅拌 20 分钟后, 将混合物缓慢温热至室温, 并在室温下搅拌 1.5h。然后再将混合物冷却到 -78°C , 通过套管缓慢地加入 1,1'-二锂二茂铁悬浮液[由 1,1'-二溴二茂铁(1.72g, 5.0mmol)和在戊烷中的 1.5M 的 t-BuLi 溶液(14.0ml, 21.0mmol)在 Et_2O (20ml) 中在 -78°C 下制备]。将混合物温热到室温并搅拌 12h。通过加入饱和 NaHCO_3 溶液(20ml)淬灭反应。分离有机层并经 MgSO_4 干燥, 在减压下除去溶剂。浓缩滤液。通过色谱(SiO_2 , 己烷- EtOAc - Et_3N =85:10:5)纯化残余物, 得到橙色固体(3.88g, 85%), 为 95%双-(S_P, R_C, S_{Fe})标题化合物 L1 和 5%(R_P, R_C, S_{Fe} - S_P, R_C, S_{Fe})内消旋化合物的混合物。所述内消旋化合物可以通过使用色谱(SiO_2 , 己烷

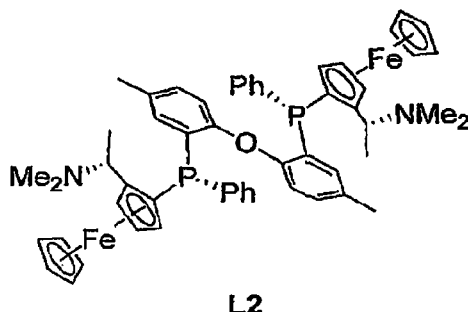
-EtOAc-Et₃N=85:10:5)更仔细地提纯而除去。橙/黄结晶固体的熔点为 190~192 °C。[α]_D=-427°(c=0.005(g/ml), 甲苯); ¹H NMR (CDCl₃, 400.13 MHz): δ 1.14 (d, 6H, J = 6.7 Hz), 1.50 (s, 12H); 3.43 (m; 2H); 3.83 (m, 2H); 3.87 (m, 2H); 4.01 (s, 10H), 4.09 (t, 2H, J = 2.4 Hz); 4.11 (m, 2H); 4.20 (m, 2H); 4.28 (m, 2H); 4.61 (m, 2H); 4.42 (d, 2H, J = 5.3 Hz); 7.18 (m, 6H); 7.42(m, 4H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 100.61 MHz): δ 38.28, 57.40 (d, J = 5.6 Hz); 67.02, 69.04 (d, J = 4.0 Hz); 69.16 (d, J = 51.6 Hz); 69.66, 71.60 (d, J = 4.8 Hz), 71.91 (d, J = 7.2 Hz), 72.18 (d, J = 5.6 Hz), 75.96 (d, J = 35.7 Hz), 79.96 (d, J = 6.4 Hz), 95.73 (d, J = 19.1 Hz), 127.32 (d, J = 7.9 Hz), 127.62, 133.12 (d, J = 21.4 Hz), 139.73 (d, J = 4.0 Hz). ³¹P NMR (CDCl₃, 162 MHz): δ -34.88 (s). 实测值: C, 65.53; H, 5.92; N 3.01. C₅₀H₅₄Fe₃N₂P₂ 计算值; C, 65.81; H, 5.97; N, 3.07. HRMS (10eV, ES⁺): C₅₀H₅₅Fe₃N₂P₂ [M+H]⁺ 计算值: 913.1889; 实测值: 913.1952。

标记 S_P 是指磷的 S 构型, R_C 是指碳的 R 构型(或其它附属构型), S_{Fe} 是指平面手性元素的 S 构型。

注: 为了保持该研究在分配磷的构型时的整体一致性, 我们指定 Ugi 胺(1-N,N-二甲基氨基)乙基二茂铁基)部分 1 级优先级、引入的锂或格氏亲核试剂(在上述实施例中为锂二茂铁)2 级优先级和其余基团 3 级优先级。该方法不总是与严格步骤一致。使用单晶 X-射线晶体学检验了这些分配和所提出的磷构型。

实施例 2

2,2'双-[(S_P,R_C,S_{Fe})(1-N,N-二甲基氨基)乙基二茂铁基)苯基磷基]-4-甲苯醚 L2



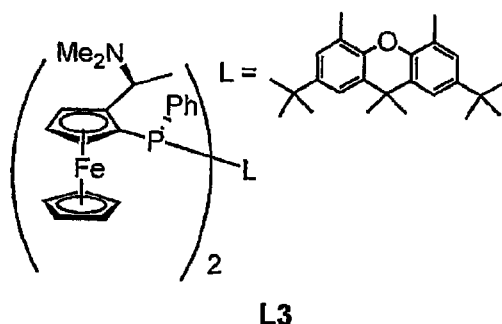
除了将 2,2'-二锂-4-甲苯醚悬浮液[通过已知方法由 2,2'-二溴-4-甲苯醚(1.78g, 5.0mmol)和在戊烷中的 1.5M 的 t-BuLi 溶液(14.0ml, 21.0mmol)在 Et₂O(20ml)中在-78 °C 下制备]而不是 1,1'-二锂二茂铁用作连接基试剂

之外, 使用与上述类似的步骤。

黄色结晶固体 $[\alpha]_D = -105^\circ (c=0.005(\text{g/ml}), \text{甲苯})$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400.13 MHz): δ 1.23 (d, 6H), 1.72 (s, 12H); 2.28 (s, 6H); 4.11 (s, 10H); 4.12 (m, 2H 重叠); 4.28 (m, 2H); 4.31 (m, 4H); 4.35 (m, 2H, 重叠); 7.00-7.30 (m, 14H) ppm. $^{31}\text{P NMR}$ (CDCl_3 , 162 MHz): δ -40.69 (br s) ppm.

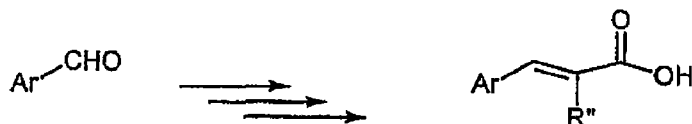
实施例 3

2,7-二-叔丁基-4,5-双-[(S_P, R_C, S_{Fe})(1-N,N-二甲基氨基)乙基二茂铁基)苯基膦基]-9,9-二甲基-9H-咕吨



除了将 2,7-二-叔丁基-4,5-二锂-9,9-二甲基-9H-咕吨悬浮液[通过已知方法由 2,7-二-叔丁基-4,5-二溴-9,9-二甲基-9H-咕吨和在戊烷中的 1.5M 的 $t\text{-BuLi}$ 溶液在 Et_2O 中在 -78°C 下制备]而不是 1,1'-二锂二茂铁用作连接基试剂之外, 使用与上述类似的步骤。

橙/黄色结晶固体; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400.13 MHz): δ 1.12 (s, 18H); 1.13 (m, 6 H 重叠); 1.78 (s, 6H); 1.98 (s, 12H); 3.99 (m, 2H); 4.15 (s, 10H 重叠); 4.32 (m, 2H); 4.41 (m, 4H); 7.00-7.40 (m, 14H) ppm. $^{31}\text{P NMR}$ (CDCl_3 , 162 MHz): δ -41.78 (br s) ppm. HRMS (10eV, ES+): $\text{C}_{63}\text{H}_{75}\text{Fe}_2\text{N}_2\text{OP}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 1049.4053; 实测值: 1049.4222.



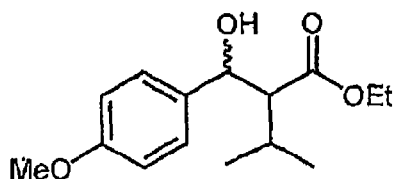
合成路线 2.0 式(III)底物(R'' 为任何合适的取代基基团)的合成路线

实施例 4

(E)-2-(4-甲氧基苄基)-3-甲基丁酸

步骤 1

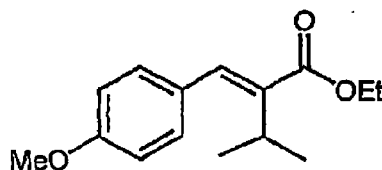
2-羟基(4-甲氧基苯基)-甲基-3-甲基丁酸乙酯



将二异丙胺(66ml, 467mmol)和无水 THF (394ml)的溶液冷却到(-30℃)。在氮气流下使用注射器用(20 分钟)的时间将正丁基锂(1.6M, 292ml)逐滴加到该溶液中。在 n-BuLi 加入完成后, 在-30℃下搅拌反应混合物 10 分钟。用(10 分钟)的时间逐滴加入在 THF(250ml)中的异戊酸乙酯(55.8ml, 428mmol)。再搅拌反应混合物 15 分钟, 然后在(保持温度在-30℃下)用 30 分钟的时间加入在 THF(250ml)中的 4-甲氧基苯甲醛(34g, 250mmol)溶液。反应混合物在-30℃下搅拌 2h, 然后用 30 分钟逐滴加入饱和氯化铵(325ml)。然后产物用 EtOAc(200ml)萃取、用盐水洗并经硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂, 得到无色油 66.5g(93%), 其通过 TLC 仅得到一个点。m/z = [(ES) 289 (M+Na)⁺, 555 (2M + Na)⁺, C₁₅H₂₂O₄Na 计算值 289.1428, 实测值 289.1426]。¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.24 (2H, m, Ar), 6.92-6.84 (2H, m, Ar), 4.93 (1H, d), 3.93 (2H, q, CH₂CH₃), 3.89 (3H, s, OCH₃), 2.73 (1H, m), 2.44 (1H, m, CH), 2.40 (1H, m, OH), 1.19 (3H, t, CH₂CH₃), 1.17 (3H, d, CHCH₃), 1.15 (3H, d, CH₃), 1.13 (3H, d, CHCH₃)。

步骤 2

(E)-2-(4-甲氧基亚苄基)-3-甲基丁酸乙酯

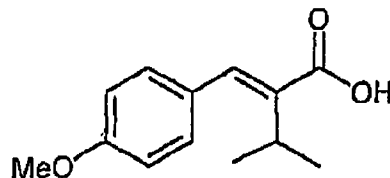


用冰浴将 2-羟基(4-甲氧基苯基)-甲基-3-甲基丁酸乙酯(31.56g, 118mmol)和二甲氨基吡啶(DMAP)(0.72g, 5.9mmol)在无水 THF(200ml)中的溶液冷却到 0℃。将乙酸酐(12.3ml, 12.5mmol)逐滴加到该混合物中, 然后在 0℃下搅拌反应混合物 2h。然后使用注射器逐滴加入在 265 ml 的 THF 中的叔丁醇钾(34.5g, 350mmol)。然后在 0℃下搅拌反应混合物 2h 并在室温下过夜。然后将混合物冷却到 0℃, 并用水(150ml)处理。该混合物用 TBME(100ml)萃取、用盐水洗并用硫酸钠干燥。在减压下

蒸发溶剂，得到无色轻油 18.52g(63%)。

步骤 3

(E)-2-(4-甲氧基亚苄基)-3-甲基丁酸

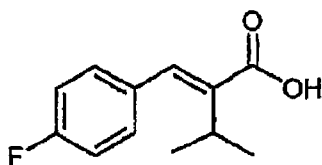


将来自上述(2-(4-甲氧基亚苄基)-3-甲氧基乙基丁酸酯)的油(16g, 64.5mmol)溶于甲醇(150ml)。然后在室温下将无水氢氧化锂(10g, 417mmol)加入其中，在油浴上在氮气下回流混合物 12h。然后将混合物冷却到 0 ~ 10℃并用水(100ml)淬灭。用 EtOAc(3×50ml)洗该碱性溶液，然后用 HCl(2 摩尔)酸化，用 EtOAc(3×50ml)萃取沉淀产物，用盐水洗，用硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂，得到固体残余物，然后由 EtOAc/己烷重结晶，得到 6.8g(48%)标题化合物为白色微晶体，熔点为 137 ~ 138℃。H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 11.50 (1H, br s, COOH), 7.71 (1H, s, CH=C), 7.34-7.38 (2H, m, Ar), 6.87-6.97 (2H, m, Ar), 3.81 (3H, s, OCH₃), 3.21 (1H, m, CH(CH₃)₂), 1.26 (6H, d, CH(CH₃)₂)。M/z [(Cl) 221 (M+H)⁺ 45%, 238 (M+NH₄) 100%]。

使用与上述类似的方法制备下列化合物。

实施例 5

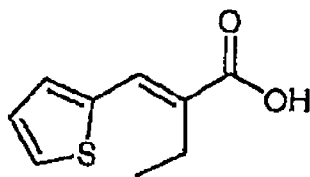
(E)-2-(4-氟亚苄基)-3-甲基丁酸



白色结晶固体。¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 12.44 (1H, br s, COOH), 7.68 (1H, s, CH=C), 7.19-7.25 (2H, m, Ar), 6.99-7.19 (2H, m, Ar), 3.01-3.19 (1H, m, CH(CH₃)₂), 1.33 (6H, d, CH(CH₃)₂)。

实施例 6

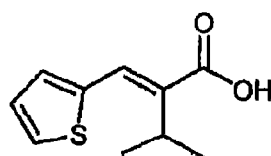
(E)-2-((噻吩-2-基)亚甲基)丁酸



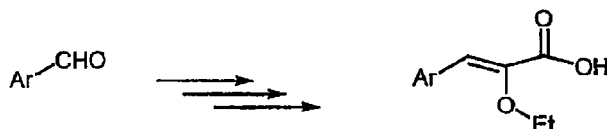
白色结晶固体。熔点为 116 ~ 117°C; H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 12.46 (1H, br s, COOH), 7.92 (1H, s, CH=C), 7.47 (1H, m, Ar), 7.24 (1H, m, Ar), 7.08 (1H, m, Ar), 2.69 (2H, q, CH₂)和 1.25 (3H, s, CH₃) ppm.

实施例 7

(E)-3-甲基-2-((噻吩-2-基)亚甲基)丁酸



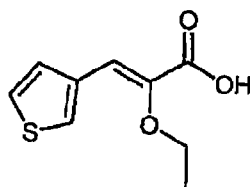
米色结晶固体。熔点为 116 ~ 117°C; H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 12.57 (1H, br s, COOH), 7.87 (1H, s, CH=C), 7.52 (1H, d, Ar), 7.26 (1H, d, Ar), 7.09 (1H, dd, Ar), 3.40-3.59 (1H, m, CH), 1.33 (6H, d, CH(CH₃)₂). M/z [(Cl) 196 (M)⁺ 10%, 197 (M+H)⁺ 30%, 214 (M+NH₄)⁺ 100%].



合成路线 1.0 式(VI)底物的合成路线

实施例 8

(Z)-2-乙氧基-3-(噻吩-3-基)丙烯酸



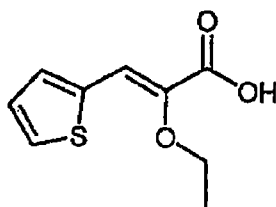
将氯乙酸乙酯(44.8ml, 421mmol)和无水乙醇(30ml)冷却到 10 ~ 12°C。在 N₂ 下在 12 ~ 16°C 时用 25 分钟加入在乙醇中的乙醇钠溶液(21% w/w, 165ml)。加入完成后, 将反应混合物温热到 25°C 并搅拌 1h。然后将混合物冷却到 10°C, 在 10 ~ 14°C 下用 0.5h 分批加入固体

NaOEt(33.3g, 488mmol)。然后加入乙醇(20ml), 随后加入碳酸二乙酯(31ml, 256mmol)。然后将该浆料冷却到 0~5℃, 然后用 1h 的时间加入 3-噻吩醛(20.2g, 179.5mmol)。加入完成后, 在油浴中在 40℃下搅拌混合物 15h。然后将该浆料冷却到 10~15℃, 加入水(40ml), 随后加入 NaOH 水溶液(55ml 的 10M 溶液)。然后在 20℃下在 pH 值为 14 时搅拌所得的浆料 3h。然后用水(60ml)稀释混合物并在 45℃时将其置于减压下除去大部分乙醇和一些水。然后在冰浴中将所得的稠浆冷却到 4℃并用逐滴的浓 HCl(115ml)处理。然后在室温下搅拌所得的浆料 1.5h, 用 EtOAc(2×200ml)萃取, 用水、盐水洗有机层, 然后干燥(硫酸钠)。在减压下蒸发溶剂, 得到深褐色残余物。将其溶于 5M 的 NaOH(250ml)中, 并用 EtOAc(100ml)洗该溶液。然后将该碱性水溶液冷却到 4℃, 用浓 HCl(11M)酸化到 pH 为 4~6。用二乙醚(3×200ml)萃取产物, 用盐水洗, 干燥(硫酸钠)并在减压下除去溶剂。然后通过二氧化硅垫过滤残余物(己烷:EtOAc 为 90:10 的洗脱剂)。减压下除去溶剂, 然后由 Et₂O/己烷重结晶该残余物, 得到标题化合物为黄色晶体(79%)。熔点为 88~89℃。

¹H NMR (CDCl₃, 250MHz) δ 11.16 (1H, br s, COOH), 7.73-7.75(1H, dd, *j*= 0.5 Hz, Ar), 7.44-7.47 (1H, dd, *J*= 1 Hz, Ar), 7.25-7.28 (1H, m, Ar), 7.18 (1H, s, CH=C), 3.96-4.05 (2H, q, *J*= 7Hz, CH₂CH₃), 1.35 (3H, t, *J*= 7 Hz, CH₂CH₃)。实测值: C, 54.64; H, 5.08; C₉H₁₀SO₃ 计算值 C, 54.54; H, 5.08。M/z [(Cl) 222 (M)⁺ 30%, 223 (M+H)⁺ 50%, 240 (M+NH₄)⁺ 100%; 实测值: 223.09705; C₁₂H₁₅O₄ 所需 223.09155]。M/z [(Cl) 198 (M)⁺ 22%, 199 (M+H)⁺ 50%, 216 (M+NH₄)⁺ 100%]。

使用与上述类似的步骤制备下列化合物。

实施例 9



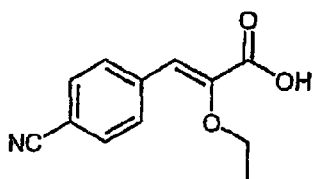
(Z)-2-乙氧基-3-(噻吩-2-基)丙烯酸

粉红色结晶固体(77%)。熔点 103~104℃。¹H NMR (CDCl₃, 250MHz) δ 12.15 (1H, br s, COOH), 7.48(1H, s CH=C), 7.40 (1H, m, Ar), 7.29 ((1H, m, Ar), 7.08 (1H, m, Ar), 4.11 (2H, q, *J*= 7Hz, CH₂CH₃), 1.48 (3H, t,

$J = 7 \text{ Hz}$, CH_2CH_3). 实测值: C, 54.82; H, 5.11, S, 16.00; $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{SO}_3$ 计算值 C, 54.54; H, 5.08; S, 16.16]. M/z [(Cl) 222 (M)⁺ 30%, 223 ($M+H$)⁺ 50%, 240 ($M+\text{NH}_4$)⁺ 100%]; 实测值: 223.09705; $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_4$ 所需 223.09155. M/z [(Cl) 198 (M)⁺ 22%, 199 ($M+H$)⁺ 50%, 216 ($M+\text{NH}_4$)⁺ 100%].

实施例 10

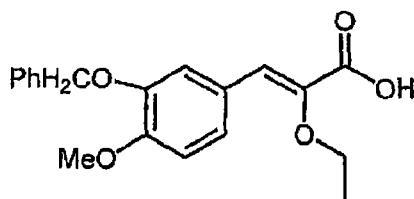
(Z)-3-(4-氰基苯基)-2-乙氧基丙烯酸



按照(Vol. 8, No. 6, 2004, Organic Research & Development)的步骤并进行调整, 该化合物合成如下: 混合氯乙酸乙酯(44.5ml, 421mmol)和无水乙醇(30ml)并将溶液冷却到 $10 \sim 12^\circ\text{C}$, 用 30 分钟的时间用 NaOEt(在 EtOH 中 21%w/w, 165ml, 421mmol)缓慢地处理。加入完成后, 将反应混合物温热到 25°C 并搅拌 1h, 然后将混合物冷却到 10°C 。在 $10 \sim 12^\circ\text{C}$ 下用 0.5h 的时间向该混合物中分批加入固体乙醇钠(33.5g, 488mmol), 随后加入乙醇(10ml)和碳酸二乙酯(31ml, 256mmol)。然后将混合物冷却到 $5 \sim 8^\circ\text{C}$, 然后用 1h 的时间非常缓慢地用 4-氰基苯甲醛(16.75ml, 175mmol)处理。试剂加入完成后, 在油浴中在 35°C 下搅拌反应混合物 15h。然后将该浆料冷却到 15°C , 加入水(38ml), 随后加入 NaOH (10M, 55ml, 55mmol)。然后在 20°C 下在 (pH 14) 时搅拌所得的碱性浆料 2.5h。然后用水(120ml)稀释混合物并在 45°C 时用旋转蒸发器除去大部分乙醇和一些水。然后用水(105ml)稀释所得的稠浆并在冰浴中冷却到 $10 \sim 12^\circ\text{C}$ 。然后用稀 HCl(0.5M, 直到 pH 为 7)分批处理浆料 1h。然后用 EtOAc(2×200ml)萃取弱酸性的溶液, 用水洗, 然后用硫酸钠干燥。蒸发溶剂后, 得到作为固体的标题化合物, 并由 EtOAc-己烷重结晶得到 21g(54%)微细白色晶体。熔点 $171 \sim 172^\circ\text{C}$ 。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250MHz) δ 10.75 (1H, br s, COOH), 7.87 (2H, m, Ar), 7.67 (2H, m, Ar), 7.07 (1H, s, CH=C), 4.09-4.12 (2H, q, CH_2CH_3), 1.38 (3H, t, $J = 5$ 和 7.5Hz , CH_2CH_3)。实测值: C, 66.28; H, 5.12; N, 6.42. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ 计算值 C, 66.36; H, 5.09; NS, 6.45]. M/z [(Cl) 217 (M)⁺ 250%, 218 ($M+H$)⁺ 200%, 235 ($M+\text{NH}_4$)⁺ 100%].

实施例 11

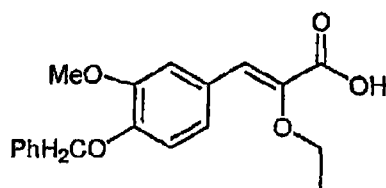
(Z)-3-(3-(苄氧基)-4-甲氧基苯基)-2-乙氧基丙烯酸



粉红色结晶固体。熔点 $147 \sim 148^\circ\text{C}$ 。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250MHz) δ 11.82 (1H, br s, COOH), 7.66 (1H, s, CH=C), 7.24-7.57 (8H, m, Ar), 5.17 (2H, s, CH_2O), 3.83-3.99 (2H, q, CH_2CH_3), 3.94 (3H, s, OCH_3), 1.22-1.29 (3H, t, CH_2CH_3)。实测值: C, 69.40; H, 6.18, $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_5$ 计算值; C, 69.51; H, 6.15。M/z [(Cl), 328 (M) $^+$ 20%, 329 (M+H) $^+$ 45%, 346 (M+NH $_4$) $^+$ 100%。

实施例 12

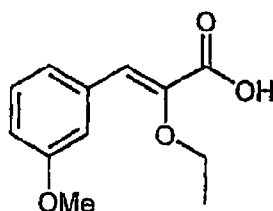
(Z)-3-(4-(苄氧基)-3-甲氧基苯基)-2-乙氧基丙烯酸



粉红色结晶固体。熔点 $148 \sim 149^\circ\text{C}$ 。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250MHz) δ 9.62 (1H, br s, COOH), 7.66 (1H, s, Ar), 7.11 (1H, s, (CH=C)), 7.10-7.45 (5H, m, Ar), 6.88 (2H, d, Ar), 4.17 (2H, q, CH_3CH_2), 3.94 (3H, s, OCH_3), 1.40 (3H, t, $J = 7 \text{ Hz}$, 和 $J = 5 \text{ Hz}$ CH_2CH_3)。实测值: C, 69.27; H, 6.11; $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_5$ 计算值; C, 69.51; H, 6.15。M/z [(Cl), 328 (M) $^+$ 25%, 329 (M+H) $^+$ 35%, 346 (M+NH $_4$) $^+$ 100%。

实施例 13

(Z)-2-乙氧基-3-(3-甲氧基苯基)丙烯酸



白色结晶固体。熔点 $99 \sim 100^\circ\text{C}$ 。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250MHz) δ 12.07 (1H, br s, COOH), 7.56 (1H, br s, Ar), 7.29 (2H, m, Ar), 7.15 (1H, s,

CH=C), 6.92 (1H, m, Ar), 4.07 (2H, q, $J = 7.5\text{Hz}$, CH_2), 3.83 (3H, s, OCH_3), 和 1.37 (3H, t, $J = 7\text{ Hz}$). 实测值: C, 65.13; H, 6.37, $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4$ 计算值; C, 64.86; H, 6.35. M/z [(CI) $222 (\text{M})^+$ 30%, $223 (\text{M}+\text{H})^+$ 50%, $240 (\text{M}+\text{NH}_4)^+$ 100%; [实测值: 223.09705; $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_4$ 所需; 223.09155].

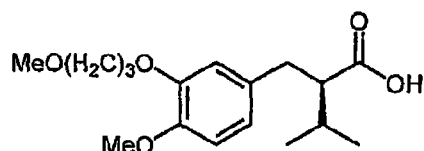
实施例 14

通常的加氢筛选方法:

将配体($3.25 \times 10^{-3}\text{mM}$)置于 45ml 的高压釜中, 将该容器置于真空/Ar 循环下。然后用氩吹扫该容器。然后通过注射器/针加入 $[(\text{COD})_2\text{Rh}]\text{BF}_4$ 在 MeOH 中的脱气溶液(5ml 的 0.64mM 的溶液), 将橡胶塞置于容器上以保持惰性气氛。将该混合物搅拌 10 分钟, 得到澄清的黄色溶液。然后通过注射器/针加入初始原料在 MeOH 中的脱气溶液, 同时小心地努力保持惰性气氛。然后将高压釜连接到 Parr 3000 多容器反应器系统, 然后将其置于 Ar(5 巴)下, 排气, 同时搅拌, 重复这个过程 3 次。最后一次排气后, 将混合物置于 H_2 (50 巴)下, 再次小心地排气。然后将混合物置于 H_2 (50 巴)下, 密封并加热到所希望的温度保持所需的时间。之后, 冷却反应混合物并将容器排气。然后, 取出 0.5 ~ 1.0ml 的试样量进行分析。

实施例 15

(S)-2-(3-(3-甲氧基丙氧基)-4-甲氧基苄基)-3-甲基丁酸



将 1,1'-双- $[(R_P, S_C, R_{Fe}) \text{ L1}(0.0063\text{g}, 0.0069\text{mmol})]$ 、 $[(\text{COD})_2\text{Rh}]\text{BF}_4$ (0.0025g, 0.0061mmol)和(E)-2-(3-(3-甲氧基丙氧基)-4-甲氧基苄基)-3-甲基丁酸(2g, 6.49mmol)置于 45ml 的高压釜中。将该容器置于真空/Ar 循环下。然后用氩吹扫该容器并将橡胶塞置于容器上以保持惰性气氛。然后通过套管加入脱气的 MeOH(10ml), 小心地保持容器中的惰性气氛。然后密封容器并开始搅拌。然后将容器置于 Ar(5 巴)下, 排气, 重复这个过程 3 次。然后将高压釜置于 H_2 (50 巴)下, 再次小心地排气。然后将混合物置于 H_2 (50 巴)下, 密封并加热至 40°C 下保持 12h。之后, 冷却反应混合物并将容器排气。然后, 取出 0.5 ~ 1.0ml 的试样量进行分析。转化率 > 98%, e.e > 98.5%(主要对映体的第二流出峰(second

running peak))。

^1H NMR (CDCl_3 , 250.13 MHz): δ 1.01 (m, 6H), 1.95 (m, 1H); 2.05 (m, 2H); 2.45 (m, 1H); 2.78 (m, 2H); 3.35 (s, 3H), 3.55 (m, 2H); 3.83 (s, 3H); 4.10 (m, 2H); 6.65-6.80 (m, 3H)。

用于 2-(3-(3-甲氧基丙氧基)-4-甲氧基苄基)-3-甲基丁酸的 e.e.测定的 HPLC 法

Chiralpak-AD 柱(250mm×4.6mm), 94%的己烷, 3%的 2-甲基-2-丙醇和 3%的叔戊醇, 流速: 1ml/min, 230nm。S-酸 13.15 分钟(最大峰为双-[(R_P, S_C, R_{Fe})] 1), R-酸 14.01 分钟, 初始原料 42.73 分钟。

用于 2-(3-(3-甲氧基丙氧基)-4-甲氧基苄基)-3-甲基丁酸(甲酯)-重氮甲烷衍生的 e.e.测定的 HPLC 法

将搅拌棒和 1ml 试样量的粗氢化反应混合物置于 10ml 的小瓶中。在强搅拌下将在己烷(2M)中的三甲基甲硅烷基重氮甲烷逐滴加到反应混合物中, 随着良好的气体放出, 重氮甲烷溶液的正黄色消失。继续该逐滴过程, 直到反应混合物变成黄色且气体放出停止。然后加入纯乙酸(15~30 μl - 小心加入太多乙酸而产生过量气体放出), 于是反应混合物变成非常浅的黄色。然后以巴斯德移液管取约 1/3 的该混合物通过润湿的二氧化硅小垫过滤, 并用一点己烷/IPA(80:20)洗涤。然后使用 HPLC 分析所得的溶液: Chiralpak-AD 柱(250mm×4.6mm), 95%的己烷, 5%的异丙醇, 流速: 1ml/min, 230nm。产物对映体; 9~10 分钟, 初始原料; 14~16 分钟。

注: 对映体的洗脱顺序与非衍生酸的分析相反。

1,1'双-[(S_P, R_C, S_{Fe})] L1 产生(R)-2-(3-(3-甲氧基丙氧基)-4-甲氧基苄基)-3-甲基丁酸

1,1'双-[(R_P, S_C, R_{Fe})] L1 产生(S)-2-(3-(3-甲氧基丙氧基)-4-甲氧基苄基)-3-甲基丁酸

实施例 16

表 1.0 在 50 巴 H₂ 压力下用双-[(S_PR_CS_{Fe})] L1 对(E)-2-(3-(3-甲氧基丙氧基)-4-甲氧基亚苄基)-3-甲基丁酸的对映选择性加氢的结果

记录号	s/c 比	T (°C)	底物 [M]	转化率 (%)	e.e. (%)
1	500:1	40	0.16	>95	99.6 ¹
2	500:1	50	0.16	>95	99.6 ²
3	500:1	65	0.16	>95	99.3 ²
4	1000:1	40	0.55	72	98.5 ³
5	2000:1	40	0.55	72	98.3 ³

1 反应在MeOH中进行20h

2 反应在MeOH中进行5h

3 反应在MeOH中进行14h

实施例 17

表 2.0 在 50 巴 H₂ 压力下用双-[(S_PR_CS_{Fe})] L1 对(E)-2-(3-(3-甲氧基丙氧基)-4-甲氧基亚苄基)-3-甲基丁酸的对映选择性加氢的结果

记录号	s/c 比	T (°C)	底物 [M]	溶剂 MeOH:1-BuOH	e.e. (%)
1	1000:1	40	0.65	8.75:1	98.7
2	1000:1	50	0.65	8.75:1	98.2
3	1000:1	65	0.65	8.75:1	96.6

实施例 18

表 3.0 在 50 巴 H₂ 压力下用双-[(S_PR_CS_{Fe})] L1 对(E)-2-(3-(3-甲氧基丙氧基)-4-甲氧基亚苄基)-3-甲基丁酸的对映选择性加氢的结果(使用固体加入法*)

记录号	时间 (h)	T (°C)	底物 [M]	s/c 比	e.e. (%)
1	4	50	0.55	1000:1	98.6
2	4	60	0.55	2000:1	98.4
3	4	60, 1h, 然后 50	0.55	1000:1	98.2

注: 在所有情况中观察到>98%的转化率

* 将所有固体(底物、配体和金属源)置于容器中, 然后加入溶剂

实施例 19

已经发现, 对于非常高的对映选择性而言, 优选存在于配体中的内消旋杂质(R_PR_CS_{Fe}-S_PR_CS_{Fe})-L1 应该最小化。

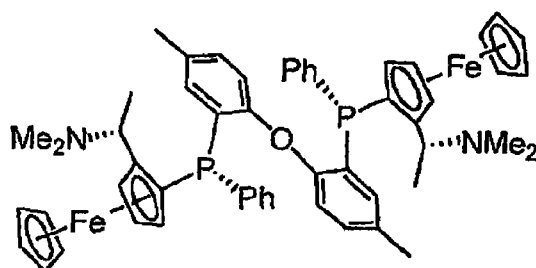
表 4.0 在 50 巴 H_2 压力下用被内消旋杂质污染的双- $[(S_P, R_C, S_{Fe})]$ L1 对 (E)-2-(3-(3-甲氧基丙氧基)-4-甲氧基亚苄基)-3-甲基丁酸的对映选择性加氢的结果

记录号	存在的 内消旋物 (%)	T (°C)	时间 (h)	溶剂 MeOH:1-BuOH	转化率 (%)	e.e. (%)
1	~2	45	5	8.75:1	53	98.5
2	~2	55	5	8.75:1	92	98.2
3	~2	45	5	1:1.7	25	96.4
4	6-8	45	5	8.75:1	74	95.1
5	6-8	55	5	8.75:1	>99	94.5
6	6-8	45	5	1:1.7	40	90.2

所有反应在 s/c 比为 1000:1 下进行

实施例 20

已经发现, 对于所描述的酸底物的对映选择性氢化, 最优选含有柔性连接基单元的配体, 例如:



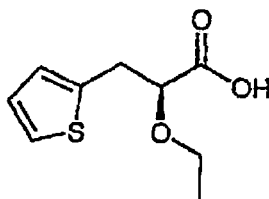
L2

表 5.0 在 MeOH 中在 50 巴 H_2 压力下用配体 L1-L3 对 (E)-2-(3-(3-甲氧基丙氧基)-4-甲氧基亚苄基)-3-甲基丁酸的对映选择性加氢的结果

记录号	配体	T (°C)	时间 (h)	S/C 比	转化率 (%)	e.e. (%)
1	L1	40	12	1000:1	83	>99
2	L2	40	12	1000:1	52	90.8

实施例 21

用于 (S)-2-乙氧基-3-(噻吩-2-基)丙酸(作为甲酯)的 e.e. 测定的 HPLC 法

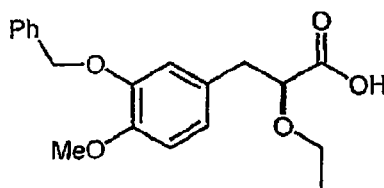


衍生后:

Chiralpak-AD 柱(250mm×4.6mm), 95%的己烷, 2.5%的 2-甲基-2-丙醇和 2.5%的叔戊醇, 流速: 1ml/min, 236nm. 对映体 5.44 分钟和 5.81 分钟(最大峰为双-[(*S_P*,*R_C*,*S_{Fe}*)] 1)。

实施例 22

用于(S)-3-(3-(苄氧基)-4-甲氧基苯基)-2-乙氧基丙酸的 e.e.测定的 HPLC 法



Chiralpak-AD 柱(250mm×4.6mm), 93%的己烷, 7%的异丙醇, 流速: 1.2ml/min, 235nm. 对映体 11.71 分钟、13.33 分钟(最大峰为双-[(*R_P*,*S_C*,*R_{Fe}*)] 1), 初始原料 36.68 分钟。

实施例 23

表 6.0 在 48 巴 H₂ 压力下用双-[(*S_P*,*R_C*,*S_{Fe}*)] 1 对(Z)-[(3-苄氧基-4-甲氧基苯基)]-2-乙氧基丙烯酸对映选择性加氢 12h 的结果

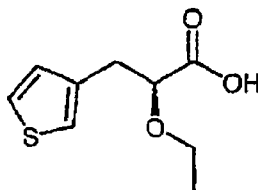
记录号	s/c 比	T (°C)	底物 [M]	e.e. (%)
1	2000:1	50	0.40	96.2
2	2000:1	50	0.83	93.4
3	250:1	55	0.25	97.1
4	500:1	55	0.5	97.6
5	1000:1	55	1.0	94.9
6	1500:1	55	1.5	90.9
7	1000:1	80	1	81.2

所有反应在MeOH中进行

所有反应获得>98%的转化率

实施例 24

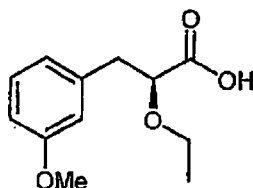
用于(S)-2-乙氧基-3-(噻吩-3-基)丙酸的 e.e.测定的 HPLC 法



Chiralpak-AD 柱(250mm×4.6mm), 99%的己烷, 1%的异丙醇, 流速: 0.7ml/min, 235-239nm 联合 (integrated 235-239nm)。对映体 9.71 分钟、10.88 分钟(最大峰为双-[(*R_P*,*S_C*,*R_{Fe}*)] 1), 初始原料 16.35 分钟。

实施例 25

用于(S)-2-乙氧基-3-(3-甲氧基苯基)丙酸(作为甲酯)的 e.e.测定的 HPLC 法



衍生后:

Chiralpak-AD 柱(250mm×4.6mm), 95%的己烷, 2.5%的 2-甲基-2-丙醇和 2.5%的叔戊醇, 流速: 1ml/min, 280-290nm 联合 (integrated 280-290nm)。对映体 7.49 分钟和 10.00 分钟(最大峰为双-[(*S_P*,*R_C*,*S_{Fe}*)] 1)。

实施例 26

表 7.0 在 50 巴 H₂ 压力下用双-[(*S_P*,*R_C*,*S_{Fe}*)] 1 对各种(Z)-取代的 3-芳基-2-乙氧基丙烯酸底物的对映选择性加氢的筛选结果

记录号	s/c 比	T (°C)	底物 [M]	取代的芳基	e.e. (%)
1	500:1	40	0.41	3-OMe	95.2
2	1000:1	40	0.82	3-OMe	94.6
3	500:1	35	0.50	4-CN	98.0
4	500:1	55	0.50	4-CN	96.5
5	500:1	50	0.41	2-噻吩基	95.0
6	1000:1	55	0.41	3-噻吩基	96.5

所有反应在MeOH中进行