

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2021 年 2 月 25 日 (25.02.2021)



(10) 国际公布号
WO 2021/031246 A1

(51) 国际专利分类号:
C07C 67/31 (2006.01) *C07C 69/732* (2006.01)
B01J 31/24 (2006.01) *C07C 69/675* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/104631

(22) 国际申请日: 2019 年 9 月 6 日 (06.09.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201910777137.0 2019年8月22日 (22.08.2019) CN

(71) 申请人: 上海欣海国际贸易有限公司(SHANGHAI SHINE HIGH INTERNATIONAL TRADE CO., LTD.)
[CN/CN]; 中国上海市浦东新区东明路 2000 号 308 室, Shanghai 201206 (CN)。

(72) 发明人: 及

(71) 申请人: 胡信虎(HU, Xinhua) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区东明路 2000 号 308 室, Shanghai 200125 (CN)。 呼延旺(HU, YanWang) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区东明路 2000 号 308 室, Shanghai 201206 (CN)。

(74) 代理人: 上海翰信知识产权代理事务所(普通合伙)(SHANGHAI HONSIN INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE); 中国上海市浦东新区新金桥路 1088 号联创国际 1618 室曹燕凌, Shanghai 201206 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,

GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: METHOD FOR PREPARING CHIRAL β -HYDROXYLCARBOXYLATE COMPOUND

(54) 发明名称: 一种手性 β -羟基羧酸酯化化合物的制备方法

(57) Abstract: The present application discloses a method for preparing a chiral β -hydroxylcarboxylate compound, involving firstly dissolving a dichlorophenyl ruthenium dimer, a ligand and an alkaline additive in a solvent under the protection of an inert gas, and stirring same at room temperature to produce a catalyst in situ; and then dissolving the substrate β -carbonylcarboxylate in a solvent, adding same to the prepared catalyst, introducing hydrogen and subjecting the substrate β -carbonylcarboxylate to an asymmetric catalytic hydrogenation reaction, wherein the reaction conditions are as follows: the pressure is 10-100 atmospheres, the reaction temperature is 0-200°C, and the reaction time is 12-48 hours. The invention has a high reaction activity and selectivity, mild hydrogenation reaction conditions, is suitable for a variety of β -carbonylcarboxylates, and has a wide substrate application range and a small amount of environmental pollution created during the reaction process.

(57) 摘要: 本申请公开了一种手性 β -羟基羧酸酯化化合物的制备方法, 首先在惰性气体保护下, 将二氯苯基钌二聚体、配体、碱性添加物溶于溶剂中, 在室温下搅拌, 原位生成催化剂, 然后将底物 β -羰基羧酸酯溶于溶剂中, 加入制备的催化剂中, 通入氢气对底物 β -羰基羧酸酯进行不对称催化氢化反应, 反应条件: 压力为10-100个大气压, 反应温度为0-200°C, 反应时间为12-48小时, 本发明反应活性和选择性高, 氢化反应条件温和, 适用于多种 β -羰基羧酸酯, 底物适用范围广, 且反应过程对环境污染小。

WO 2021/031246 A1

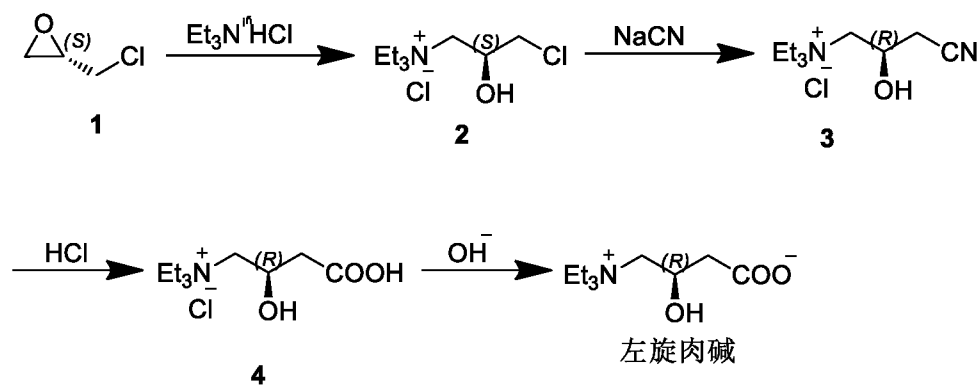
一种手性 β -羟基酸酯化化合物的制备方法

5 技术领域

本申请涉及有机合成技术领域，尤其是涉及一种制备手性 β -羟基羧酸酯化化合物的方法。

背景技术

10 手性 β -羟基羧酸酯化合物是重要的有机合成中间体，可用于制备具有生物活性的各种天然及非天然化合物。其中左旋肉碱又称为维生素 BT，音译左卡尼丁，是人体细胞内天然存在的一种化合物，促使脂肪转化为能量的类氨基酸，工业上常采用以手性环氧氯丙烷为起始原料的化学合成法，反应方程式如下：



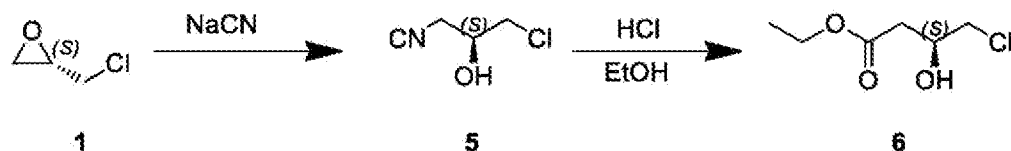
15

手性环氧氯丙烷为起始原料的化学合成法

该方法简便，原料廉价，收率较好，但是生产过程需要大量的氰化钠水溶液，对环境造成严重的污染。

此外，阿托伐他汀钙（Atorvastatin calcium）为他汀类血脂调节药。阿托伐他汀钙主要作用部位在肝脏，可减少胆固醇的合成，增加低密度脂蛋白受体合成，使血胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平降低，中度降低血清甘油三酯水平和增高血高密度脂蛋白水平。本品蛋白结合率为 98%，大部分以代谢物的形式经胆汁排出，主要应用于高胆固醇血症原发性高胆固醇血症患者。其关键中间体 (S)-4-氯-3-羟基丁酸乙酯工业上采用以手性环氧氯丙烷为起始原料的化学合

成法，反应方程式如下：



阿托伐他汀钙关键中间体的化学合成

该方法原料廉价，反应成熟，但精馏收率不高，产品不易达到要求的纯度，且生产过程产生大量的氰化钠废水，对环境造成严重的污染。

发明内容

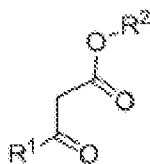
本申请提供一种高活性、高立体选择性、底物适用范围广、绿色安全的手性 β -羟基羧酸酯化合物的制备方法。

10 本申请采用下述技术方案：

一种手性 β -羟基羧酸酯化合物的制备方法，所述制备方法包括以下步骤：

将底物 β -羧基羧酸酯溶于溶剂中，然后加入催化剂中，通入氢气对底物 β -羧基羧酸酯进行不对称催化氢化反应，反应条件：压力为 10-100 个大气压，反应温度为 0-200 °C，反应时间为 12-48 小时；

15 所述底物 β -羧基羧酸酯化合物具有如下的结构式：



(I)

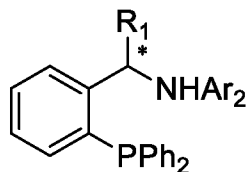
式 (I) 中， R^1 为 C_1 - C_{40} 的烷基或环烷基，或被含 N 官能团、含 S 官能团、含 O 官能团、含 P 官能团、含 Cl 官能团、含 Br 官能团中的一种或多种取代的 C_1 - C_{40} 的烷基或环烷基，或 C_7 - C_{60} 包含苄基的基团，或 C_6 - C_{60} 的芳香基团，或被含 N 官能团、含 S 官能团、含 O 官能团、含 P 官能团中的一种或多种取代的 C_6 - C_{60} 的芳香基团，

R^2 为 H、 C_1 - C_{40} 的烷基或 C_6 - C_{40} 的芳基；

所述催化剂通过如下方法制得：在惰性气体保护下，将二氯苯基钌二聚体、

膦-氨基膦配体和碱性添加物溶于溶剂中，在室温下搅拌，原位生成催化剂；

所述膦-氨基膦配体具有如下的结构式：



(II)

式 (II) 中， R_1 为 C_1 - C_{40} 的烷基或环烷基，或被含 N 官能团、含 S 官能团、含 O 官能团、含 P 官能团中的一种或多种取代的 C_1 - C_{40} 的烷基或环烷基，或 C_7 - C_{60} 包含苄基的基团，或 C_6 - C_{60} 的芳香基团，或被含 N 官能团、含 S 官能团、含 O 官能团、含 P 官能团中的一种或多种取代的 C_6 - C_{60} 的芳香基团，

Ar 为 C_6 - C_{60} 的芳香基团，或被含 N 官能团、含 S 官能团、含 O 官能团、含 P 官能团中的一种或多种取代的 C_6 - C_{60} 的芳香基团。

进一步地，二氯苯基钨二聚体中钨元素与膦-氨基膦配体的摩尔比为 1:1~5，二氯苯基钨二聚体和膦-氨基膦配体的总物质的量为底物 β -羰基羧酸酯的物质的量的 0.01%~1%，碱性添加物的物质的量为底物 β -羰基羧酸酯的物质的量的 5%~20%，溶剂总体积量对应底物 β -羰基羧酸酯为 1-100 ml/mmol。

进一步地，所述溶剂为二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、甲醇、乙醇、异丙醇、甲苯或四氢呋喃。

进一步地，所述碱性添加物为氢氧化钠、氢氧化钾、叔丁醇钾或碳酸钾。

进一步地，氢气的通入方式为：在催化剂中加入底物 β -羰基羧酸酯化合物后，将其置于高压反应釜中，首先用氢气置换至少 3 次，然后再通入氢气使得高压反应釜中的压力为 10-100 个大气压。

进一步地，高压反应釜中的压力为 20 个大气压。

进一步地，反应完成后，首先除去溶剂，然后采用硅胶柱分离的方法得到产物手性 β -羟基羧酸酯化合物。

进一步地，含 N 官能团为氨基或硝基，含 S 官能团为磺酸基- SO_3H ，含 O 官能团为羟基、醛基酮基或酯基，含 P 官能团为磷酸酯或亚磷酸酯。

进一步地，反应温度为 60-100°C，反应时间为 24 小时。

进一步地，所述惰性气体为氮气，所述催化剂在制备时搅拌的时间为 10-15

分钟。

本申请采用的上述至少一个技术方案能够达到以下有益效果：

本申请所涉及的制备手性 β -羟基羧酸酯化合物的方法，采用二氯苯基钌二聚体、配体在碱性添加物的条件下原位生成催化剂，在所述催化剂条件下，通入氢气对 β -羰基羧酸酯进行不对称催化氢化反应，反应条件为：氢气压力为 10-100 个大气压、反应温度为 0-200 °C、反应时间为 12-48 小时，能够得到反应活性（反应的 TONs 高达 100000）和选择性（ee 值最高为 99%）高的手性 β -羟基羧酸酯，该种合成方法氢化反应条件温和，适用于多种 β -羰基羧酸酯，底物适用范围广，且反应过程对环境污染小。

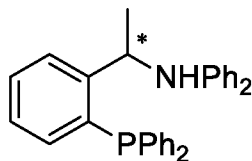
具体实施方式

为使本申请的目的、技术方案和优点更加清楚，下面将结合本申请具体实施例对本申请技术方案进行清楚、完整地描述。显然，所描述的实施例仅是本申请一部分实施例，而不是全部的实施例。基于本申请中的实施例，本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例，都属于本申请保护的范围。

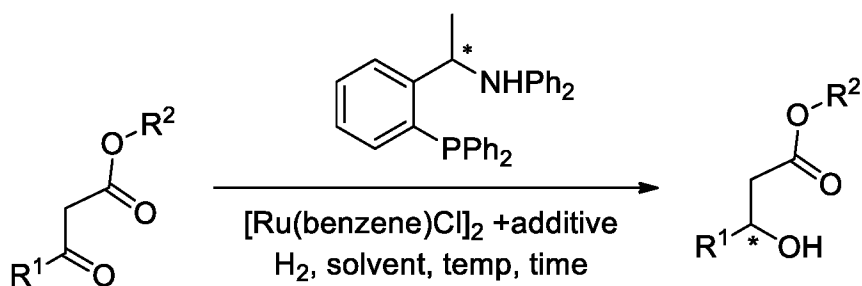
实施例一

在本实施例中，在氮气保护下，将二氯苯基钌二聚体（0.0025 mmol, 0.5 mol%），手性膦-氨基膦配体（0.0055 mmol, 1.1 mol%）和叔丁醇钾（0.025 mmol, 5.0 mol%）溶于乙醇（1.0 mL），室温下搅拌 10 分钟，加入底物苯乙酰乙酸乙酯（0.5 mmol）的乙醇（1.0 mL）溶液，将其置于高压反应釜中，氢气置换 3 次，然后通入氢气至 20 个大气压，100 °C 下反应 24 小时。慢慢释放氢气，除去溶剂后用硅胶柱分离得到产物 3-羟基-3-苯基丙酸乙酯。

其中，手性膦-氨基膦配体为：



反应方程式如下：



采用手性高效液相色谱检测产物的收率和选择性。产物 3-羟基-3-苯基丙酸乙酯的收率为 98%，选择性为 98%。

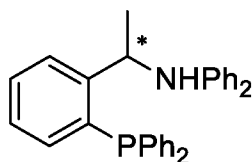
手性高效液相色谱的条件如下:

5 chiral HPLC (chiralcel OD-H, n-hexane/i-PrOH = 90/10, 0.8 mL min⁻¹, 210 nm, 40 °C): tR (S) = 11.5 min, tR (R) = 16.8 min. [α]²⁸_D = 45.5 (c 1.01, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44–7.27 (m, 5H), 5.14 (dd, J = 8.8, 4.0 Hz, 1H), 2.97–2.67 (m, 3H), 2.60 (dd, 2H), 1.32 (t, 3H).

实施例二

10 在本实施例中，在氮气保护下，将二氯苯基钌二聚体（0.0025 mmol, 0.5 mol%），手性膦-氨基膦配体（0.0055 mmol, 1.1 mol%）和氢氧化钾（0.025 mmol, 5.0 mol%）溶于乙醇（1.0 mL），室温下搅拌 10 分钟，加入底物苯乙酰乙酸乙酯（0.5 mmol）的乙醇（1.0 mL）溶液，将其置于高压反应釜中，氢气置换 3 次，
15 然后通入氢气至 20 个大气压，100 °C 下反应 24 小时。慢慢释放氢气，除去溶剂后用硅胶柱分离得到产物 3-羟基-3-苯基丙酸乙酯。

其中，手性膦-氨基膦配体为：



采用手性高效液相色谱检测产物的收率和选择性。得到的产物 3-羟基-3-苯基丙酸乙酯的收率为 95%，选择性为 95%。

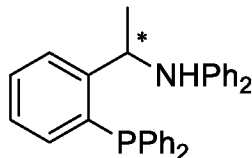
20 手性高效液相色谱的条件与实施例一相同。

实施例三

在本实施例中，在氮气保护下，将二氯苯基钨二聚体（0.0025 mmol, 0.5 mol%），手性膦-氨基膦配体（0.0055 mmol, 1.1 mol%）和叔丁醇钾（0.025 mmol,

5.0 mol%) 溶于乙醇 (1.0 mL), 室温下搅拌 10 分钟, 加入底物苯乙酰乙酸乙酯 (0.5 mmol) 的乙醇 (1.0 mL) 溶液, 将其置于高压反应釜中, 氢气置换 3 次, 然后通入氢气至 60 个大气压, 100 °C 下反应 24 小时。慢慢释放氢气, 除去溶剂后用硅胶柱分离得到产物 3-羟基-3-苯基丙酸乙酯。

5 其中, 手性膦-氨基膦配体为:



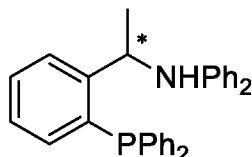
采用手性高效液相色谱检测产物的收率和选择性。得到的产物 3-羟基-3-苯基丙酸乙酯的收率为 96%, 选择性为 94%。

手性高效液相色谱的条件与实施例一相同。

10 实施例四

在氮气保护下, 将二氯苯基钨二聚体 (0.00025 mmol, 0.05 mol%), 手性膦-氨基膦配体 (0.00055 mmol, 0.11 mol%) 和叔丁醇钾 (0.025 mmol, 0.50 mol%) 溶于乙醇 (1.0 mL), 室温下搅拌 10 分钟, 加入底物苯乙酰乙酸乙酯 (0.5 mmol) 的乙醇 (1.0 mL) 溶液, 将其置于高压反应釜中, 氢气置换 3 次, 然后通入氢气至 20 个大气压, 100 °C 下反应 24 小时, 慢慢释放氢气, 除去溶剂后用硅胶柱分离得到产物 3-羟基-3-苯基丙酸乙酯。

其中, 手性膦-氨基膦配体为:



20 采用手性高效液相色谱检测产物的收率和选择性。得到的产物 3-羟基-3-苯基丙酸乙酯的收率为 93%, 选择性为 95%。

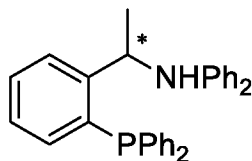
手性高效液相色谱的条件与实施例一相同。

实施例五

在本实施例中, 在氮气保护下, 将二氯苯基钨二聚体 (0.0025 mmol, 0.5 mol%), 手性膦-氨基膦配体 (0.0055 mmol, 1.1 mol%) 和氢氧化钾 (0.025 mmol, 5.0 mol%) 溶于乙醇 (1.0 mL), 室温下搅拌 10 分钟, 加入底物 4'-氯苯乙酰乙

酸乙酯 (0.5 mmol) 的乙醇 (1.0 mL) 溶液, 将其置于高压反应釜中, 氢气置换 3 次, 然后通入氢气至 60 个大气压, 100 °C 下反应 24 小时。慢慢释放氢气, 除去溶剂后用硅胶柱分离得到产物 3-羟基-3-(4-氯苯基) 丙酸乙酯。

其中, 手性膦-氨基膦配体为:



5

采用手性高效液相色谱检测产物的收率和选择性。得到的产物 3-羟基-3-(4-氯苯基) 丙酸乙酯的收率为 99%, 选择性为 97%。

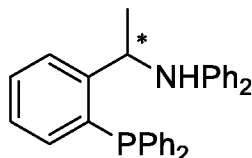
手性高效液相色谱的条件如下:

chiral HPLC (chiralpak AS-H, n-hexane/i-PrOH = 95/5, 0.8 mL min⁻¹, 210 nm, 40 °C): tR (R) = 18.4 min, tR (S) = 20.2 min. [α]_D²⁸ = 37.6 (c 1.02, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35–7.28 (m, 4H), 5.11 (dd, J = 8.1, 4.7 Hz, 1H), 2.75–2.67 (m, 2H), 2.63 (dd, 2H), 1.30 (t, 3H).

实施例六

在本实施例中, 在氮气保护下, 将二氯苯基钌二聚体 (0.0025 mmol, 0.5 mol%), 手性膦-氨基膦配体 (0.0055 mmol, 1.1 mol%) 和叔丁醇钾 (0.025 mmol, 5.0 mol%) 溶于乙醇 (1.0 mL), 室温下搅拌 10 分钟, 加入底物 4'-甲基苯乙酰乙酸乙酯 (0.5 mmol) 的乙醇 (1.0 mL) 溶液, 将其置于高压反应釜中, 氢气置换 3 次, 然后通入氢气至 60 个大气压, 100 °C 下反应 24 小时。慢慢释放氢气, 除去溶剂后用硅胶柱分离得到产物 3-羟基-3-(4-甲基苯基) 丙酸乙酯。

其中, 手性膦-氨基膦配体为:



采用手性高效液相色谱检测产物的收率和选择性。得到的产物 3-羟基-3-(4-甲基苯基) 丙酸乙酯的收率为 98%, 选择性为 98%。

手性高效液相色谱的条件如下:

chiral HPLC (chiralcel OD-H, n-hexane/i-PrOH = 90/10, 0.8 mL min⁻¹, 210 nm,

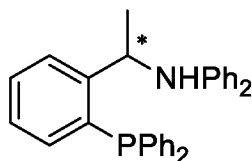
25

40 °C): tR (R) = 9.0 min, tR (S) = 9.8 min. $[\alpha]^{28}_D = 44.7$ (c 1.04, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30–7.23 (m, 2H), 7.16 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 5.09 (dd, J = 9.2, 3.8 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.87–2.62 (m, 2H), 2.66 (dd, 2H), 1.29 (t, 3H).

实施例七

5 在本实施例中，在氮气保护下，将二氯苯基钌二聚体（0.00125 mmol, 0.0005 mol%），手性膦-氨基膦配体（0.00275 mmol, 0.0011 mol%）和叔丁醇钾（0.0125 mmol, 0.005 mol%）溶于乙醇（10 mL），室温下搅拌 10 分钟，加入底物 4-氯乙酰乙酸乙酯（0.25 mol）的乙醇（10 mL）溶液，将其置于高压反应釜中，氢气置换 3 次，然后通入氢气至 50 个大气压，100 °C 反应 24 小时。慢慢释
10 放氢气，除去溶剂后用硅胶柱分离得到产物 3-羟基-4-氯丁酸乙酯。

其中，手性膦-氨基膦配体为：



采用手性高效液相色谱检测产物的收率和选择性。产物 3-羟基-4-氯丁酸乙酯的收率为 95%，选择性为 99%。

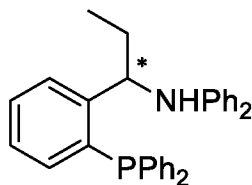
15 手性高效液相色谱的条件如下：

chiral HPLC (chiralcel OD-H, n-hexane/i-PrOH = 95/5, 0.8 mL min⁻¹, 210 nm, 40 °C): tR (S) = 10.2 min, tR (R) = 11.3 min. $[\alpha]^{28}_D = 13.9$ (neat). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.27 (m, 1H), 4.19 (q, 4H), 3.61 (dt, 2H), 2.63 (dd, 2H), 1.28 (t, 3H).

实施例八

20 在本实施例中，在氮气保护下，将二氯苯基钌二聚体（0.0005 mmol），手性膦-氨基膦配体（0.005 mmol）和氢氧化钠（0.055 mmol）溶于二氯甲烷（1.0 mL），室温下搅拌 15 分钟，加入底物苯乙酰乙酸乙酯（0.55 mmol）的二氯甲烷（1.0 mL）溶液，将其置于高压反应釜中，氢气置换 4 次，然后通入氢气至 100 个大气压，200 °C 下反应 12 小时。慢慢释放氢气，除去溶剂后用硅胶柱分
25 离得到产物 3-羟基-3-苯基丙酸乙酯。

其中，手性膦-氨基膦配体为：



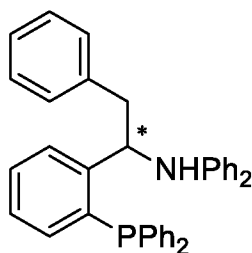
采用手性高效液相色谱检测产物的收率和选择性。产物 3-羟基-3-苯基丙酸乙酯的收率为 97%，选择性为 92%。

手性高效液相色谱的条件与实施例一相同。

5 实施例九

在本实施例中，在氮气保护下，将二氯苯基钌二聚体 (0.00002 mmol)，手性膦-氨基膦配体 (0.00013 mmol) 和碳酸钾 (0.3 mmol) 溶于 1,2-二氯乙烷 (1.0 mL)，室温下搅拌 12 分钟，加入底物苯乙酰乙酸乙酯 (1.5 mmol) 的 1,2-二氯乙烷 (1.0 mL) 溶液，将其置于高压反应釜中，氢气置换 4 次，然后通入氢气至 10 个大气压，60 °C 下反应 24 小时。慢慢释放氢气，除去溶剂后用硅胶柱分离得到产物 3-羟基-3-苯基丙酸乙酯。

其中，手性膦-氨基膦配体为：



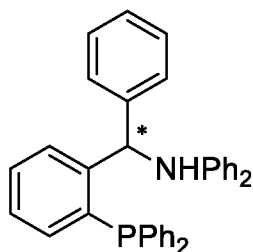
采用手性高效液相色谱检测产物的收率和选择性。产物 3-羟基-3-苯基丙酸乙酯的收率为 80%，选择性为 90%。

手性高效液相色谱的条件与实施例一相同。

实施例十

在本实施例中，在氮气保护下，将二氯苯基钌二聚体 (0.0025 mmol)，手性膦-氨基膦配体 (0.0055 mmol) 和叔丁醇钾 (0.025 mmol) 溶于四氢呋喃 (1.0 mL)，室温下搅拌 13 分钟，加入底物苯乙酰乙酸乙酯 (0.5 mmol) 的四氢呋喃 (1.0 mL) 溶液，将其置于高压反应釜中，氢气置换 5 次，然后通入氢气至 20 个大气压，0 °C 下反应 48 小时。慢慢释放氢气，除去溶剂后用硅胶柱分离得到产物 3-羟基-3-苯基丙酸乙酯。

其中，手性膦-氨基膦配体为：



采用手性高效液相色谱检测产物的收率和选择性。产物 3-羟基-3-苯基丙酸乙酯的收率为 82%，选择性为 88%。

手性高效液相色谱的条件与实施例一相同。

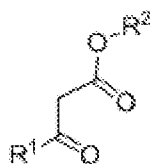
- 5 以上所述仅为本申请的实施例而已，并不用于限制本申请。对于本领域技术人员来说，本申请可以有各种更改和变化。凡在本申请的精神和原理之内所作的任何修改、等同替换、改进等，均应包含在本申请的权利要求范围之内。

权利要求书

1、一种手性 β -羰基羧酸酯化化合物的制备方法，其特征在于，所述制备方法包括以下步骤：

5 将底物 β -羰基羧酸酯溶于溶剂中，然后加入催化剂中，通入氢气对底物 β -羰基羧酸酯进行不对称催化氢化反应，反应条件：压力为 10-100 个大气压，反应温度为 0-200 °C，反应时间为 12-48 小时；

所述底物 β -羰基羧酸酯化合物具有如下的结构式：



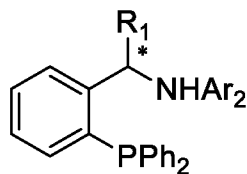
(I)

10 式 (I) 中， R^1 为 C_1 - C_{40} 的烷基或环烷基，或被含 N 官能团、含 S 官能团、含 O 官能团、含 P 官能团、含 Cl 官能团、含 Br 官能团中的一种或多种取代的 C_1 - C_{40} 的烷基或环烷基，或 C_7 - C_{60} 包含苄基的基团，或 C_6 - C_{60} 的芳香基团，或被含 N 官能团、含 S 官能团、含 O 官能团、含 P 官能团中的一种或多种取代的 C_6 - C_{60} 的芳香基团，

15 R^2 为 H、 C_1 - C_{40} 的烷基或 C_6 - C_{40} 的芳基；

所述催化剂通过如下方法制得：在惰性气体保护下，将二氯苯基钌二聚体、膦-氨基膦配体和碱性添加物溶于溶剂中，在室温下搅拌，原位生成催化剂；

所述膦-氨基膦配体具有如下的结构式：



(II)

20 式 (II) 中， R_1 为 C_1 - C_{40} 的烷基或环烷基，或被含 N 官能团、含 S 官能团、含 O 官能团、含 P 官能团中的一种或多种取代的 C_1 - C_{40} 的烷基或环烷基，或 C_7 - C_{60} 包含苄基的基团，或 C_6 - C_{60} 的芳香基团，或被含 N 官能团、含 S 官能团、含 O 官能团、含 P 官能团中的一种或多种取代的 C_6 - C_{60} 的芳香基团，

Ar 为 C₆-C₆₀ 的芳香基团,或被含 N 官能团、含 S 官能团、含 O 官能团、含 P 官能团中的一种或多种取代的 C₆-C₆₀ 的芳香基团。

2、根据权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于,二氯苯基钌二聚体中钌元素与膦-氨基膦配体的摩尔比为 1:1~5,二氯苯基钌二聚体和膦-氨基膦配体的总物质的量为底物 β -羰基羧酸酯的物质的量的 0.01%~1%,碱性添加物的物质的量为底物 β -羰基羧酸酯的物质的量的 5%~20%,溶剂总体积量对应底物 β -羰基羧酸酯为 1-100 ml/mmol。

3、根据权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于,所述溶剂为二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、甲醇、乙醇、异丙醇、甲苯或四氢呋喃。

4、根据权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于,所述碱性添加物为氢氧化钠、氢氧化钾、叔丁醇钾或碳酸钾。

5、根据权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于,氢气的通入方式为:在催化剂中加入底物 β -羰基羧酸酯化合物后,将其置于高压反应釜中,首先用氢气置换至少 3 次,然后再通入氢气使得高压反应釜中的压力为 10-100 个大气压。

6、根据权利要求 5 所述的制备方法,其特征在于,高压反应釜中的压力为 20 个大气压。

7、根据权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于,反应完成后,首先除去溶剂,然后采用硅胶柱分离的方法得到产物手性 β -羟基羧酸酯化合物。

8、根据权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于,含 N 官能团为氨基或硝基,含 S 官能团为磺酸基-SO₃H,含 O 官能团为羟基、醛基酮基或酯基,含 P 官能团为磷酸酯或亚磷酸酯。

9、根据权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于,反应温度为 60-100°C,反应时间为 24 小时。

10、根据权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于,所述惰性气体为氮气,所述催化剂在制备时搅拌的时间为 10-15 分钟。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/104631

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C 67/31(2006.01)i; B01J 31/24(2006.01)i; C07C 69/732(2006.01)n; C07C 69/675(2006.01)n

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C67/-; C07C69/-; B01J31/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS, CNKI, VEN: 不对称, 氢化, 手性, 酮, 钌, 铱, asymmetric, hydrogenation, chiral, ketone, Ru, ruthenium, Ir, iridium

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 110330429 A (SHANGHAI SHINE HIGH INTERNATIONAL TRADE CO., LTD.) 15 October 2019 (2019-10-15) claims 1-10	1-10
Y	CN 110003005 A (SHANGHAI SHINE HIGH INTERNATIONAL TRADE CO., LTD.) 12 July 2019 (2019-07-12) claims 1-9, and description, paragraph 21	1-10
Y	Zhaoguo Zhang et al. "Synthesis of chiral bisphosphines with tunable bite angles and their applications in asymmetric hydrogenation of β -ketoesters" <i>The Journal of Organic Chemistry</i> , Vol. 65, No. 19, 19 August 2000 (2000-08-19), ISSN: 1520-6904, page 6225, table 2	1-10



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 May 2020

Date of mailing of the international search report

09 July 2020

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing
100088
China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/104631

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN	110330429	A	15 October 2019	None	
CN	110003005	A	12 July 2019	None	

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2019/104631

A. 主题的分类 C07C 67/31(2006.01)i; B01J 31/24(2006.01)i; C07C 69/732(2006.01)n; C07C 69/675(2006.01)n 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类														
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07C67/-; C07C69/-; B01J31/- 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNABS, CNKI, VEN: 不对称, 氢化, 手性, 酮, 钌, 铱, asymmetric, hydrogenation, chiral, ketone, Ru, ruthenium, Ir, iridium														
C. 相关文件 <table border="1"> <thead> <tr> <th>类 型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PX</td> <td>CN 110330429 A (上海欣海国际贸易有限公司) 2019年 10月 15日 (2019 - 10 - 15) 权利要求1-10</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 110003005 A (上海欣海国际贸易有限公司) 2019年 7月 12日 (2019 - 07 - 12) 权利要求1-9, 说明书第21段</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>Zhaoguo Zhang 等. "Synthesis of chiral bisphosphines with tunable bite angles and their applications in asymmetric hydrogenation of β-ketoesters" The Journal of Organic Chemistry, 第65卷, 第19期, 2000年 8月 19日 (2000 - 08 - 19), ISSN: 1520-6904, 第6225页表2</td> <td>1-10</td> </tr> </tbody> </table>			类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	PX	CN 110330429 A (上海欣海国际贸易有限公司) 2019年 10月 15日 (2019 - 10 - 15) 权利要求1-10	1-10	Y	CN 110003005 A (上海欣海国际贸易有限公司) 2019年 7月 12日 (2019 - 07 - 12) 权利要求1-9, 说明书第21段	1-10	Y	Zhaoguo Zhang 等. "Synthesis of chiral bisphosphines with tunable bite angles and their applications in asymmetric hydrogenation of β -ketoesters" The Journal of Organic Chemistry, 第65卷, 第19期, 2000年 8月 19日 (2000 - 08 - 19), ISSN: 1520-6904, 第6225页表2	1-10
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求												
PX	CN 110330429 A (上海欣海国际贸易有限公司) 2019年 10月 15日 (2019 - 10 - 15) 权利要求1-10	1-10												
Y	CN 110003005 A (上海欣海国际贸易有限公司) 2019年 7月 12日 (2019 - 07 - 12) 权利要求1-9, 说明书第21段	1-10												
Y	Zhaoguo Zhang 等. "Synthesis of chiral bisphosphines with tunable bite angles and their applications in asymmetric hydrogenation of β -ketoesters" The Journal of Organic Chemistry, 第65卷, 第19期, 2000年 8月 19日 (2000 - 08 - 19), ISSN: 1520-6904, 第6225页表2	1-10												
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。														
* 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 "T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 "&" 同族专利的文件														
国际检索实际完成的日期 2020年 5月 19日		国际检索报告邮寄日期 2020年 7月 9日												
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		授权官员 尹晓娟 电话号码 010-62084570												

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/104631

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
CN	110330429	A	2019年 10月 15日	无	
CN	110003005	A	2019年 7月 12日	无	