

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07F 17/02 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680015076.5

[43] 公开日 2008年4月30日

[11] 公开号 CN 101171259A

[22] 申请日 2006.5.2

[21] 申请号 200680015076.5

[30] 优先权

[32] 2005.5.3 [33] CH [31] 0776/05

[86] 国际申请 PCT/EP2006/061973 2006.5.2

[87] 国际公布 WO2006/117369 德 2006.11.9

[85] 进入国家阶段日期 2007.11.2

[71] 申请人 索尔维亚斯股份公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 B·普金 X·冯

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 谭明胜 李连涛

权利要求书5页 说明书40页

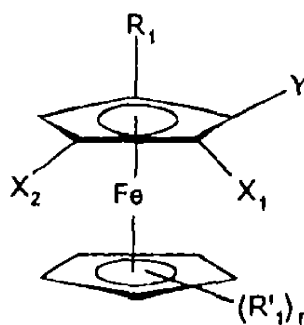
[54] 发明名称

二茂铁基配位体, 其制备和用途

[57] 摘要

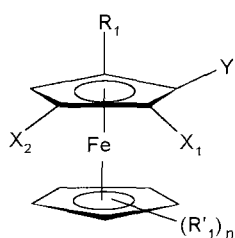
本发明涉及为对映体纯的非对映体或非对映体混合物形式的式 I 化合物, 其中 R'_1 表示 $C_1 - C_4$ 烷基、 $C_6 - C_{10}$ 芳基、 $C_7 - C_{10}$ 芳烷基或 $C_7 - C_{12}$ 烷基芳烷基, 并且 n 是 0 或 1 - 5 的整数; R_1 表示氢原子, 卤素, 含有 1 - 20 个碳原子的未取代的或 $-SC_1 - C_4$ 烷基、 $-OC_1 - C_4$ 烷基、 $-OC_6 - C_{10}$ 芳基或 $-Si(C_1 - C_4 \text{ 烷基})_3$ 取代的烃基或含有 3 个 $C_1 - C_{12}$ 烷基的甲硅烷; Y 表示乙烯基、甲基、乙基、 $-CH_2 - OR$ 、 $-CH_2 - N(C_1 - C_4 \text{ 烷基})_2$ 、将金属化试剂的金属引入邻位 X_1 的 C - 连接基团, 或者 Y 是 $-CHR_2 - OR'_2$ 基团; R_2 表示 $C_1 - C_8$ 烷基、 $C_5 - C_8$ 环烷基、 $C_6 - C_{10}$ 芳基、 $C_7 - C_{12}$ 芳烷基或 $C_7 - C_{12}$ 烷基芳烷基; R'_2 表示氢或 $C_1 - C_{18}$ 酰基; X_1 和 X_2 各彼此独立地表示 P - 连接的 P(III) 取代基、 $-SH$ 或硫醇的 S - 连接的基团; 以及 R 表示氢、甲硅烷基或含

有 1 - 18 个碳原子的未取代的或被 $C_1 - C_4$ 烷基、 $C_1 - C_4$ 烷氧基、 F 或 CF_3 取代的脂肪族、脂环族、芳香族或芳香族 - 脂肪族的烃基。本发明的化合物是过渡金属如 Ru 、 Rh 或 Ir 的金属络合物的配位体, 尤其是前手性不饱和化合物的对应选择性水合作用的催化剂。使用这些化合物可达到高的催化剂活性和非常高的立体选择性。



(I)

1. 一种为对映体纯的非对映体形式的式 I 化合物或其非对映体混合物,



(I),

其中

R'_1 是 C_1 - C_4 -烷基、 C_6 - C_{10} -芳基、 C_7 - C_{12} -芳烷基或 C_7 - C_{12} -烷基芳烷基, 并且 n 是 0 或 1-5 的整数;

R_1 是氢原子, 卤素, 未取代的或 $-SC_1$ - C_4 -烷基-、 $-OC_1$ - C_4 -烷基-、 $-OC_6$ - C_{10} -芳基-或 $-Si(C_1$ - C_4 -烷基) $_3$ -取代的含有 1-20 个碳原子的烃基或含有 3 个 C_1 - C_{12} -烃基的甲硅烷;

Y 是乙烯基、甲基、乙基、 $-CH_2-OR$ 、 $-CH_2-N(C_1$ - C_4 -烷基) $_2$ 或将金属化试剂的金属引入邻位 X_1 的 C-连接的手性基团 或者 Y 是 $-CHR_2-OR'_2$ 基团;

R_2 是 C_1 - C_8 -烷基、 C_5 - C_8 -环烷基、 C_6 - C_{10} -芳基、 C_7 - C_{12} -芳烷基或 C_7 - C_{12} -烷基芳烷基;

R'_2 是氢或 C_1 - C_{18} -酰基;

X_1 和 X_2 各彼此独立地是 P-连接的 P(III)取代基、 $-SH$ 或硫醇的 S-连接的基团; 以及

R 是氢、甲硅烷基或含有 1-18 个碳原子并且未取代的或被 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 F 或 CF_3 取代的脂肪族、脂环族、芳香族或芳香族-脂肪族的烃基。

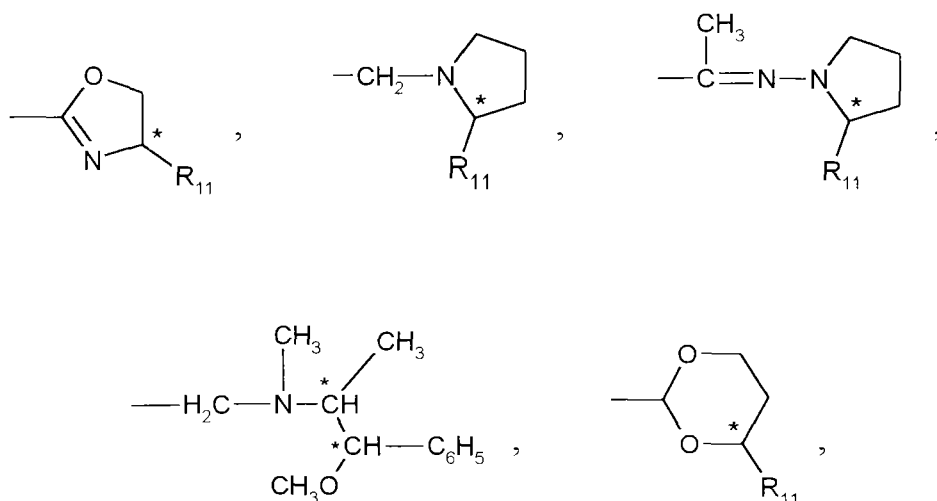
2. 如权利要求 1 中所要求的化合物, 其特征为基团 Y 对应于式 $-HC^*R_5R_6$, 其中 $*$ 表示一个手性原子, R_5 是 C_1 - C_8 -烷基、 C_5 - C_8 -环烷基、苯基或苄基, R_6 是 $-OR_7$ 或 $-NR_8R_9$, R_7 是 C_1 - C_8 -烷基、 C_5 - C_8 -环烷基、苯基或苄基, 并且 R_8 和 R_9 是相同或不同的, 且各自是 C_1 - C_8 -烷基、 C_5 - C_8 -环烷基、苯基或苄基, 或者 R_8 和 R_9 和 N 原子共同形成 5-~8-元环。

3. 如权利要求 2 中所要求的化合物, 其特征为基团 Y 是 1-甲氧基乙-1-基、1-二甲氨基乙-1-基或 1-(二甲氨基)-1-苯甲基。

4. 如权利要求 1 中所要求的化合物, 其特征为 Y 是无手性 α 碳原子的基团, 其通过碳原子直接或通过桥连基优选亚甲基、亚乙基或亚氨基与茂基环连接。

5. 如权利要求 4 中所要求的化合物, 其特征为选自下列基团的环状基团与桥连基相连: C_1 - C_4 -烷基-、 $(C_1$ - C_4 -烷基) $_2$ NCH $_2$ -、 $(C_1$ - C_4 -烷基) $_2$ NCH $_2$ CH $_2$ -、 C_1 - C_4 -烷氧基甲基-或 C_1 - C_4 -烷氧基乙基-取代的总计含有 5 或 6 个环原子的 N-、O- 或 N,O-杂环烷基, 或者 Y 是优选通过 CH $_2$ 基团与茂基环相连的开链基团, 以及所述的基团得自氨基酸或麻黄碱。

6. 如权利要求 5 中所要求的化合物, 其特征为 Y 是具有下式的基团



其中 R_{11} 是 C_1 - C_4 -烷基、苯基、 $(C_1$ - C_4 -烷基) $_2$ NCH $_2$ -、 $(C_1$ - C_4 -烷基) $_2$ NCH $_2$ CH $_2$ -、 C_1 - C_4 -烷氧基甲基或 C_1 - C_4 -烷氧基乙基。

7. 如权利要求 1 中所要求的化合物, 其特征为式 I 中的 Y 是乙烯基、甲基、乙基、 $-CH_2$ -OR、 $-CH_2$ -N(C_1 - C_4 -烷基) $_2$ 、 $-CHR_5$ -NR $_8$ R $_9$ 或 $-CHR_2$ -OR' $_2$, 其中

R_2 和 R_5 各彼此独立地是 C_1 - C_4 -烷基、 C_5 - C_6 -环烷基、苯基、苄基或甲基苄基;

R'_2 是氢或 C_1 - C_8 -酰基, 或独立地具有以下 R 的含义;

R_8 和 R_9 是相同的或各自是 C_1 - C_4 -烷基; 以及

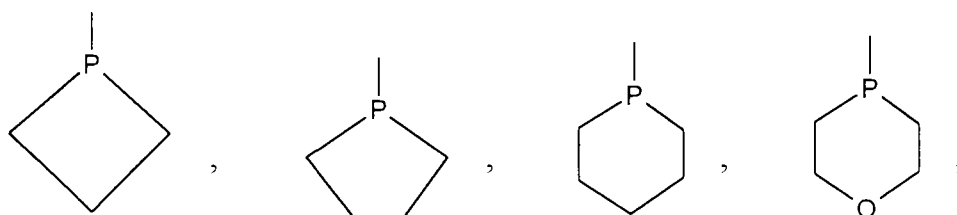
R 是 C_1 - C_6 -烷基、三(C_1 - C_{18} -烷基)甲硅烷基、 C_5 - C_6 -环烷基、 C_5 - C_6 -

环烷基甲基、苯基或苄基，并且是未取代的或被 C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基、F 或 CF₃ 取代的。

8. 如权利要求 1 中所要求的化合物，其特征为所述的仲膦基 X₁ 和 X₂ 含有两个相同或不同的烃基，其含有 1-22 个碳原子，并且是未取代的或取代的和/或含有选自 O、S、-N=和 N(C₁-C₄-烷基)的杂原子。

9. 如权利要求 8 中所要求的化合物，其特征为仲膦基含有两个相同或不同的选自下列的基团：直链或支链的 C₁-C₁₂-烷基；未取代的或 C₁-C₆-烷基-或 C₁-C₆-烷氧基-取代的 C₅-C₁₂-环烷基或 C₅-C₁₂-环烷基-CH₂-；苯基，萘基，呋喃基和苄基；以及 C₁-C₆-烷基-、三氟甲基-、C₁-C₆-烷氧基-、三氟甲氧基-、(C₆H₅)₃Si-、(C₁-C₁₂-烷基)₃Si-、F-、Cl-、Br-或仲-氨基-取代的苯基和苄基。

10. 如权利要求 8 中所要求的化合物，其特征为仲-膦基 X₁ 或 X₂ 是具有下式之一的环状仲-膦基

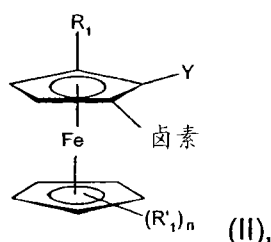


其是未取代的或被一个或多个下列基团取代：C₁-C₈-烷基、C₄-C₈-环烷基、C₁-C₆-烷氧基、C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基、苯基、C₁-C₄-烷基苯基或 C₁-C₄-烷氧基苯基、苄基、C₁-C₄-烷基苄基或 C₁-C₄-烷氧基苄基、苄氧基、C₁-C₄-烷基苄氧基或 C₁-C₄-烷氧基苄氧基或 C₁-C₄-亚烷基二氧基。

11. 如权利要求 8 中所要求的化合物，其特征为 X₁ 和 X₂ 是不同的，优选是不同的仲膦基。

12. 一种制备式 I 化合物的方法，其包含下列步骤：

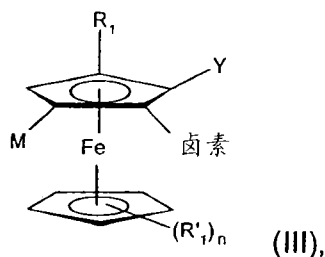
a) 将式 II 化合物



其中

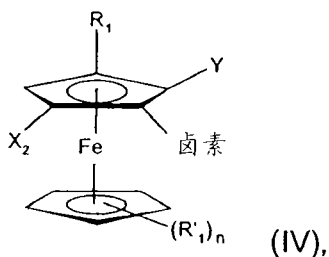
Y、R'₁、n 和 R₁ 如上文所定义，除 Y=-CHR₂-OR'₂ 和 R'₂=酰基或氢外，并且卤素是溴或碘，

和至少等量的脂肪族仲-酰胺锂或仲-酰胺卤素-Mg 反应，形成式 III 化合物，



其中 M 是 Li 或 -MgX₃，且 X₃ 是 Cl、Br 或 I，

b) 将式 III 化合物和式 Z₁-卤素的化合物反应，其中卤素是 Cl、Br 或 I，并且 Z₁ 是 P(III)取代基，或者和硫或有机二硫化物反应，以引入 X₂ 基团并形成式 IV 化合物，



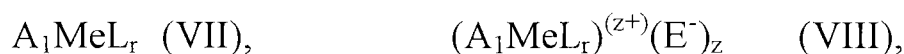
c) 将式 IV 化合物和至少等量的烷基锂或镁 Grignard 化合物反应，然后与至少等量的 Z₂-卤素反应，其中卤素 Cl、Br 或 I，并且 Z₂ 独立地具有 Z₁ 的一种含义，或者与硫或有机二硫化物反应，以形成式 I 化合物，

d) 并且，为了制备式 I 化合物，其中 Y 是 -CHR₂-OR'₂ 基团，且 R'₂ 是酰基或氢，使基团 Y 中的仲氨基和羧酸酐(醋酐)反应，以形成酰氧基取代基，如果需要，水解以形成 -CHR₂-OH 基团。

13. 一种选自过渡金属优选 TM8 金属的金属和作为配位体的式 I 化合物形成的金属络合物。

14. 如权利要求 13 中所要求的金属络合物，其中所述的金属选自 Cu、Ag、Au、Ni、Co、Rh、Pd、Ir、Ru 和 Pt。

15. 根据权利要求 14 所述的金属络合物, 其对应于通式 VII 或 VIII,



其中 A_1 是一种式 I 化合物,

L 表示相同或不同的单齿的阴离子的或非离子的配位体, 或者 L 表示相同或不同的双齿的阴离子的或非离子的配位体;

当 L 是单齿配位体时, r 是 2、3 或 4, 或者当 L 是双齿配位体时, n 是 1 或 2;

z 是 1、2 或 3;

Me 是选自 Rh、Ir 和 Ru 的一种金属, 其氧化状态为 0、1、2、3 或 4;

E^- 是一个含氧酸或络酸的阴离子; 以及

所述阴离子配位体平衡金属氧化状态 1、2、3 或 4 的电荷。

16. 如权利要求 14 中所要求的金属络合物, 其对应于式 IX 或 X,



其中

A_1 是一种式 I 化合物;

Me_2 是铑或铱;

Y_1 是两个烯烃或一个二烯烃;

Z 是 Cl、Br 或 I; 以及

E_1^- 是一个含氧酸或络酸的阴离子。

17. 一种通过在催化剂存在下在前手性有机化合物中的碳-碳或碳-杂原子双键上不对称加成氢来制备手性有机化合物的方法, 其特征为所述的加成反应在催化剂量的至少一种如权利要求 13 中所述的金属络合物存在下进行。

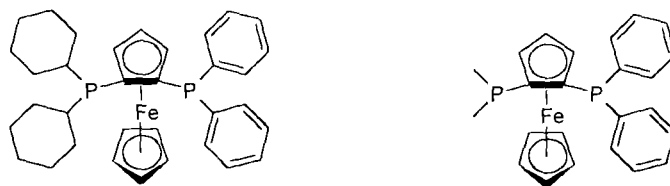
18. 如权利要求 13 中所述的金属络合物作为均相催化剂用于制备手性有机化合物的用途, 优选用于在前手性有机化合物中的碳-碳或碳-杂原子双键上不对称加成氢。

二茂铁基配位体，其制备和用途

本发明涉及在 1 位被 C-连接的基团及在 2,3 位被 P-或 S-连接的基团取代的二茂铁，其制备，过渡金属 (例如 TM8 金属)和这些配位体的络合物，以及该金属络合物在有机化合物的均相立体选择性合成中的应用。

已证明手性配位体对于均相立体选择性催化中的催化剂是非常重要的助剂。已发现这种催化剂的作用对于特殊底物是特异性的。因此，为了能达到特殊底物的最优化，具有足够数量的可用的手性配位体是必要的。因此，进一步有效的手性配位体有持续存在必要性，其在立体选择性催化反应中便于制备并得到较好的结果。其性质可与特殊的催化目标物匹配并且是最优化的配位体是特别有利的。可在分子式中建立的配位体对于本目的是非常适宜的。

对于已成功用于以仲膦基提供不同取代基的配位体的制备，二茂铁是非常有用的基本骨架。Kagan 等[(G. Argouarch, O. Samuel, O. Riant, J.-C. Daran, H. Kagan, Eur. J. Org. Chem. (2000) 2893-2899)]最近描述了作为配位体的新型二茂铁-1,2-二膦，其具有下列基本结构，但是它们仅具有平面手性：

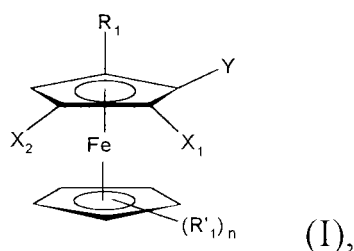


这些配位体是很难制备的。尽管此合成本身是模式化的，但是迄今仅有所示的 2 个代表已被合成。催化氢化作用中，少数情况下它们得到适宜的结果，而尚未确定其立体选择性。因此，这些配位体相对不适合于工业化应用。

基于具有平面手性的二茂铁的并用于催化反应中的 P,S-配位体也是已知的。因此，例如 O. G. Mancheno 等，Organometallics 2005, 24(4), 557~561 页，描述了 Pd 络合物中作为配位体的 R-1-仲-膦基-2-亚磺酰基二茂铁，其是 Diels-Alder 反应的有效催化剂。

含有手性取代基如 1-(二甲氨基)乙-1-基的二茂铁的金属化(例如, 通过丁基锂)在相对于手性取代基的邻位立体选择性地进行, 这也是已知的。然后, 金属本身可用已知的方法被卤素如溴取代。令人惊讶地, 研究已发现相对于溴原子的邻位氢原子可通过锂碱的方法被简单及非常有选择性地金属化, 然后与仲-膦卤化物反应。然后, 这些单膦能通过溴原子取代而被意外地转化为二茂铁-1,2-二膦, 即使此位置被坚固地立体隔离。令人惊讶地, 研究还发现这些配位体具有明显更好的立体选择性, 尤其是在氢化作用中。另外, 这些配位体是非常模式化的, 并能通过改变手性取代基和膦优化产生的催化问题。催化剂活性和转换依赖于所使用的底物, 并且其范围为好至非常高 (一直到 100%)。

首先, 本发明提供了为对映体纯的非对映体或非对映体混合物的形式的式 I 化合物,



其中

R'_1 是 C_1 - C_4 -烷基、 C_6 - C_{10} -芳基、 C_7 - C_{12} -芳烷基或 C_7 - C_{12} -烷基芳烷基, 并且 n 是 0 或 1~5 的整数;

R_1 是氢原子, 卤素, 未取代的或 $-SC_1$ - C_4 -烷基-、 $-OC_1$ - C_4 -烷基-、 $-OC_6$ - C_{10} -芳基-或 $-Si(C_1$ - C_4 -烷基) $_3$ -取代的含有 1-20 个碳原子的烃基或含有 3 个 C_1 - C_{12} -烃基的甲硅烷;

Y 是乙烯基、甲基、乙基、 $-CH_2$ -OR、 $-CH_2$ - $N(C_1$ - C_4 -烷基) $_2$ 或将金属化试剂的金属引入邻位 X_1 的 C-连接的手性基团 或者 Y 是 $-CHR_2$ -OR' $_2$ 基团;

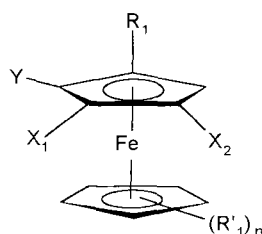
R_2 是 C_1 - C_8 -烷基、 C_5 - C_8 -环烷基、 C_6 - C_{10} -芳基、 C_7 - C_{12} -芳烷基或 C_7 - C_{12} -烷基芳烷基;

R'_2 是氢或 C_1 - C_{18} -酰基;

X_1 和 X_2 各彼此独立地是 P-连接的 P(III)取代基、 $-SH$ 或硫醇的 S-连接的基团; 以及

R 是氢、甲硅烷基或含有 1-18 个碳原子并且未取代的或被 C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基、F 或 CF₃ 取代的脂肪族、脂环族、芳香族或芳香族-脂肪族的烃基。

为了说明，式 I 化合物的其它对映体的结构如下所示：



烃基 R 可以是，例如烷基、环烷基、杂环烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基，其含有选自 O、S、-N=和-N(C₁-C₄-烷基)的杂原子，其中环基优选含有 5-7 个环原子，烷基优选含有 1-6 个碳原子，并且环基中的"烷基"优选含有 1 或 2 个碳原子。在优选的实施方案中，烃基 R 是 C₁-C₄-烷基、C₅-C₆-环烷基、C₆-C₁₀-芳基、C₇-C₁₂-芳烷基或 C₇-C₁₂-烷基芳烷基，R 的一些实例是甲基、乙基、正丙基、正丁基、环己基、环己基甲基、四氢呋喃基、苯基、苄基、呋喃基和呋喃基甲基。

烷基基团 R'₁ 可以是，例如甲基，乙基，正-或异丙基，正-、异-或叔丁基，优选甲基。C₆-C₁₀-芳基 R'₁ 可以是萘基，并特别是苯基。C₇-C₁₂-芳烷基 R'₁ 可优选是苯基-C₁-C₄-烷基如苄基或苯乙基。C₇-C₁₂-烷基芳烷基 R'₁ 可优选是 C₁-C₄-烷基苄基如甲基苄基。n 优选是 0 (因此 R'₁ 是氢原子)。

卤素 R₁ 可以是 F、Cl、Br 或 I，优选是 F 或 Cl。

烃基 R₁ 优选含有 1-12 个，更优选 1-8 个并特别优选 1-4 个碳原子。烃基可以是 C₁-C₄-烷基、C₅-C₆-环烷基、C₅-C₆-环烷基-C₁-C₄-烷基、苯基或苄基。烃基可含有对于金属化试剂是惰性的取代基。实例是 C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷硫基、苯氧基和三甲基硅烷基。

甲硅烷基 R 或 R₁ 可含有相同的或不同的烃基，并优选对应于式 R₀₁R₀₂R₀₃Si-，其中 R₀₁、R₀₂ 和 R₀₃ 各彼此独立地是 C₁-C₁₈-烷基、未取代的或者 C₁-C₄-烷基-或 C₁-C₄-烷氧基-取代的 C₆-C₁₀-芳基或 C₇-C₁₂-芳烷基。烷基 R₀₁、R₀₂ 和 R₀₃ 可以是直链的或支链的，并且烷基优选含有 1-12

个并特别优选 1-8 个碳原子。芳基 R_{01} 、 R_{02} 和 R_{03} 可以是，例如苯基或萘基，并且芳烷基 R_{01} 、 R_{02} 和 R_{03} 可以是苄基或苯乙基。 R_{01} 、 R_{02} 和 R_{03} 的一些实例是甲基，乙基，正-或异丙基，正-、异-或叔丁基，戊基，己基，庚基，辛基，壬基，癸基，十一烷基，十二烷基，苯基，苄基，甲基苯基，甲基苄基，甲氧基苯基，二甲氧基苯基和甲氧基苄基。甲硅烷基 $R_{01}R_{02}R_{03}Si-$ 的一些优选的实例是三甲基硅烷基、三正丁基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、2,2,4,4-四甲基丁-4-基二甲基甲硅烷基和三苯基甲硅烷基。

优选的实施方案中， R_1 是 H，或如烷基、 C_1 - C_4 -烷基，特别优选甲基。

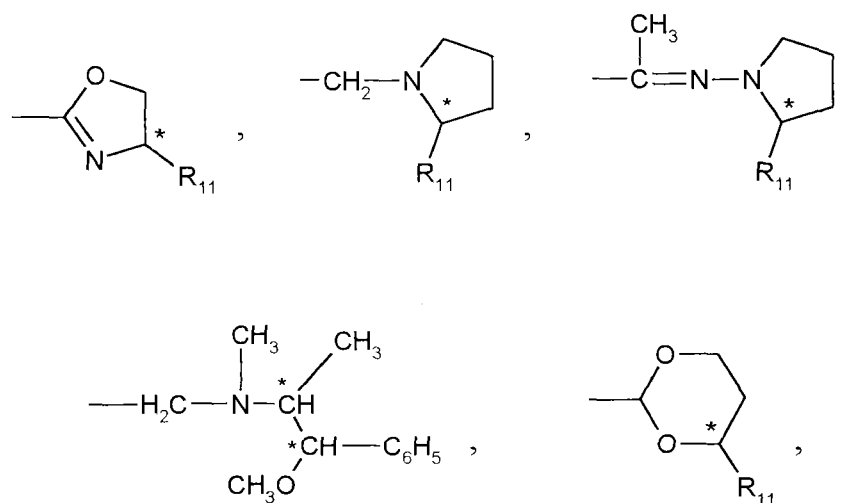
在手性邻位引位基团 Y 中，手性原子优选结合在相对于茂基-Y 键的 1、2 或 3 位。基团 Y 可以是开链基团或由 H 和 C 组成的环状基团，并且如果需要，杂原子选自 O、S、-N=和-N(C_1 - C_4 -烷基)-。

基团 Y 可对应于，例如式- $HC^*R_5R_6$ (*表示手性原子)，其中 R_5 是 C_1 - C_8 -烷基、 C_5 - C_8 -环烷基(环己基)、 C_6 - C_{10} -芳基(苯基)、 C_7 - C_{12} -芳烷基(苄基)或 C_7 - C_{12} -烷基芳烷基(甲基苄基)， R_6 是- OR_7 或- NR_8R_9 ， R_7 是 C_1 - C_8 -烷基、甲硅烷基、 C_5 - C_8 -环烷基、苯基或苄基，并且 R_8 和 R_9 相同或不同，并各自是 C_1 - C_8 -烷基、 C_5 - C_8 -环烷基、苯基或苄基或者 R_8 和 R_9 与 N 原子一起形成 5-~8-元环。 R_5 优选是 C_1 - C_4 -烷基如甲基、乙基、正丙基和苯基。 R_7 优选是 C_1 - C_4 -烷基如甲基、乙基、正丙基和正-或异丁基。甲硅烷基 R_7 优选是三(C_1 - C_{18} -烷基)甲硅烷基。 R_8 和 R_9 优选是相同的基团，并且各自优选是 C_1 - C_4 -烷基如甲基、乙基、正丙基、异丙基和正-或异丁基，或共同是四亚甲基、戊亚甲基或 3-氧-1,5-戊二烯。

Y 特别优选是- $CHR_5NR_8R_9$ 基团，其中 R_5 是 C_1 - C_4 -烷基、 C_5 - C_6 -环烷基、苯基、 C_1 - C_4 -烷基苯基或 C_1 - C_4 -烷基苄基，并且 R_8 和 R_9 是相同的并各自是 C_1 - C_4 -烷基。非常特别优选的式- HCR_5R_6 基团是 1-甲氧基乙-1-基、1-二甲氨基乙-1-基和 1-(二甲氨基)-1-苯基甲基。

当 Y 是不含不对称 α 碳原子的手性基团时，其通过碳原子直接或通过桥连基与茂基相连。桥连基可以是，例如亚甲基、亚乙基或亚胺基团。与桥连基相连的环状基团优选是饱和的，并特别优选是 C_1 - C_4 -烷基-、(C_1 - C_4 -烷基) $_2$ NCH $_2$ -、(C_1 - C_4 -烷基) $_2$ NCH $_2$ CH $_2$ -、 C_1 - C_4 -烷氧基甲基-或 C_1 - C_4 -烷氧基乙基-取代的含有总计 5 或 6 各环原子的 N-、O-或 N,O-杂

环烷基。开链基团优选通过 CH₂ 基团与茂基相连，并且所述的基团优选得自氨基酸或麻黄碱。一些优选的实例是：



其中 R₁₁ 是 C₁-C₄-烷基、苯基、(C₁-C₄-烷基)₂NCH₂-、(C₁-C₄-烷基)₂NCH₂CH₂-、C₁-C₄-烷氧基甲基或 C₁-C₄-烷氧基乙基。R₁₁ 特别优选是甲氧基甲基或二甲氨基甲基。

当 Y 是 -CHR₂-OR'₂ 基团时，R₂ 优选是 C₁-C₄-烷基、C₅-C₆-环烷基(环己基)、苯基、苄基或甲基苄基。

当 Y 是 -CHR₂-OR'₂ 基团时，R'₂ 优选是氢或 C₁-C₁₈-烷基-C(O)-、C₅-C₈-环烷基-C(O)-、C₆-C₁₀-芳基-C(O)-、C₇-C₁₂-芳烷基-C(O)-或 C₇-C₁₂-烷基芳烷基-C(O)-。R'₂ 特别优选是甲基-C(O)-。

特别优选的实施方案中，式 I 中的 Y 是乙烯基、甲基、乙基、-CH₂-OR、-CH₂-N(C₁-C₄-烷基)₂、-CHR₅-NR₈R₉ 或 -CHR₂-OR'₂，其中

R₂ 和 R₅ 各彼此独立地是 C₁-C₄-烷基、C₅-C₆-环烷基、苯基、苄基或甲基苄基；

R'₂ 是氢或 C₁-C₈-酰基，或独立地具有以下 R 的含义；

R₈ 和 R₉ 是相同的或各自是 C₁-C₄-烷基；以及

R 是 C₁-C₆-烷基、三(C₁-C₁₈-烷基)甲硅烷基、C₅-C₆-环烷基、C₅-C₆-环烷基甲基、苯基或苄基，并且是未取代的或是被 C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基、F 或 CF₃ 取代的。

在另一个优选的实施方案中，R₁ 是氢并且 Y 是手性的或无手性的邻位引位基团。

P-连接的 P(III)取代基 X₁ 和 X₂ 可以是含有相同或不同烃基的仲磷

基。X₁和X₂不优选是相同的而是不同的。

烃基可以是未取代的或取代的，和/或含有选自O、S、-N=和N(C₁-C₄-烷基)的杂原子。它们可能含有1-22个，优选1-12个并特别优选1-8个碳原子。优选的仲膦基是其中的膦基含有两个或相同或不同的选自下列基团的基团：直链或支链的C₁-C₁₂-烷基，未取代的或C₁-C₆-烷基-或C₁-C₆-烷氧基-取代的C₅-C₁₂-环烷基或C₅-C₁₂-环烷基-CH₂-；苯基、萘基、呋喃基或苄基；以及卤素、C₁-C₆-烷基-、三氟甲基、C₁-C₆-烷氧基-、三氟甲氧基-、(C₆H₅)₃Si-、(C₁-C₁₂-烷基)₃Si-或仲-氨基-取代的苯基或苄基。

P上优选含有1-6个碳原子的烷基取代基的实例是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基及戊基和己基的异构体。P上未取代的或烷基-取代的环烷基取代基的实例是环戊基、环己基、甲基环己基和乙基环己基和二甲基环己基。P上烷基-和烷氧基-取代的苯基和苄基取代基的实例是甲基苯基、二甲基苯基、三甲基苯基、乙基苯基、甲基苄基、甲氧基苯基、二甲氧基苯基、三甲氧基苯基、三氟甲基苯基、双三氟甲基苯基、三三氟甲基苯基、三氟甲氧基苯基、双三氟甲氧基苯基、氟苯基和氯苯基和3,5-二甲基-4-甲氧基苯基。

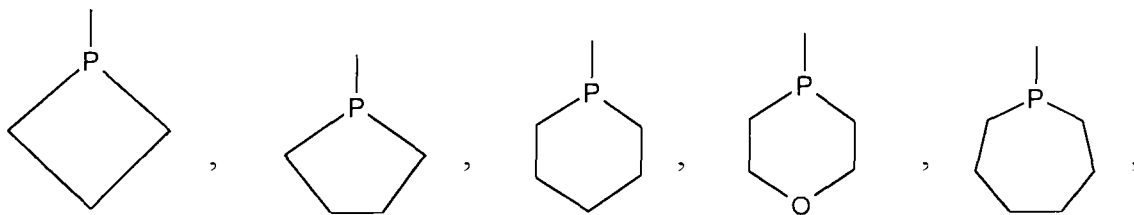
优选的仲膦基是那些含有相同或不同选自下列基团的基团C₁-C₆-烷基，可以是未取代的或被1-3个C₁-C₄-烷基或C₁-C₄-烷氧基取代的环戊基和环己基，未取代的或被1-3个C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-氟烷基或C₁-C₄-氟烷氧基、F和Cl取代的苄基并尤其是苯基。

仲膦基优选对应于式-PR₃R₄，其中R₃和R₄各彼此独立地是含有1-18个碳原子的烃基，并且是未取代的或被C₁-C₆-烷基、三氟甲基、C₁-C₆-烷氧基、三氟甲氧基、(C₁-C₄-烷基)₂氨基、(C₆H₅)₃Si、(C₁-C₁₂-烷基)₃Si取代，和/或含有杂原子O。

R₃和R₄优选选自下列的基团：直链或支链的C₁-C₆-烷基，可以是未取代的或被1-3个C₁-C₄-烷基或C₁-C₄-烷氧基取代的环戊基或环己基，呋喃基，可以是未取代的或被1-3个C₁-C₄-烷基或C₁-C₄-烷氧基取代的苄基，并且尤其是未取代的或被1-3个F、Cl、C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-氟烷基或C₁-C₄-氟烷氧基取代的苯基。

R₃和R₄特别优选是选自下列的基团：C₁-C₆-烷基、环戊基、环己基、呋喃基和苯基，其可以是未取代的或被1-3个F、Cl、C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基和/或C₁-C₄-氟烷基取代。

当 $-\text{PR}_3\text{R}_4$ 基团中的 R_3 和 R_4 不同时, 那么配位体另外是 P-手性的。仲膦基可以是环状仲膦基, 例如下式基团



其是未取代的或被一个或多个下列基团取代: C_1 - C_8 -烷基、 C_4 - C_8 -环烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基、 C_1 - C_4 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基、苯基、 C_1 - C_4 -烷基苯基或 C_1 - C_4 -烷氧基苯基、苄基、 C_1 - C_4 -烷基苄基或 C_1 - C_4 -烷氧基苄基、苄氧基、 C_1 - C_4 -烷基苄氧基或 C_1 - C_4 -烷氧基苄氧基或 C_1 - C_4 -亚烷基二氧基。

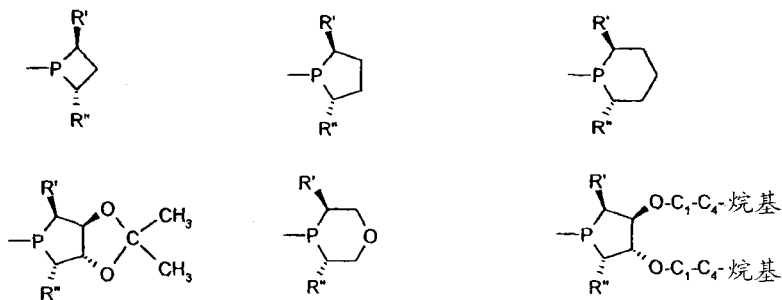
这些取代基可以在一个或所有两个 α 位结合到 P 原子上, 以便引入手性碳原子。一个或所有两个 α 位上的取代基优选是 C_1 - C_4 -烷基或苄基, 例如甲基、乙基、正-或异丙基、苄基或 $-\text{CH}_2\text{-O-}\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基}$ 或 $-\text{CH}_2\text{-O-}\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{-芳基}$ 。

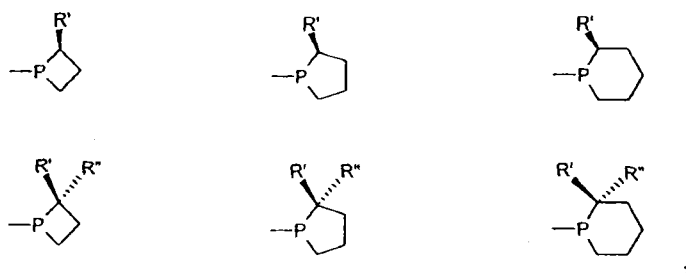
β, γ 位上的取代基可以是, 例如 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、苄氧基或 $-\text{O-CH}_2\text{-O-}$ 、 $-\text{O-CH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})\text{-O-}$ 和 $-\text{O-C}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})_2\text{-O-}$ 。一些实例是甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、 $-\text{O-CH}(\text{甲基})\text{-O-}$ 和 $-\text{O-C}(\text{甲基})_2\text{-O-}$ 。

环状膦基可以是 C-手性的、P-手性的或 C-和 P-手性的, 取决于取代基的类型和取代基的数目。

在上面的分子式基团中, 在两个相邻的碳原子之间可以稠和一个 5-或 6-元脂肪族环或苯。

环状仲膦基可能, 例如对应于下式中的一个 (仅显示了可能的非对映体中的一个),

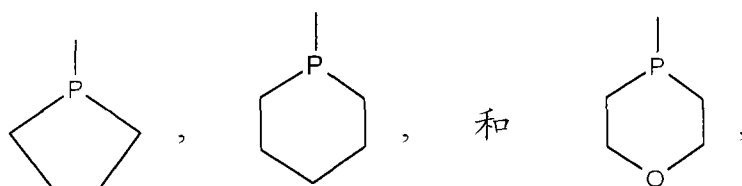




其中

R' 和 R'' 各自是 C_1 - C_4 -烷基, 例如甲基、乙基、正-或异丙基、苄基或 $-CH_2-O-C_1-C_4$ -烷基或 $-CH_2-O-C_6-C_{10}$ -芳基, 并且 R' 和 R'' 是相同的或不同的。

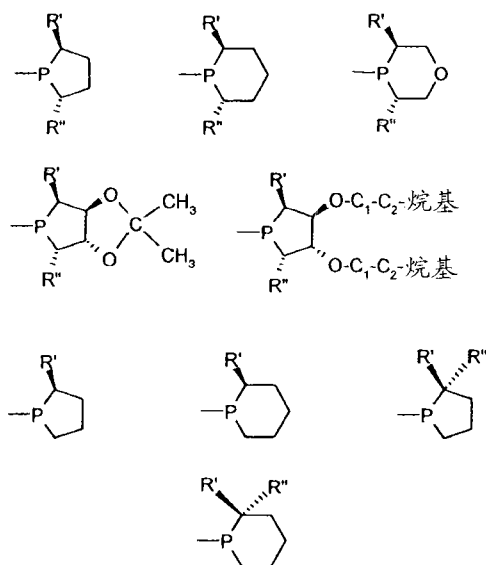
式I化合物中, 仲-磷基 X_1 和 X_2 优选各彼此独立地是选自下列基团的非环状仲-磷基: $-P(C_1-C_6-烷基)_2$ 、 $-P(C_5-C_8-环烷基)_2$ 、 $-P(C_7-C_8-二环烷基)_2$ 、 $-P(o-呋喃基)_2$ 、 $-P(C_6H_5)_2$ 、 $-P[2-(C_1-C_6-烷基)C_6H_4]_2$ 、 $-P[3-(C_1-C_6-烷基)C_6H_4]_2$ 、 $-P[4-(C_1-C_6-烷基)C_6H_4]_2$ 、 $-P[2-(C_1-C_6-烷氧基)C_6H_4]_2$ 、 $-P[3-(C_1-C_6-烷氧基)C_6H_4]_2$ 、 $-P[4-(C_1-C_6-烷氧基)C_6H_4]_2$ 、 $-P[2-(三氟甲基)C_6H_4]_2$ 、 $-P[3-(三氟甲基)C_6H_4]_2$ 、 $-P[4-(三氟甲基)C_6H_4]_2$ 、 $-P[3,5-双(三氟甲基)C_6H_3]_2$ 、 $-P[3,5-双(C_1-C_6-烷基)_2C_6H_3]_2$ 、 $-P[3,5-双(C_1-C_6-烷氧基)_2C_6H_3]_2$ 和 $-P[3,5-双(C_1-C_6-烷基)_2-4-(C_1-C_6-烷氧基)C_6H_2]_2$ 或是选自下式的环状磷基:



其是未取代的或被一个或多个下列基团取代: C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -烷氧基- C_1 - C_2 -烷基、苄基、苄基、苄氧基或 C_1 - C_4 -亚烷基二氧基。

一些特殊的实例是 $-P(CH_3)_2$ 、 $-P(i-C_3H_7)_2$ 、 $-P(n-C_4H_9)_2$ 、 $-P(i-C_4H_9)_2$ 、 $-P(t-C_4H_9)_2$ 、 $-P(C_5H_9)$ 、 $-P(C_6H_{11})_2$ 、 $-P(降冰片基)_2$ 、 $-P(o-呋喃基)_2$ 、 $-P(C_6H_5)_2$ 、 $P[2-(甲基)C_6H_4]_2$ 、 $P[3-(甲基)C_6H_4]_2$ 、 $-P[4-(甲基)C_6H_4]_2$ 、 $-P[2-(甲氧基)C_6H_4]_2$ 、 $-P[3-(甲氧基)C_6H_4]_2$ 、 $-P[4-(甲氧基)C_6H_4]_2$ 、 $-P[3-(三氟甲基)C_6H_4]_2$ 、 $-P[4-(三氟甲基)C_6H_4]_2$ 、 $-P[3,5-双(三氟甲基)C_6H_3]_2$ 、 $-P[3,5-双(甲基)_2C_6H_3]_2$ 、 $-P[3,5-双(甲氧基)_2C_6H_3]_2$ 和 $-P[3,5-双(甲基)_2-4-(甲氧基)$

基) $C_6H_2]_2$ 和下式基团



其中

R' 是甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、苯氧基、苄氧基、甲氧基甲基、乙氧基甲基或苄氧基甲基，并且 R'' 具有和 R' 相同的含义，且不同于 R' 。

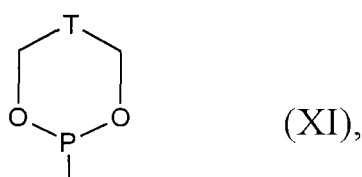
P-连接的P(III)取代基 X_1 和 X_2 也可以是 $-PH_2$ 或 $-PHR_{12}$ 。 R_{12} 可以是如上文所述的作为P-连接的P(III)取代基的仲磷基的烃基，包括其优选形式。

P-连接的P(III)取代基 X_1 和 X_2 也可以各自是式 $-PR_{13}OR_{14}$ 的次亚膦酸盐(phosphinite)基团，其中 R_{13} 和 R_{14} 各彼此独立地是如上文所述的作为P-连接的P(III)取代基的仲磷基的烃基，包括其优选形式，或者 R_{13} 和 R_{14} 共同形成在链中含有3-8个，并优选3-6个碳原子的二价烃基，并且是未取代的或被 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷硫基、苯氧基或 $(C_1-C_4\text{-烷基})_3Si$ -取代。芳香族如苯或萘可稠和至二价烃基上。

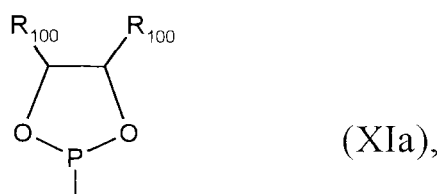
P-连接的P(III)取代基 X_1 和 X_2 也可以各自是式 $POR_{15}OR_{16}$ 的亚膦酸盐(phosphonite)基团，其中 R_{15} 和 R_{16} 各彼此独立地是如上文所述的作为P-连接的P(III)取代基的仲磷基的烃基，包括其优选形式，或者 R_{15} 和 R_{16} 共同形成在链中含有2-8个，并优选2-6个碳原子的二价烃基，并且是未取代的或被 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷硫基、苯氧基或 $(C_1-C_4\text{-烷基})_3Si$ -取代。芳香族如苯或萘可稠和至二价烃基上。当 R_{15} 和 R_{16} 共同形成二价烃基时，取代基是环状亚膦酸盐基团。

此环状亚膦酸盐基团可以是 5-~8-元环,其中-O-P-O-基团的 O 原子在 α 、 ω 位连接一个 C₂-C₅-链,并且这个碳链可以是一个二芳环或二杂芳环的一部分。环状亚膦酸盐基团的碳原子可以是未取代的或被取代的,例如被 C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基、卤素(F、Cl、Br)、CF₃ 或-C(O)-C₁-C₄-烷基取代。当-O-P-O-基团与脂肪族链相连时,后者优选是取代的或未取代的 1,2-亚乙基或 1,3-亚丙基。

所述环状亚膦酸盐基团可以由,例如取代的或未取代的 C₂-C₄-烷基烯二醇形成,优选 C₂-二醇并对应于式 XI,

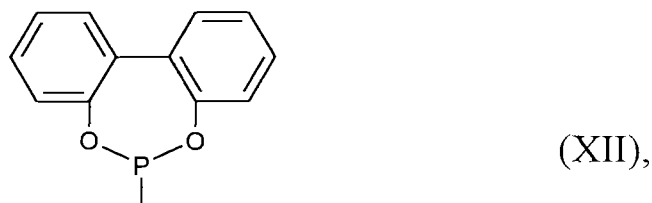


其中 T 是直接键,或者是未取代的或取代的-CH₂-或-CH₂-CH₂-. T 优选是直接键,因此所述环状亚膦酸盐基团是式 XIa 的亚膦酸盐基团,



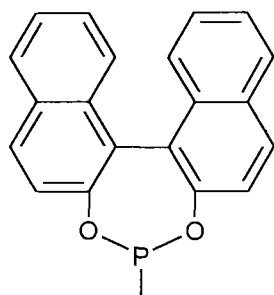
其中, R₁₀₀ 是氢、C₁-C₄-烷基、苯基、苄基、C₁-C₄-烷氧基或者两个 R₁₀₀ 基团形成未取代的或取代的稠和芳香族。

其它环状亚膦酸盐可以从,例如从 1,1'-联苯基-2,2'-二醇并对应于式 XII 得到,



其中各苯环可以是未取代的或有 1-5 个取代基,例如卤素(F、Cl、Br)、CF₃、C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基或-C(O)-C₁-C₄-烷基。

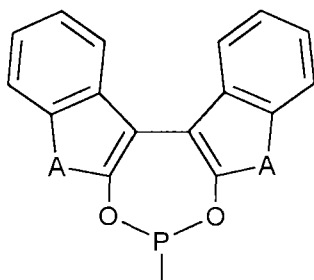
其它环状亚磷酸盐可以从, 例如从 1,1'-联萘基-2,2'-二醇并对应于式 XIII 得到,



(XIII),

其中各萘环可以是未取代的或有 1-6 个取代基, 例如卤素(F、Cl、Br)、 CF_3 、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基或 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1$ - C_4 -烷基。

其它环状亚磷酸盐可从, 例如从 1,1'-联杂芳香基-2,2'-二醇并对应于式 XIV 得到,



(XIV),

其中, 各苯环可以是未取代的或有 1-4 个取代基, 例如卤素(F、Cl、Br)、 CF_3 、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基或 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1$ - C_4 -烷基, 并且 A 是 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $=\text{N}-$ 、 $-\text{NH}-$ 或 $-\text{NC}_1$ - C_4 -烷基-。

P-连接的 P(III)取代基 X_1 和 X_2 各自也可以是式 $-\text{PR}_{17}\text{NR}_{18}\text{R}_{19}$ 的氨基磷, 其中 R_{17} 、 R_{18} 和 R_{19} 各彼此独立地是如上文所述的作为 P-连接的 P(III)取代基的仲磷基的开链烃基, 包括其优选形式, 或者 R_{17} 具有此含义, 并且 R_{18} 和 R_{19} 共同形成含有 3-7 个、优选 4-6 个碳原子的二价烃基, 并且是未取代的或被下列基团取代: C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -烷硫基、苯基、苄基、苯氧基或 $(\text{C}_1$ - C_4 -烷基) $_3\text{Si}-$ 。

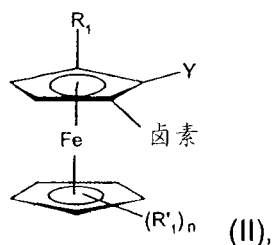
P-连接的 P(III)取代基 X_1 和 X_2 各自也可以是式 $\text{P}(\text{NR}_{18}\text{R}_{19})(\text{NR}_{20}\text{R}_{21})$ 的氨基磷, 其中 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 和 R_{21} 具有开链烃基 R_{17} 的含义, 包括其

优选形式，或者在每一种情况下， R_{18} 和 R_{19} 一起、 R_{20} 和 R_{21} 一起或 R_{19} 和 R_{20} 一起形成含有 3-7 个并优选 4-6 个碳原子的二价烃基，并且是未取代的或被 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -烷硫基、苯基、苄基、苯氧基或 $(C_1$ - C_4 -烷基) $_3$ Si-取代。

X_1 和 X_2 可各彼此独立地是 -SH 或硫醇的 S-连接的烃基，其优选含有 1-20 个，更优选 1-12 个，并特别优选 1-8 个碳原子。所述的硫醇的 S-连接的烃基可对应于式 $R_{22}S-$ ，其中 R_{22} 是 C_1 - C_{18} -烷基，并优选 C_1 - C_{12} -烷基、 C_5 - C_8 -环烷基、 C_5 - C_8 -环烷基- C_1 - C_4 -烷基、 C_6 - C_{10} -芳基、 C_7 - C_{12} -芳烷基或 C_7 - C_{12} -烷基芳烷基，其是未取代的或被下列基团取代：F、三氟甲基、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -烷硫基、苯基、苄基、苯氧基或 $(C_1$ - C_4 -烷基) $_3$ Si-。 R_{22} 的一些实例是甲基、乙基、正丙基、正丁基、环己基、环己基甲基、苯基、苄基、苯乙基和甲基苄基。

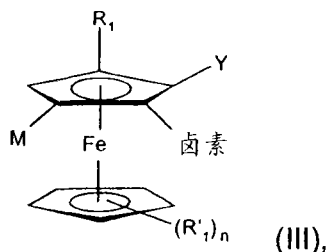
本发明进一步提供了一种制备式 I 化合物的方法，其包含以下步骤：

a) 式 II 化合物



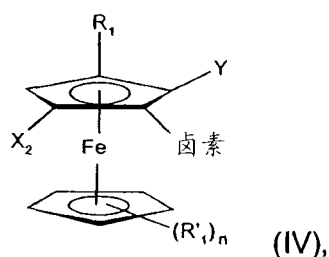
其中

Y 、 R'_1 、 n 和 R_1 如上文所定义，除 $Y = -CHR_2-OR'_2$ 和 $R'_2 =$ 酰基或氢外，并且卤素是溴或碘，和至少等量的脂肪族锂仲-酰胺或卤素-Mg 仲-酰胺反应形成式 III 化合物，



其中， M 是 Li 或 $-MgX_3$ ，并且 X_3 是 Cl、Br 或 I，

b) 式 III 化合物和式 Z_1 -卤素的化合物反应, 其中卤素是 Cl、Br 或 I, 并且 Z_1 是 P(III)取代基, 或者和硫或有机二硫化物反应以引入 X_2 基团并形成式 IV 化合物,



c) 式 IV 化合物和至少等量的烷基锂或镁 Grignard 化合物反应, 然后和至少等量的 Z_2 -卤素化合物反应, 其中卤素是 Cl、Br 或 I, 并且 Z_2 独立地具有 Z_1 的一个含义, 或者和硫或有机二硫化物反应以形成式 I 化合物,

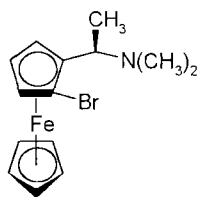
d) 并且, 为了制备式 I 化合物, 其中 Y 是 $-CHR_2-OR'_2$ 基团, 且 R'_2 是酰基或氢, 基团 Y 中的仲氨基和羧酸酐(醋酐)反应以形成酰氧基取代基, 如果需要, 水解以形成 $-CHR_2-OH$ 基团。

在所述方法中, Y 不是 $-CHR_2-OR'_2$ 基团, 其中 R'_2 是氢或酰基, 因为这些基团产生不希望有的副反应。这些基团在金属化步骤及引入基团 X_1 和 X_2 后可被更方便地引入, 所述引入通过与羧酸酐加热以用可被水解形成羟基基团的酰氧基取代 $-CHR_5-NR_8R_9$ 基团。

式 II 化合物是已知的, 或者可通过已知的方法或与已知方法类似的方法制备。已知的 Y-取代的二茂铁用作起始材料, 并在邻位被金属化, 然后和卤化试剂反应。

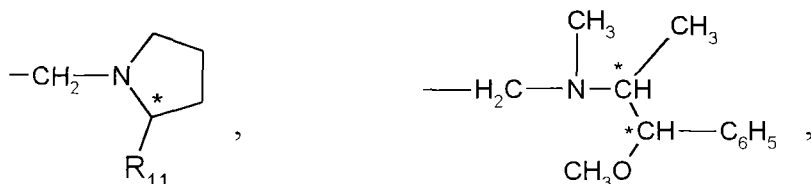
其中 Y 是甲基的式 II 化合物, 例如 1-甲基-2-溴二茂铁, 由 T. Arantani 等在 Tetrahedron 26 (1970), 5453-5464, 和由 T. E. Pickett et 等在 J. Org. Chem. 68 (2003), 2592-2599 中叙述。

其中 Y 是乙烯基或乙基的式 II 化合物可通过, 例如从 1-[(二烷基氨基)乙-1-基]-2-卤代二茂铁例如下式的 1-[(二甲氨基)乙-1-基]-2-溴二茂铁消除胺制备



以形成 1-乙烯基-2-卤代二茂铁, 优选 1-乙烯基-2-溴二茂铁, 并且如果需要, 随后将乙烯基氢化形成乙基。反应条件描述于实施例中。在 1-[(二烷基氨基)乙-1-基]-2-卤素二茂铁中, 氨基可通过与羧酸酐反应而被酰氧基取代, 然后被另一个仲氨基团或-OR 基团取代。

其中 Y 是 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})_2$ 的式 II 化合物可通过, 例如用 $\text{HN}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})_2$ 取代季铵化的 CH_2 -连接的手性仲-氨基团。这种 CH_2 -连接的仲-氨基团的实例是下式的基团



其中

R_{11} 是 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基、苯基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})_2\text{NCH}_2$ -、 $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$ -、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基甲基或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基乙基。 R_{11} 特别优选是甲氧基甲基或二甲氨基甲基。季铵化使用卤代烷(烷基碘), 例如甲基碘可很方便地进行。

其中 Y 是 $-\text{CH}_2\text{-OR}$ 的式 II 化合物通过以下步骤获得: 首先使用羧酸酐例如乙酸酐将 1- $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})_2\text{NCH}_2$ -2-卤代二茂铁酰氧基化, 以形成 1-酰氧基- CH_2 -2-卤代二茂铁(例如 1-乙酰氧基- CH_2 -2-卤代二茂铁), 然后将这些中间体在碱存在下与醇类反应或与碱土金属的醇盐反应以得到 1- RO-CH_2 -2-卤代二茂铁。其中 Y 是 $-\text{HCR}_5\text{-OR}_7$ 的式 II 化合物以类似的方法通过用醇 HOR_7 修饰基团 $\text{Y}=-\text{HCR}_5\text{-N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})_2$ 得到。

令人惊讶地, 对于随后亲电子试剂的引入, 相对于溴原子的邻位上的金属化的区域选择性基本上是固定的, 甚至在基团乙烯基、甲基、乙基、 $-\text{CH}_2\text{-OR}$ 和 $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-烷基})_2\text{NCH}_2$ -存在时。

使用烷基锂或镁 Grignard 化合物对二茂铁进行的金属化是一个已知的反应, 其由例如 T. Hayashi 等, Bull. Chem. Soc. Jpn. 53 (1980), 1138 to 1151, 或在 Jonathan Clayden Organolithiums: Selectivity for Synthesis

(Tetrahedron Organic Chemistry Series), Pergamon Press (2002)中叙述。烷基锂中的烷基可含有, 例如 1-4 个碳原子。通常使用甲基锂和丁基锂。镁 Grignard 化合物优选那些式(C₁-C₄-烷基)MgX₀ 化合物, 其中 X₀ 是 Cl、Br 或 I。

反应在低温时可方便地进行, 例如 20 ~ -100°C, 优选 0 ~ -80°C。反应时间为约 1-20 小时。反应在惰性保护性气体例如氮或稀有气体如氦或氩中可方便地进行。

反应在惰性溶剂存在下可方便地进行。这些溶剂可以单独或以至少两种溶剂的组合使用。溶剂的实例是脂肪族、脂环族或芳香族的烃以及开链或环状的醚。特殊的实施例是石油醚、戊烷、己烷、环己烷、甲基环己烷、苯、甲苯、二甲苯、乙醚、二丁基醚、叔丁基甲基醚、乙二醇二甲基或二乙基醚、四氢呋喃和二噁烷。

在相同的反应混合物中和与维持金属化条件相似的反应条件中, 卤化作用通常在金属化之后直接进行。对于本发明的目的, 至少等量表示优选使用 1-1.4 当量的卤化试剂。为引入 Br 或 I, 卤化试剂是, 例如卤素(Br₂、I₂)、卤间化合物(Cl-Br、Cl-I)和全卤化的脂肪烃[HCl₃ (碘代形式)、BrF₂C-CF₂Br 或 1,1,2,2-四溴乙烷]。

金属化和卤化区域选择性地, 并且以高收率得到式 II 化合物。反应也是立体选择性的, 由于手性基团 Y 的存在。此外, 如果需要, 光学异构体也可以在此阶段被分离, 例如通过使用手性柱的色谱法。

在方法步骤 a)中, 在式 II 中在相同的茂基环中在相对于卤素原子的邻位上, 二茂铁骨架再次被区域选择性地金属化, 用金属酰胺足以取代在相对于卤素原子的邻位上的酸性 H 原子。对于本发明的目的, 至少等量表示二茂铁的茂基环中每个 CH 基团使用 1-10 当量的脂肪锂仲-酰胺或 X₀Mg 仲-酰胺。X₀ 是 Cl、Br 或碘。

脂肪锂仲-酰胺或 X₀Mg 仲-酰胺可从含有 2-18 个、优选 1-12 个并特别优选 2-10 个碳原子的仲胺得到。与 N 原子相连的脂肪族基团可以是烷基、环烷基或环烷基烷基, 或者是含有 4-12 个并优选 5-7 个碳原子的 N-杂环。与 N 原子相连的基团的实例是甲基、乙基、正-和异丙基、正丁基、戊基、己基、环戊基、环己基和环己基甲基。N-杂环的实例是吡咯烷、哌啶、吗啉、N-甲基哌啶、2,2,6,6-四甲基哌啶和氮杂降莰烷。优选的实施案中, 酰胺对应于式 Li-N(C₃-C₄-烷基)₂ 或 X₀Mg-N(C₃-C₄-烷

基)₂，其中烷基尤其是异丙基。在另外优选的实施方案中，酰胺是 Li(2,2,6,6-四甲基哌啶)。

方法步骤 a) 的反应可在反应条件下在上述的溶剂中进行，以制备式 II 化合物。通常不分离式 III 化合物，而将得到的反应混合物优选在随后的步骤 b) 中使用。

在方法步骤 b) 的反应中，使用至少等量或过量达 1.5 当量的式 Z₁-卤素、硫或有机二硫化物。

在方法步骤 b) 中，基团 X₂ 通过与式 Z₁-卤素化合物、硫或有机二硫化物反应引入，置换 M。对于本发明的目的，至少等量表示茂基环中每个反应 =CM 基团使用 1-1.2 当量的反应化合物。然而，使用明显过量达 5 当量也是可能的。

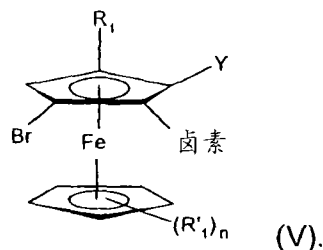
反应在低温时方便地进行，例如 20 ~ -100°C，优选 0 ~ -80°C。反应在惰性气体例如稀有气体如氩或者氮下方便地进行。加入活性亲电子化合物后，将反应混合物方便地温热至室温，或者加热至升高的温度，例如达 100°C，并优选达 50°C，并在这些条件下搅拌一段时间以完全反应。

反应在惰性溶剂存在下可方便地进行。这些溶剂可以单独或以至少两种溶剂的组合使用。溶剂的实例是脂肪族、脂环族或芳香族的烃以及开链或环状的醚。特殊的实施例是石油醚、戊烷、己烷、庚烷、环己烷、甲基环己烷、苯、甲苯、二甲苯、乙醚、二丁基醚、叔丁基甲基醚、乙二醇二甲基或二乙基醚、四氢呋喃和二噁烷。

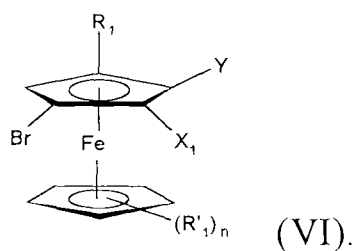
式 IV 化合物可以通过已知的方法分离(提取、蒸馏、结晶、色谱法)，并且如果希望，使用本身已知的方法纯化。

方法步骤 c) 的反应以与上述锂化(通过烷基锂的方法)和取代反应相似的方法进行。使用等量或过量达 1.2 当量的的锂化试剂或 Z₂-卤代化合物、硫或有机二硫化物，是可能的。金属化优选在温度 -80 ~ 约 30°C 时进行。首先在温度 +20 ~ -100°C 时，然后在反应后加热达 80°C，金属的取代很方便地发生。可使用上文提及的溶剂。

根据本发明的另外的方法，将式 III 化合物用作起始材料，并与溴化试剂反应以形成式 V 化合物



式 V 化合物可被分步金属化(通过 Li-C₁-C₄-烷基被锂化), 首先用例如 Li 取代卤素。在这种情况下, Y 优选是邻位引位基团。然后, Z₂-卤代化合物、硫或有机二硫化物的反应生成式 VI 化合物



然后, 再次金属化并随后与 Z₁-卤素、硫或有机二硫化物反应生成根据本发明的式 I 化合物。反应条件和溶剂与上文所述的方法步骤中的条件和溶剂相似, 其也应用于所述的分离。

其中膦基 X₁ 和/或 X₂ 包含不同的取代基(另外的 P-手性配位体)例如基团-PR₃R₄ 的式 I 化合物, 其中 R₃ 和 R₄ 不是相同的, 也可以通过 WO 2005/068478 中的方法制备。例如, 二茂铁的金属化前体可能不和 Z₁-卤素或 Z₂-卤素反应, 而是和(卤素)₂PR₃ 基团反应以便首先引入-P(卤素)R₃ 基团。然后, 在此基团中的卤素原子可以通过与 LiR₄ 或 X₀MgR₄ 反应而被基团 R₄ 取代。

通过本发明的方法, 式 I 化合物以良好的收率和较高的纯度获得。基团 X₁ 和 X₂ 引入的高灵活性代表两种方法的特殊优势, 因为基团 X₁ 和 X₂ 以相反的顺序连接。因此, 基团 X₁ 和 X₂ 的选择可与方法步骤的反应条件相匹配。

式 I 化合物可以在基团 Y 中被修饰(如上文所述, 引入酰氧基和-OR 或-OR₇, 或水解为-OH), 例如如 T. Hayashi 等, Bull. Chem. Soc. Jpn. 53 (1980), 1138-1151 所述。

式 I 和 IV 化合物中, -CH₂-OR、-CH₂-N(C₁-C₄-烷基)₂ 基团 Y 或将金属化试剂的金属直接引入邻位 X₁ 的 C-连接的手性基团 Y 可被修饰, 例

如通过消除胺基团以形成乙烯基。式 I 化合物中，其中 R_1 是氢及 Y 是 $-CH_2-OR$ 、 $-CH_2-N(C_1-C_4\text{-烷基})_2$ 或将金属化试剂的金属直接引入邻位 X_1 的 C-连接的手性基团，可引入不是氢的基团 R_1 。

新型式 I 化合物是过渡金属络合物的配位体，优选选自 TM8 金属，尤其选自 Ru、Rh 和 Ir，其是不对称合成的优秀催化剂或催化剂前体，例如前手性不饱和有机化合物的不对称氢化。如果使用前手性不饱和有机化合物，则在有机化合物的合成中可引入非常大量的过量光学异构体，并且在较短的反应时间内可得到较高的化学转化。可获得的对应选择性和催化剂活性是非常高的，并且就不对称氢化而言，认为高于使用已知的本文开头提及的“Kagan 配位体”所得到的。此外，这种配位体也能用于其它的不对称加成或环化反应。

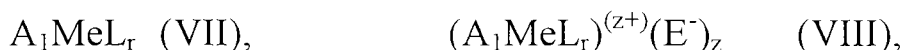
本发明进一步提供了选自过渡金属如 TM8 金属的金属和作为配位体的一个式 I 化合物的络合物。

可能的金属是，例如 Cu、Ag、Au、Ni、Co、Rh、Pd、Ir、Ru 和 Pt。优选的金属是铑和铱以及钌、铂和钯。

特别优选的金属是钌、铑和铱。

根据金属原子的氧化数和配位数，金属络合物可包含更多的配位体和/或阴离子。它们也可以是阳离子的金属络合物。类似的金属络合物及其制备广泛描述于文献中。

金属络合物可，例如对应于通式 VII 和 VIII



其中 A_1 是一种式 I 化合物，

L 表示相同或不同的单齿的阴离子的或非离子的配位体，或者 L 表示相同或不同的双齿的阴离子的或非离子的配位体；

当 L 是单齿配位体时，r 是 2、3 或 4，或者当 L 是双齿配位体时，n 是 1 或 2；

z 是 1、2 或 3；

Me 是选自 Rh、Ir 和 Ru 的一种金属，其氧化状态为 0、1、2、3 或 4；

E^- 是一个含氧酸或络酸的阴离子；以及

阴离子配位体平衡金属氧化状态 1、2、3 或 4 的电荷。

上文所述的优选项和实施方案应用于式 I 化合物。

单齿的非离子配位体可选自，例如烯烃(例如乙烯、丙烯)，溶剂化溶剂(腈类，链状或环状醚，未烷基化的或 N-烷基化的酰胺类和内酰胺类，胺类，膦类，醇类，羧酸酯类，磺酸酯类)，一氧化氮和一氧化碳。

适宜的多齿的阴离子配位体是，例如烯丙基类(烯丙基、2-甲基烯丙基)或去质子化的 1,3-二酮化合物如乙酰丙酮化物。

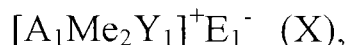
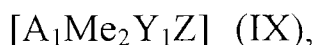
单齿阴离子配位体可选自，例如卤化物(F、Cl、BrI)，拟卤化物(氰化物、氰酸盐和异氰酸盐)和羧酸、磺酸和磷酸阴离子(碳酸盐、甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、甲基磺酸盐、三氟甲基磺酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐)。

双齿的非离子配位体可选自，例如链状或环状二烯烃(例如己二烯、环辛二烯、降冰片二烯)，二腈类(丙二腈)，未烷基化的或 N-烷基化的羧基二酰胺类、二胺类、二膦类、二醇类、二羧酸二酯类和二磺酸二酯类。

双齿的阴离子配位体可选自，例如二羧酸、二磺酸和二磷酸的阴离子(例如草酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、亚甲基二磺酸和亚甲基二磷酸)。

优选的金属络合物还包括其中 E 是下列基团的络合物： $-Cl^-$ 、 $-Br^-$ 、 $-I^-$ 、 ClO_4^- 、 $CF_3SO_3^-$ 、 $CH_3SO_3^-$ 、 HSO_4^- 、 $(CF_3SO_2)_2N^-$ 、 $(CF_3SO_2)_3C^-$ 、四芳基硼酸盐如 $B(苯基)_4^-$ 、 $B[双(3,5-三氟甲基)苯基]_4^-$ 、 $B[双(3,5-二甲基)苯基]_4^-$ 、 $B(C_6F_5)_4^-$ 和 $B(4-甲基苯基)_4^-$ 、 BF_4^- 、 PF_6^- 、 $SbCl_6^-$ 、 AsF_6^- 或 SbF_6^- 。

特别适于氢化的非常特别优选的金属络合物对应于式 IX 和 X，



其中

A_1 是式 I 化合物之一；

Me_2 是铈或镱；

Y_1 是两个烯烃或一个二烯烃；

Z 是 Cl、Br 或 I；以及

E_1^- 是一个含氧酸或络酸的阴离子。

上文所述的实施方案和优选项应用于式 I 化合物。

烯烃 Y_1 可以是 C_2-C_{12} -，优选 C_2-C_6 -和特别优选 C_2-C_4 -烯烃。实例是

丙烯、1-丁烯，并尤其是乙烯。二烯可包含 5-12 个，优选 5-8 个碳原子，并可以是开链的、环状的或多环二烯。二烯的两个烯烃基团优选通过一个或两个 CH_2 基团连接。实例是 1,4-戊二烯、环戊二烯、1,5-己二烯、1,4-环己二烯、1,4-或 1,5-庚二烯、1,4-或 1,5-环庚二烯、1,4-或 1,5-辛二烯，1,4-或 1,5-环辛二烯和降冰片二烯。Y 优选是两个乙烯或 1,5-己二烯、1,5-环辛二烯或降冰片二烯。

式 IX 中，Z 优选是 Cl 或 Br。 E_1 的实例是 BF_4^- 、 ClO_4^- 、 CF_3SO_3^- 、 CH_3SO_3^- 、 HSO_4^- 、 $\text{B}(\text{苯基})_4^-$ 、 $\text{B}[\text{双}(3,5\text{-三氟甲基})\text{苯基}]_4^-$ 、 PF_6^- 、 SbCl_6^- 、 AsF_6^- 或 SbF_6^- 。

本发明的金属络合物通过文献(也见 US-A-5,371,256, US-A-5,446,844, US-A-5,583,241 和 E. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto (Eds.), *Comprehensive Asymmetric Catalysis I to III*, Springer Verlag, Berlin, 1999, 以及这些文献中引用的参考文献)中已知的方法制备。

本发明的金属络合物是均相催化剂或在反应条件下可被激活的催化剂前体，其可用于前手性的不饱和有机化合物的不对称加成反应。

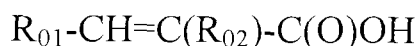
这些金属络合物可用于，例如含有碳-碳或碳-杂原子双键的前手性化合物的不对称加氢(氢的加成)。使用可溶性均相金属络合物的这种氢化作用描述于，例如 *Pure and Appl. Chem.*, Vol. 68, No. 1, pages 131-138 (1996) 中。可被氢化的优选的不饱和化合物包含基团 $\text{C}=\text{C}$ 、 $\text{C}=\text{N}$ 和/或 $\text{C}=\text{O}$ 。根据本发明，钨、铑和铱络合物优选用于加氢反应。

本发明进一步提供了本发明的金属络合物作为均相催化剂用于制备手性有机化合物的用途，优选用于前手性有机化合物中碳-碳或碳-杂原子双键上的不对称氢加成。

本发明的另一方面是一种制备手性有机化合物的方法，其通过在催化剂存在下，前手性有机化合物中碳-碳或碳-杂原子双键上的不对称氢加成，其特征为加成反应在催化剂量的至少一种根据本发明的金属络合物存在下进行。

优选的被氢化的前手性不饱和化合物可在开链或环状有机化合物中包含一个或多个相同或不同的 $\text{C}=\text{C}$ 、 $\text{C}=\text{N}$ 和/或 $\text{C}=\text{O}$ 基团，这些 $\text{C}=\text{C}$ 、 $\text{C}=\text{N}$ 和/或 $\text{C}=\text{O}$ 基团可以是环系统的一部分或是环外基团。前手性的不饱和化合物可以是烯烃、环烯烃、杂环烯烃或开链的或环状的酮类、 α,β -二酮类、 α -或 β -酮羧酸或其 α,β -酮缩醛或-缩酮、酯和酰胺、酮亚胺和氧代胺类。

一些不饱和的有机化合物的实例是苯乙酮、4-甲氧基苯乙酮、4-三氟甲基苯乙酮、4-硝基苯乙酮、2-氯苯乙酮，相应的未取代的或N-取代的苯乙酮苄亚胺，未取代的或取代的苯并环己酮或苯并环戊酮和对应的亚胺、选自未取代的或取代的四氢喹啉、四氢吡啶和二氢吡咯的亚胺以及未取代的羧酸类、酯类、酰胺类和盐类如 α -和如果适当的话是 β -取代的丙烯酸或巴豆酸。优选的羧酸是下式的酸



及其盐、酯和酰胺，其中 R_{01} 是 C_1 - C_6 -烷基，未取代的或具有1-4个 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基、 C_1 - C_6 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷氧基取代基的 C_3 - C_8 -环烷基或未取代的或具有1-4个 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基、 C_1 - C_6 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷氧基取代基的 C_6 - C_{10} -芳基，并优选苯基，并且 R_{02} 是直链的或支链的 C_1 - C_6 -烷基(例如异丙基)或环戊基、环己基、苯基或未取代的或如上文所定义的取代的被保护的氨基(例如乙酰氨基)。

本发明的方法在低温或高温下进行，例如温度 $-20 \sim 150^\circ\text{C}$ ，更优选 $-10 \sim 100^\circ\text{C}$ ，并特别优选 $10 \sim 80^\circ\text{C}$ 。相对较低的温度时光学收率通常优于较高温度时。

本发明的方法可在通常大气压或超高大气压下进行。压力可以是，例如 $10^5 \sim 2 \times 10^7$ Pa (帕)。氢化可以在通常大气压或超高大气压下进行。

根据要被氢化的化合物，催化剂优选用量为0.0001-10mol%，特别优选0.001-10mol%，并非常特别优选0.01-5mol%。

配位体和催化剂的制备以及氢化作用可以在没有溶剂或在惰性溶剂存在下进行，其可能使用一种溶剂或溶剂的混合物。适宜的溶剂是，例如脂肪族、脂环族和芳香族的烃(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)，腈类(乙腈、丙腈、苄腈)，醚类(乙醚、丁醚、叔丁基甲醚、乙二醇二甲醚、乙二醇二乙醚、二乙二醇二甲醚、四氢呋喃、二噁烷、二乙二醇一甲基或一乙基醚)，酮类(丙酮、甲基异丁基酮)，羧酸酯和内酯类(乙酸乙酯或甲酯、戊内酯)，N-取代的内酰胺类(N-甲基吡咯烷酮)，氨基酰胺类(二甲酰胺、二甲基甲酰胺)，非环脲类(二甲基咪唑啉)及亚砷类和砷类(二甲亚砷、二甲基砷、环丁亚砷、环丁砷)和醇类(甲醇、

乙醇、丙醇、丁醇、乙二醇甲醚、乙二醇乙醚、二乙二醇甲醚)以及水。这些溶剂可以单独或以至少两种溶剂的混合物使用。

反应可在助催化剂例如季铵卤化物(碘化四丁基铵)存在下和/或在质子酸例如无机酸(见, 例如 US-A-5,371,256、US-A-5,446,844 和 US-A-5,583,241 及 EP-A-0 691 949)存在下进行。氟化醇例如 1,1,1-三氟乙醇的存在同样可加速催化反应。

用作催化剂的金属络合物以分别制备、分离的化合物加入, 或可在反应之前在原处形成, 然后与待进行氢化的底物混合。这样可有利于在反应中用分离的金属络合物添加额外的配体, 或者在原位制备时使用过量的配体。过量, 例如 1-6, 优选 1-2mol, 可以根据用于制备的化合物而定。

本发明的方通常通过在反应容器中放置催化剂, 然后加入底物进行, 如果希望, 用反应助剂, 并加入该化合物, 然后开始反应。将被加入的气态化合物, 例如氢或铵, 优选在减压下引入。所述方法可连续进行或在不同类型的反应堆中分批进行。

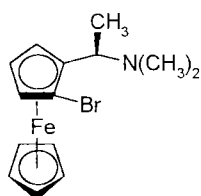
根据本发明得到的手性有机化合物是活性物质或是制备这类物质的中间体, 尤其在香料或芳香物质、药物和农药的生产领域中。

以下实施例用来说明本发明。

起始材料及缩写

1-[(二甲氨基)乙-1-基]二茂铁是市售可得的。

下式 1-[(二甲氨基)乙-1-基]-2-溴二茂铁



(VI)

如文献中所述制备: J. W Han 等, *Helv. Chim. Acta*, 85 (2002) 3848-3854。下文中此化合物将以 V1 表示。

反应在惰性气体(氩)下进行。

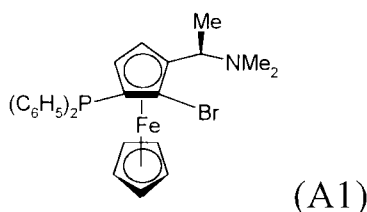
反应和收率不是最佳的。

缩写: TMP=2,2,6,6-四甲基哌啶; TBME=叔丁基甲基醚; DMF: N,N-

二甲基甲酰胺, THF=四氢呋喃, EA=乙酸乙酯, Me=甲基, Et=乙基, i-Pr=异丙基, nbd=降冰片二烯, Cy=环己基, n-BuLi=正丁基锂, eq.=当量。

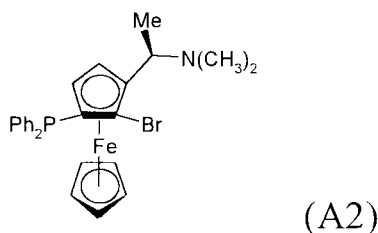
A) 二茂铁-1,2-二磷的制备

实施例 A1: 下式 1-(二甲氨基乙-1-基)-2-溴-3-二环己基磷基二茂铁(化合物 A1)的制备



将 n-BuLi 在己烷中的 1.6M 溶液 40.0ml (64.7mmol) 在 0°C 下逐滴加至 TMP 在 100ml THF 内的溶液 11.2ml (66.9mmol) 中, 并将混合物搅拌 1 小时。将该溶液在 -40°C 下逐滴加至化合物 V1 7.46g (22.3mmol) 在 60ml THF 内的溶液中, 并将混合物搅拌 1.5 小时。将混合物冷却至 -78°C, 加入 Cy₂PCl 6.00ml (26.9mmol), 并将混合物于 -78°C 再搅拌 2.5 小时。加入水, 有机相经 Na₂SO₄ 干燥, 蒸发溶剂, 粗品产物经色谱法(硅胶 60; 洗脱液=丙酮/庚烷 1:2)纯化。得到棕色油状的化合物 A1 (9.75g, 18.4mmol, 理论值的 82%)。¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆, δ/ppm), 特征信号: 4.05 (s, 5H); 4.03 (d, 1H); 3.98 (d, 1H); 3.95 (q, 1H); 2.45-2.30 (m, 1H); 2.16 (s, 6H); 2.05-1.00 (m, 21H); 1.35 (d, 3H)。³¹P-NMR (121 MHz, C₆D₆, δ/ppm): -9.3 (s).

实施例 A2: 下式 1-(二甲氨基乙-1-基)-2-溴-3-二苯基磷基二茂铁(化合物 A2)的制备

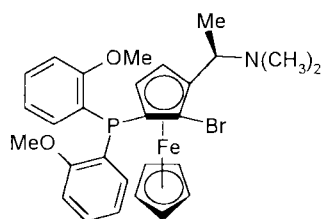


将 n-BuLi 在己烷内的 1.6M 溶液 46.4ml (74.2mmol) 在 0°C 下逐滴加

至 TMP 在 100ml THF 内的溶液 13.0ml (76.8mmol)中,并将混合物搅拌 1 小时。将该溶液在 -40°C 下逐滴加至化合物 V1 8.61g (25.6mmol)在 70ml THF 内的溶液中,并将混合物搅拌 2.5 小时。将混合物冷却至 -78°C ,加入 Ph_2PCl 6.20ml (33.3mmol),并将混合物再搅拌 1.5 小时。然后加入水,混合物用 TBME 萃取,有机相经 Na_2SO_4 干燥,蒸发溶剂,粗品产物经色谱法(硅胶 60;洗脱液=EA/ NEt_3 100:2)纯化,并从甲醇再结晶。得到化合物 A2,其为橙色固体,收率 73%。

$^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6 , 300 MHz),特征信号: 7.70-7.55 (m, 2H); 7.40-7.30 (m, 2H); 7.15-6.95 (m, 6H); 4.03 (s, 5H); 3.96 (d, 1H); 3.90 (q, 1H); 3.65 (d, 1H); 2.19 (s, 6H); 1.31 (d, 3H). $^{31}\text{P-NMR}$ (121 MHz, C_6D_6 , δ/ppm): -18.4 (s).

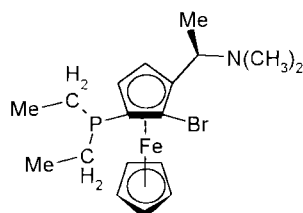
实施例 A3: 下式 1-(二甲氨基乙-1-基)-2-溴-3-二-邻-甲氧苯基磷基二茂铁(化合物 A3)的制备



(A3)

将 $n\text{-BuLi}$ 在己烷内的 2.5M 溶液 34.5ml (86mmol)在 0°C 下逐滴加至 TMP 在 50ml THF 内的溶液 15.5ml (90.0mmol)中,并将混合物搅拌 1 小时。将该溶液在 -40°C 下逐滴加至化合物 V1 10g (30mmol)在 70ml THF 内的溶液中,并将混合物于温度 $-40 \sim -30^{\circ}\text{C}$ 范围内搅拌 3.5 小时。然后将混合物冷却至 -78°C ,加入二-邻-甲氧苯基氯化磷 8.9g (31.5mmol),并将混合物再搅拌 2 小时。加入水,混合物用 TBME 萃取,有机相经 Na_2SO_4 干燥,蒸发溶剂,并将粗品产物经色谱法(硅胶 60;洗脱液=庚烷/TBME 1:1)纯化。得到化合物 A3,其为橙色固体,收率 74%。 $^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6 , 300 MHz),特征信号: 7.40-7.30 (m, 1H); 7.25-7.15 (m, 1H); 7.15-7.00 (m, 2H); 6.95-6.85 (m, 1H); 6.75-6.65 (m, 1H); 6.65-6.55 (m, 1H); 6.45-6.35 (m, 1H); 4.17 (s, 5H); 4.03 (d, 1H); 3.95 (q, 1H); 3.76 (d, 1H); 3.47 (s, 3H); 3.11 (s, 3H); 2.24 (s, 6H); 1.37 (d, 3H). $^{31}\text{P-NMR}$ (121 MHz, C_6D_6 , δ/ppm): -44.2 (s).

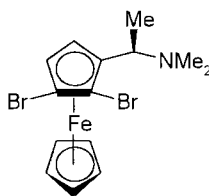
实施例 A4: 下式 1-(二甲氨基乙-1-基)-2-溴-3-二乙基膦基二茂铁(化合物 A4)的制备



(A4)

将 n-BuLi 在己烷内的 2.5M 溶液 34.5ml (86mmol) 在 0°C 下逐滴加至 TMP 在 50ml THF 内的溶液 15.5ml (90.0mmol) 中, 并将混合物搅拌 1 小时。将该溶液在 -40°C 下逐滴加至化合物 V1 10g (30mmol) 在 50ml THF 内的溶液中, 并将混合物于温度 -40 ~ -30°C 范围内搅拌 3.5 小时。然后, 将混合物冷却至 -78°C, 加入 (乙基)₂PCl 3.95ml (31.5mmol), 并将混合物再搅拌 2 小时。加入水, 混合物用 TBME 萃取, 有机相经 Na₂SO₄ 干燥, 蒸发溶剂, 粗品产物经色谱法(硅胶 60; 洗脱液=庚烷/TBME 1:1, 含有 1% 的 NEt₃) 纯化。得到橙色油状的化合物 A4, 收率为 95%, 其结晶过夜。¹H-NMR (C₆D₆, 300 MHz), 特征信号: 4.01 (s, 5H), 3.96-3.86 (m, 3H), 2.14 (s, 6H), 1.8-1.35 (m, 4H), 1.33 (d, 3H), 1.21-1.10 (m, 3H), 0.97-0.88 (m, 3H). ³¹P-NMR (121 MHz, C₆D₆, δ/ppm): -27.9 (s).

实施例 A5: 下式 1-(二甲氨基乙-1-基)-2,3-二溴二茂铁(化合物 A5)的制备

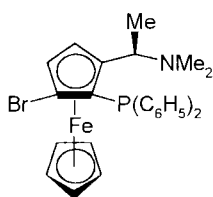


(A5)

将 Li-TMP 溶液[组分: TMP 0.37ml (2.2mmol) 和 n-BuLi (1.6M 在己烷中) 1.28ml (2.05mmol) 在 2.5ml THF 中]于 -78°C 在搅拌的同时逐滴加至化合物 V1 246 mg (0.733 mmol) 在 1ml THF 内的溶液中, 并将得到的反应混合物首先于 -78°C 搅拌 10 分钟, 随后于 -40°C 搅拌 3 小时。再冷却至 -78°C 后, 加入 1,2-二溴四氟乙烷 0.27ml (2.2mmol), 将混合物于 -78°C 再搅拌 1.5 小时。然后加入水 3ml, 反应混合物用 TBME 萃取。收

集有机相、经硫酸钠干燥，并在旋转蒸发仪中减压馏出溶剂。经柱色谱法(硅胶 60; 洗脱液=丙酮)纯化，得到化合物 A5，其为橙色-棕色油状物，收率 62%。¹H-NMR (C₆D₆, 300 MHz), 特征信号: 4.17 (m, 1H), 3.93 (s, 5H, 环戊二烯), 3.71 (q, 1H), 3.64 (m, 1H), 2.06 (s, 6H, N(CH₃)₂), 1.17 (d, 3H, C(NMe₂)CH₃).

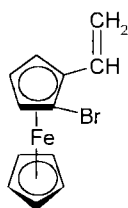
实施例 A6: 下式 1-(二甲氨基乙-1-基)-2-二苯基磷基-3-溴二茂铁(化合物 A6)的制备



(A6)

将 n-BuLi (1.6M 在己烷中) 0.27ml (0.432mmol) 于 -78°C 在搅拌的同时逐滴加至化合物 A5 171mg (0.411mmol) 在 2ml TBME 内的溶液中，并将反应混合物于 -78°C 搅拌 2 小时。然后，加入氯代二苯基磷 0.092ml (0.49mmol)，并将反应混合物于 -78°C 搅拌 0.5 小时。除去冷却浴，将反应混合物搅拌过夜。操作通过加入水和用二氯甲烷萃取进行。收集有机相，经硫酸钠干燥，并在旋转蒸发仪中减压馏出溶剂。柱色谱法(硅胶 60; 首先用 EA 洗脱，然后用丙酮)得到两份主要馏份：第二个馏份含有化合物 A6，其为橙色-黄色产物。¹H-NMR (C₆D₆, 300 MHz), 特征信号: 7.65-7.59 (m, 2 H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.11-7.0 (m, 6H), 4.02 (s, 5H, 环戊二烯), 2.18 (s, 6H, N(CH₃)₂), 1.32 (d, 3H, C(NMe₂)CH₃). ³¹P-NMR (C₆D₆, 121 MHz): -14.4.

实施例 A7: 下式 1-乙烯基-2-溴二茂铁(化合物 A7)的制备

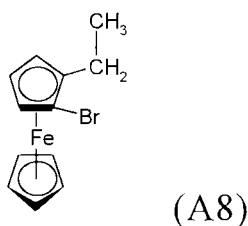


(A7)

将在 30ml 乙酸酐中的化合物 V1 5.21g (15.5mmol) 于 135°C 加热 4

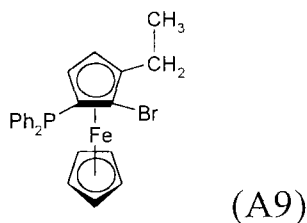
小时，同时搅拌。冷却后，混合物用水/甲苯萃取。收集有机相，经硫酸钠干燥，并在旋转蒸发仪中减压(20 torr)馏出溶剂。如果需要，粗品产物经色谱法(硅胶 60，洗脱液=庚烷)纯化。得到化合物 A7，其为赤褐色油状物，收率 80%。¹H-NMR (C₆D₆, 300 MHz) 特征信号: δ=6.89 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.94 (s, 5H), 3.80 (m, 1H).

实施例 A8: 下式 1-乙基-2-溴二茂铁(化合物 A8)的制备



氢气氛(通常大气压)中，在 0.7g 催化剂(5% Rh/C, Engelhard)存在下，将 7.1g (24.4mmol)化合物 A7 在 35ml THF 内的溶液剧烈搅拌直至不再消耗氢。然后，将反应混合物在氩气下放置，并滤掉催化剂。用少量 THF 洗涤后，滤液在旋转蒸发仪中将溶剂完全除去。得到产物 A8，其为橙色油状物，定量收率。¹H-NMR (C₆D₆, 300 MHz) 特征信号: δ=4.24 (m, 1H), 3.96 (s, 5H), 3.77 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 2.42–2.23 (m, 2H), 1.05 (t, 3H).

实施例 A9: 下式 1-乙基-2-溴-3-二苯基膦基二茂铁(化合物 A9)的制备

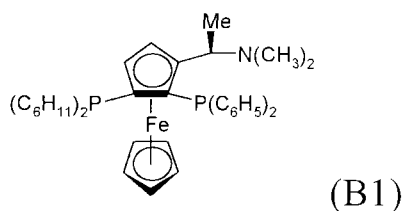


化合物 A9 通过与实施例 A2 相似的方法制备。通过 Li-TMP 将化合物 A8 锂化后，锂化后的中间体与二苯基氯化膦反应。经色谱法(硅胶 60; 洗脱液=庚烷/EA 20:1)纯化，得到为棕色固体的标题化合物(收率 59%)。¹H-NMR (C₆D₆, 300 MHz) 特征信号: δ=7.62 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.1–6.9 (m, 6H), 3.99 (s, 5H), 3.94 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 2.47–2.26 (m, 2H),

1.07 (t, 3H). ^{31}P -NMR (C_6D_6 , 121 MHz): δ -18.2 (s)

B) 二茂铁-1,2-二磷的制备

实施例 B1: 下式 1-(二甲氨基乙-1-基)-2-二苯基磷基-3-二环己基磷基二茂铁(化合物 B1)的制备[从 A1 开始(方法 a)]

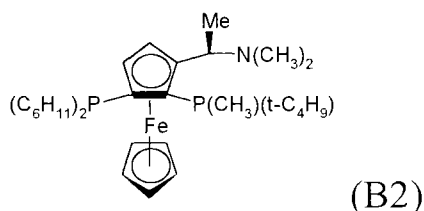


将化合物 A1 1.02g (1.92mmol, 1.0eq.)溶解于 20ml TBME 中, 然后冷却至 0°C 。然后, 逐滴加入正丁基锂溶液(1.6M 在己烷中) 1.41ml (2.30mmol, 1.2eq)。将混合物在此温度下再搅拌 2 小时, 然后冷却至 -78°C , 并用 15 分钟加入二苯基氯化磷 0.50ml (2.69mmol, 1.4eq)。将混合物搅拌过夜, 将反应混合物温热至室温。加入水 20ml, 分离有机相。向水相中加入饱和碳酸氢钠溶液后, 再用 TBME 萃取。将合并的有机相经硫酸钠干燥, 然后在旋转蒸发仪中减压蒸发至干燥。将得到的橙色-棕色泡沫经色谱法[硅胶, 丙酮:庚烷 (1:10)]纯化。得到为橙色固体泡沫形式的 531mg (39%)标题化合物。 ^1H -NMR (C_6D_6 , 300 MHz), 特征信号: 8.03 (m, 2H) 7.67 (m, 2H), 7.22-7.02 (m, 6H), 4.30-4.26 (m, 2H), (4.14 (s, 5H), 1.92 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 1.02 (d, 3H). ^{31}P -NMR (C_6D_6 , 121 MHz): -11.9 ~ -13.3 (两个重叠信号)。

实施例 B2: 化合物 B1 的制备[从化合物 A6 开始(方法 b)]

将在 4ml TBME 中的化合物 A6 102mg (0.196mmol)冷却至 -78°C 。缓慢逐滴加入正丁基-Li (在己烷中的 1.6M 溶液) 0.13ml (0.21mmol), 同时搅拌。搅拌 10 分钟后, 加入二环己基氯化磷 58mg (0.25mmol), 将混合物于 -78°C 再搅拌 1 小时。然后移开冷却浴, 并将混合物搅拌过夜。加入水 2ml, 分离出有机相。向水相中加入饱和碳酸氢钠溶液后, 再次用 TBME 萃取。合并的有机相经硫酸钠干燥, 并在旋转蒸发仪中减压除去溶剂。经色谱法[硅胶, 丙酮:庚烷 (1:10)]纯化, 得到化合物 B1, 其与实施例 B1 中得到的化合物相同。

实施例 B3: 下式 1-(二甲氨基乙-1-基)-2-(甲基-叔丁基膦基)-3-二环己基膦基二茂铁(化合物 B2)的制备 (方法 a)



将化合物 A1 1.04g (1.97mmol, 1.0eq.)溶解于 7ml TBME 中, 然后冷却至 0°C。逐滴加入正丁基锂溶液(1.6M 在己烷中) 1.36ml (2.17mmol, 1.1eq.), 并将混合物在此温度下搅拌 1 小时(溶液 A)。将外消旋叔丁基甲基氯化膦 416mg (3mmol, 1.1eq.)溶解于 3ml TBME 中, 并冷却至 0°C (溶液 B)。用 10 分钟将溶液 B 逐滴加至溶液 A 中。然后, 移开冷却浴, 并将反应混合物于室温再搅拌 2 小时。冷却的同时, 加入水 10ml, 将有机相分离, 经硫酸钠干燥, 并在旋转蒸发仪中除去溶剂。得到的棕色油状物经色谱法(硅胶 60; 洗脱液=TBME)纯化。这得到两个为橙色固体的非对映体。

非对映体 1:

¹H-NMR (C₆D₆, 300 MHz), 特征信号: 4.38 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.17 (m, 1H) 4.09 (s, 5H), 2.1 (s, 6H, N(CH₃)₂), 1.95 (m, 3H), 1.46 (d, 9H), 1.17 (d, 3H). ³¹P-NMR (C₆D₆, 121 MHz): -8.9 (s), -12.9 (s).

非对映体 2:

¹H-NMR (C₆D₆, 300 MHz), 特征信号: 4.25 (m, 2H), 4.13 (s, 5H, 环戊二烯), 3.90 (m, 1H), 2.03 (s, 6H, N(CH₃)₂), 1.58 (d, 3H), 1.44 (d, 9H), 1.09 (d, 3H). ³¹P-NMR (C₆D₆, 121 MHz): -8.8 (d), -14.2 (d).

实施例 B4: 化合物 B2 的制备(方法 b)

将 n-BuLi 在己烷中的 1.6M 溶液 1.36ml (2.17mmol)在 0°C 下逐滴加至化合物 A1 1.04g (1.97mmol)在 7ml TBME 内的溶液中, 并将混合物搅拌 1 小时。将该溶液在 0°C 下逐滴加至叔丁基 PCl₂ 345mg (2.17mmol)在 3ml TBME 内的溶液中。移开冰浴, 将混合物再搅拌 1 小时, 再冷却至 0°C, 并加入 MeMgCl 在 THF 内的 3M 溶液 0.92ml (2.76mmol)。移开

冰浴，并将混合物搅拌过夜。将反应混合物与水混合，经硅藻土过滤，并用 TBME 萃取水相。合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥，蒸发溶剂，粗品产物经色谱法(SiO_2 , 丙酮:庚烷 (1:10))纯化。得到为橙色固体的化合物 B2 (差向异构体 1: 350mg, 0.63mmol, 32%; 差向异构体 2: 59mg, 0.11mmol, 5%)。差向异构体的比例在经色谱法分离期间变化。

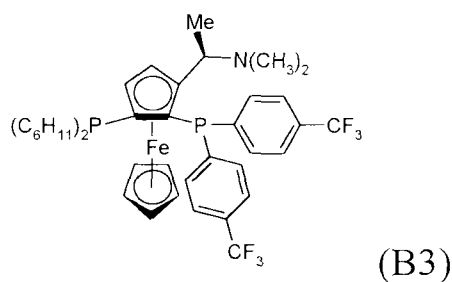
差向异构体 1:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, C_6D_6 , δ/ppm): 4.45-4.35 (m, 1H); 4.35-4.25 (m, 1H); 4.20-4.10 (m, 1H); 4.09 (s, 5H); 2.40-1.10 (m, 22H); 2.10 (s, 6H); 1.95 (d, 3H); 1.46 (d, 9H); 1.17 (d, 3H). $^{31}\text{P-NMR}$ (121 MHz, C_6D_6 , δ/ppm): -8.9 (s); -12.9 (s).

差向异构体 2:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, C_6D_6 , δ/ppm): 4.30-4.20 (m, 2H); 4.13 (s, 5H); 3.90 (q, 1H); 2.50-1.00 (m, 22H); 2.03 (s, 6H); 1.59 (d, 3H); 1.44 (d, 9H); 1.09 (d, 3H). $^{31}\text{P-NMR}$ (121 MHz, C_6D_6 , δ/ppm): -8.7 (d); -14.2 (d).

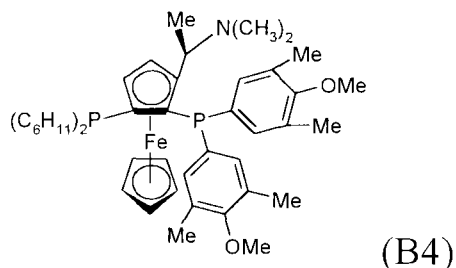
实施例 B5: 下式 1-(二甲氨基乙-1-基)-2-(双-4-三氟甲基苯基)膦基-3-二环己基膦基二茂铁(化合物 B3)的制备



将 n-BuLi (1.6M 在己烷中) 2.9ml (4.65mmol) 在 0°C 下逐滴加至化合物 A1 2g (3.87mmol) 在 40ml TBME 内的溶液中。在相同温度下搅拌 1.5 小时后， 0°C 下缓慢逐滴加入双(4-三氟甲基苯基)氯化磷 2.16ml (6.06mmol)。搅拌 1 小时后，移开冷却浴，将温度升至室温。搅拌 4.5 小时后，将反应混合物与水混合，并用 TBME 萃取。收集有机相，经硫酸钠干燥，并在旋转蒸发仪中减压馏出溶剂。柱色谱法(硅胶 60; 洗脱液=二氯甲烷/EA 10:1, 含有 1%三乙胺)得到化合物 B3, 其为橙色固体, 收率 64%。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, C_6D_6 , δ/ppm) 特征信号: 7.90-7.80 (m, 2H); 7.60-7.30 (m, 6H); 4.25-4.10 (br m, 1H); 4.23 (d, 1H); 4.12 (d, 1H); 4.06 (s,

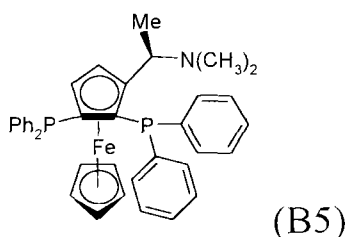
5H); 2.20-0.90 (m, 22H); 1.68 (s, 6H); 1.99 (d, 3H). ^{31}P -NMR (121 MHz, C_6D_6 , δ/ppm): -11.3 (br m); -16.7 (br m).

实施例 B6: 下式 1-(二甲氨基乙-1-基)-2-双(3,5-二甲基-4-甲氧基苯基)磷基二环己基磷基二茂铁(化合物 B4)的制备



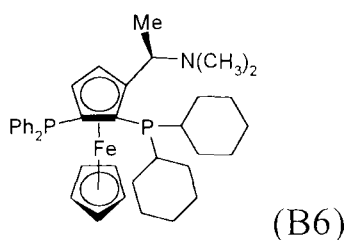
将 n-BuLi (1.6M 在己烷中) 3.37ml (5.39mmol) 在 0°C 下逐滴加至化合物 A1 2.39g (4.49mmol) 在 40ml TBME 内的溶液中。在相同温度下搅拌 1.5 小时后, 0°C 下缓慢逐滴加入双(3,5-二甲基-4-甲氧基苯基)氯化磷 2.29g (6.80mmol)。搅拌 1 小时后, 移开冷却浴, 并将温度升至室温。搅拌 4.5 小时后, 将反应混合物与水 and 少量碳酸氢钠混合, 并用二氯甲烷萃取。收集有机相, 经硫酸钠干燥, 并在旋转蒸发器中减压馏出溶剂。柱色谱法(硅胶 60; 洗脱液=二氯甲烷/EA 10:1, 含有 1% 三乙胺)得到标题化合物, 其为橙色固体, 收率 37%。 ^1H -NMR (300 MHz, C_6D_6 , δ/ppm) 特征信号: 7.80 (d, 2H); 7.47 (d, 2H); 4.35-4.25 (m, 2H); 4.21 (s, 5H); 4.10-4.50 (br m, 1H); 3.45 (s, 3H); 3.37 (s, 3H); 2.40-0.85 (m, 22H); 2.27 (2, 6H); 2.18 (s, 6H); 2.04 (s, 6H); 1.02 (d, 3H). ^{31}P -NMR (121 MHz, C_6D_6 , δ/ppm): -12.2 (br, m); -14.4 (br, m).

实施例 B7: 下式 1-(二甲氨基乙-1-基)-2-二苯基磷基-3-二苯基磷基二茂铁(化合物 B5)的制备



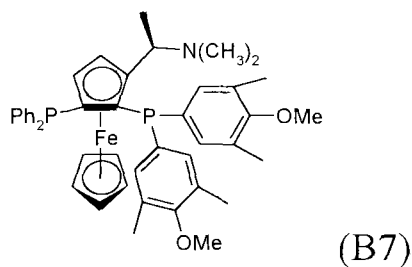
将 n-BuLi (1.6M 在己烷中) 0.73ml (1.2mmol) 在 0°C 下逐滴加至化合物 A2 0.52g (1.0mmol) 在 10ml TBME 内的溶液中。在相同温度下搅拌 1.5 小时后, 0°C 下缓慢逐滴加入二苯基氯化磷 0.26ml (1.4mmol)。搅拌 1 小时后, 移开冷却浴, 将温度升至室温。搅拌 2.5 小时后, 反应混合物用水和二氯甲烷萃取。收集有机相, 经硫酸钠干燥, 并在旋转蒸发器中减压馏出溶剂。柱色谱法(硅胶 60; 洗脱液=二氯甲烷/EA 4:1, 含有 1% 三乙胺)得到化合物 B5, 其为橙色固体, 收率 66%。¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆, δ/ppm) 特征信号: 7.90-7.75 (m, 2H); 7.60-7.40 (m, 4H); 7.30-6.80 (m, 12H); 4.33 (d, 1H); 4.13 (d, 1H); 4.01 (s, 5H); 4.00-4.15 (m, 1H); 1.89 (s, 6H); 1.03 (d, 3H)。³¹P-NMR (121 MHz, C₆D₆, δ/ppm): -13.3 (d); -23.2 (d)。

实施例 B8: 下式 1-(二甲氨基乙-1-基)-2-二环己基磷基-3-二苯基磷基二茂铁(化合物 B6)的制备



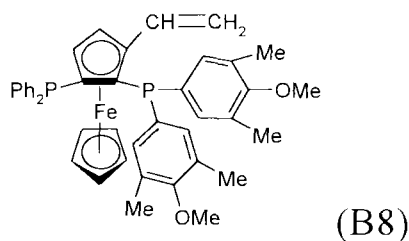
化合物 B6 通过与实施例 B7 相似的方法制备。加入二环己基氯化磷, 代替二苯基氯化磷。经柱色谱法(硅胶 60; 洗脱液=二氯甲烷/EA 4:1, 含有 1% 三乙胺)纯化得到标题化合物, 其为橙色固体, 收率 40%。¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆, δ/ppm) 特征信号: 7.75-7.65 (m, 2H); 7.45-7.35 (m, 2H); 7.15-6.95 (m, 6H); 4.35 (d, 1H); 4.35-4.20 (br m, 1H); 4.17 (d, 1H); 3.91 (s, 5H); 3.30-0.60 (m, 22H); 2.18 (s, 6H); 1.15 (d, 3H)。³¹P-NMR (121 MHz, C₆D₆, δ/ppm): -4.1 (s); -19.9 (br, s)。

实施例 B9: 下式 1-(二甲氨基乙-1-基)-2-双(3,5-二甲基-4-甲氧基苯基)磷基-3-二苯基磷基二茂铁(化合物 B7)的制备



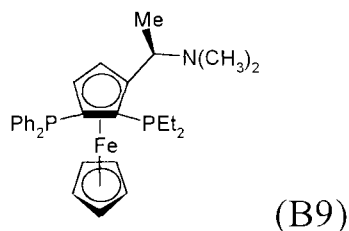
化合物 B7 通过与实施例 B7 相似的方法制备。加入双(3,5-二甲基-4-甲氧基苯基)氯化磷, 代替二苯基氯化磷。经柱色谱法(硅胶 60; 洗脱液=二氯甲烷/EA 4:1, 含有 1%三乙胺)纯化, 得到标题化合物, 其为橙色固体, 收率 74%。¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆, δ/ppm) 特征信号: 7.70-7.55 (m, 4H); 7.42 (d, 2H); 7.15-7.05 (m, 4H); 6.95-6.80 (m, 4H); 4.31 (d, 1H); 4.13 (d, 1H); 4.09 (s, 5H); 3.80-3.65 (m, 1H); 3.41 (s, 3H); 3.31 (s, 3H); 2.18 (s, 6H); 2.12 (s, 6H); 2.03 (s, 6H); 1.03 (d, 3H). ³¹P-NMR (121 MHz, C₆D₆, δ/ppm): -15.9 (d); -22.4 (d).

实施例 B10: 下式 1-乙烯基-2-双(3,5-二甲基-4-甲氧基苯基)膦基-3-二苯基膦基二茂铁(化合物 B8)的制备



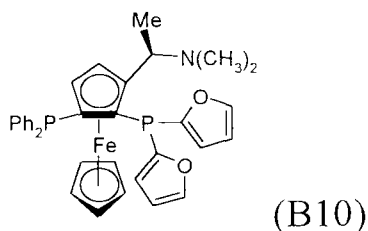
化合物 B7 250mg (0.34 mmol)于 140°C 在 1ml 乙酸酐中搅拌 2 小时。冷却后, 减压下馏出乙酸酐。将残余物置于乙酸乙酯中。用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 随后用水洗涤后, 将有机相经硫酸钠干燥, 并在旋转蒸发仪中蒸发。经色谱法(硅胶 60; 洗脱液=EA/庚烷 1:10, 含有 2%三乙胺)纯化得到化合物 B8, 其为橙色泡沫, 收率 72%。¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆, δ/ppm) 特征信号: 7.65-6.85 (div. m, 14 个 芳香 H), 6.71 (m, 1H), 5.36 (m, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 4.06 (s, 5H), 3.37 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.11 (s, 6H), 2.08 (s, 6H). ³¹P-NMR (121 MHz, C₆D₆, δ/ppm): -18.8 (d); -21.4 (d).

实施例 B11: 下式 1-(二甲氨基乙-1-基)-2-二乙基膦基-3-二苯基膦基二茂铁(化合物 B9)的制备



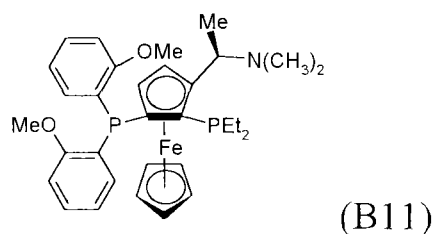
化合物 B9 通过与实施例 B7 相似的方法制备。加入二乙基氯化膦，代替二苯基氯化膦。经色谱法(硅胶 60; 洗脱液=二氯甲烷/EA 2:1, 含有 1%三乙胺)纯化, 得到标题化合物, 其为黄色固体, 收率 55%。¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆, δ/ppm) 特征信号: 7.65-7.55 (m, 2H); 7.40-7.30 (m, 2H); 7.15-6.95 (m, 6H); 4.30-4.20 (m, 2H); 3.96 (s, 5H); 3.86 (d, 1H); 2.85-2.65 (m, 1H); 2.50-2.30 (m, 1H); 2.15 (s, 6H); 1.80-1.60 (m, 1H); 1.60-1.45 (m, 1H); 1.40-1.20 (m, 3H); 1.10 (d, 3H); 1.10-0.95 (m, 3H). ³¹P-NMR (121 MHz, CD₃OD, δ/ppm): -20.1 (d); -20.9 (d).

实施例 B12: 下式 1-(二甲氨基乙-1-基)-2-二呋喃基膦基-3-二苯基膦基二茂铁(化合物 B10)的制备



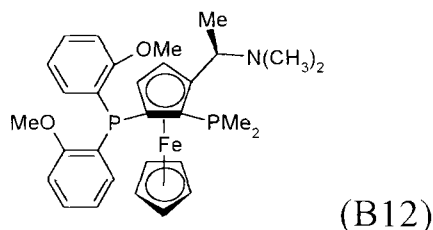
化合物 B10 通过与实施例 B7 相似的方法制备。加入二-邻-呋喃基氯化膦, 代替二苯基氯化膦. 经色谱法(硅胶 60; 洗脱液=二氯甲烷/EA 3:1, 含有 1%三乙胺)纯化得到标题化合物, 其为黄色固体, 收率 68%。¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆, δ/ppm): 7.65-7.50 (m, 2H); 7.48 (s, 1H); 7.35-7.25 (m, 2H); 7.15-7.00 (m, 6H); 6.98 (s, 1H); 6.40-6.35 (m, 2H); 6.20-6.15 (m, 1H); 6.00-5.95 (m, 1H); 4.35-4.25 (m, 1H); 4.15 (s, 5H); 4.15-4.05 (m, 1H); 3.97 (d, 1H); 1.93 (s, 6H); 1.08 (d, 3H). ³¹P-NMR (121 MHz, C₆D₆, δ/ppm): -19.8 (d); -58.4 (d).

实施例 B13: 下式 1-(二甲氨基乙-1-基)-2-二乙基磷基-3-二-邻-甲氧苯基磷基二茂铁(化合物 B11)的制备



将 n-BuLi (1.6M 在己烷中) 2.6ml (4.14mmol) 在 0°C 下逐滴加至化合物 A3 2g (3.45mmol) 在 60ml TBME 内的溶液中。在相同温度下搅拌 3 小时后, 0°C 下缓慢逐滴加入二乙基氯化磷 0.645g (5.18mmol)。搅拌 1 小时后, 移开冷却浴, 将温度升至室温。搅拌 2.5 小时后, 用水和二氯甲烷萃取反应混合物。收集有机相, 经硫酸钠干燥, 并在旋转蒸发器中减压馏出溶剂。柱色谱法(硅胶 60; 洗脱液=庚烷/EA 2:1, 含有 1%三乙胺)得到化合物 B11, 其为 橙色固体, 收率 72%。¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆, δ/ppm) 特征信号: 7.35-7.25 (m, 1H); 7.15-7.00 (m, 3H); 6.89 (t, 1H); 6.70 (t, 1H); 6.65-6.55 (m, 1H); 6.45-6.35 (m, 1H); 4.40-4.25 (m, 2H); 4.10-4.00 (m, 1H); 4.07 (s, 5H); 3.51 (s, 3H); 3.10 (s, 3H); 3.05-2.90 (m, 1H); 2.65-2.45 (m, 1H); 2.22 (s, 6H); 1.85-1.70 (m, 1H); 1.70-1.45 (m, 1H); 1.45-1.15 (m, 3H); 1.17 (d, 3H); 1.15-0.95 (m, 3H)。³¹P-NMR (121 MHz, C₆D₆, δ/ppm): -19.6 (s); -46.7 (s)。

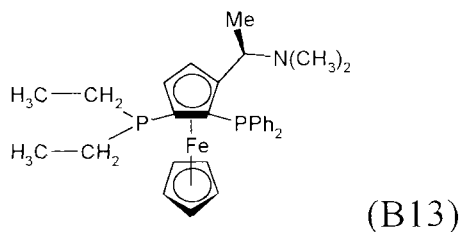
实施例 B14: 下式 1-(二甲氨基乙-1-基)-2-二甲基磷基-3-二-邻-甲氧苯基磷基二茂铁(化合物 12)的制备



将 n-BuLi (1.6M 在己烷中) 2.6ml (4.14mmol) 在 0°C 下逐滴加至化合物 A3 2g (3.45mmol) 在 40ml THF 内的溶液中。在相同温度下搅拌 2 小时

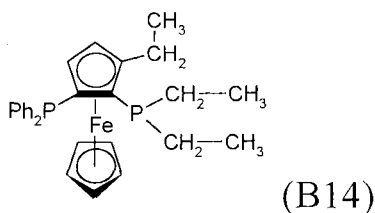
后, 通过加压将该反应混合物转移至烧瓶中, 该烧瓶中含有在 -70°C 下搅拌的在 80ml THF 中的 PCl_3 0.36ml (4.14mmol)。然后移开冷却浴, 将温度升至室温, 逐滴加入甲基氯化镁(3M 在 THF 中) 1.5ml (34.5mmol) 之前, 将混合物再冷却至 -70°C 。移开冷却浴, 将反应混合物于室温搅拌过夜。冷却至 0°C 后, 将反应混合物与水混合。随后, 于室温加入氯化铵的饱和水溶液, 并将混合物用 EA 萃取。收集有机相, 经硫酸钠干燥, 并在旋转蒸发仪中减压馏出溶剂。柱色谱法(硅胶 60; 洗脱液=EA/庚烷 2:1, 含有 1%三乙胺)得到化合物 B12, 其为橙色泡沫, 收率 50%。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, C_6D_6 , δ/ppm) 特征信号: 7.29-6.38 (不同的 m, 8 个芳香 H); 4.33 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.10 (s, 5H), 3.48 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.20 (s, 6H), 1.98 (d, 3H), 1.26 (d, 3H), 1.15 (d, 3H). $^{31}\text{P-NMR}$ (121 MHz, C_6D_6 , δ/ppm): -47.3 (d); -49.7 (d).

实施例 B15: 下式 1-(二甲氨基乙-1-基)-2-二苯基膦基-3-二乙基膦基二茂铁(化合物 13)的制备



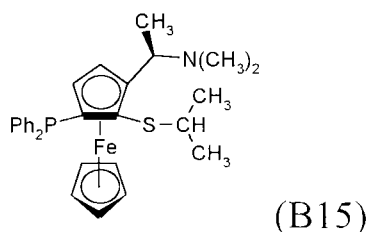
使用与实施例 B7 相似的方法, 从化合物 A4 制备化合物 B13。经色谱法(硅胶 60; 洗脱液=庚烷/EA 10:1, 含有 1% of NEt_3)纯化得到化合物 B13, 其为橙色粉末, 收率 54%。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, C_6D_6 , δ/ppm) 特征信号: 7.86-7.02 (不同的 m, 10 个芳香 H); 4.24 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.13 (s, 5H), 3.45 (q, 1H), 1.89 (s, 6H), 0.94 (d, 3H). $^{31}\text{P-NMR}$ (121 MHz, C_6D_6 , δ/ppm): -12.6 (d); -28.8 (d).

实施例 B16: 下式 1-乙基-2-二乙基膦基-3-二苯基膦基二茂铁(化合物 B14)的制备



使用与实施例 B7 相似的方法，从化合物 A 制备化合物 B14。经色谱法(硅胶 60; 洗脱液=庚烷/EA 30:1)纯化得到化合物 B14，其为橙色固体，收率 50%。 $^{31}\text{P-NMR}$ (C_6D_6 , 121 MHz): δ -20.4 (d), -23.5 (d).

实施例 B17: 下式 1-(二甲氨基乙-1-基)-2-异丙基硫代-3-二苯基膦基二茂铁(化合物 B15)的制备



将 n-BuLi 在己烷中的溶液 0.72ml (1.15mmol) 在 0°C 下逐滴加至化合物 A2 500mg (0.96mmol) 在 10ml TBME 内的溶液中，并将混合物搅拌 1 小时。加入 (i-Pr)SS(i-Pr) 0.21ml (1.34mmol)，并将混合物再搅拌 2.5 小时。将反应混合物与水和 Na_2CO_3 水溶液(10%)混合，有机相经 Na_2SO_4 干燥，蒸发溶剂，粗品产物经色谱法 [SiO_2 , TBME:庚烷: NEt_3 (150:100:1.5)] 纯化。得到为黄色固体的化合物 B15 (368mg, 715mmol, 74%)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, C_6D_6 , δ /ppm): 7.75-7.65 (m, 2H); 7.50-7.35 (m, 2H); 7.15-6.95 (m, 6H); 4.23 (d, 1H); 4.21 (q, 1H); 4.01 (d, 1H); 3.97 (s, 5H); 3.17 (sept, 1H); 2.16 (s, 6H); 1.23 (d, 3H); 1.17 (d, 3H); 0.97 (d, 3H). $^{31}\text{P-NMR}$ (121 MHz, C_6D_6 , δ /ppm): -22.8 (s).

C) 金属络合物的制备

实施例 C1:

将 $[\text{Rh}(\text{nbd})_2]\text{BF}_4$ 5.1mg (0.0136mmol) 和来自实施例 B1 的化合物 B1 10.4mg (0.0163mmol) 称重置于配有磁力搅拌器的 Schlenk 容器中，通过真空方式和氩气将空气置换。搅拌的同时加入已除气的甲醇 0.8ml，得到金属络合物的橙色溶液(催化剂溶液)。 $^{31}\text{P-NMR}$: (121 MHz, CD_3OD ,

δ /ppm): 45.8 (d), 44.5 (d), 42.4 (宽信号), 41.2 (宽信号).

D) 应用实施例

实施例 D1-D20: 亚甲基丁二酸二甲酯的氢化(DMI)

在配有磁力搅拌器的容器中, 将亚甲基丁二酸二甲酯 95mg (0.6mmol)溶解于 2ml 甲醇中, 通过真空方式和氩气将空气置换。将来自实施例 B1 的溶液 0.2ml 逐滴加至该溶液中(Rh/底物的比率=1:175)。通过真空除去氩气, 并将容器与氢补给相连(1bar)。打开搅拌器开始氢化。不到 10 分钟后, 结束通氢。转化和对映体过量(ee)使用手性柱(Lipodex E)通过气相色谱法测定: 转化是定量的, 并且 ee 是 95.5%。

在下表中所示的另外的物质的氢化以相似的方式进行。在所有氢化中氢的压力为 1bar, 除 MEA 外, 其在钢加压釜中于 80bar 氢化。所有氢化均在 25°C 进行。

表: 底物

底物	结构	转化和 ee 的测定:
DMI		GC, 使用手性柱: Lipodex-E
MAC		GC, 使用手性柱: Chirasil-L-val
MAA		GC, 使用手性柱: Chirasil-L-val
MCA		首先用 TMS-重氮甲烷衍生化, 然后 HPLC, 使用后手性柱: Chiracel-OB
顺式 - EAC		GC, 使用手性柱: Betadex-110
反式 - EAC		GC, 使用手性柱: Betadex-110
MEA		HPLC, 使用手性柱: Chiracel-OD-H

缩写: ee=对映体过量, GC=气相色谱法, TMS=三甲基硅烷基, HPLC=高效液相色谱法

结果显示在下表 1 中。在该表中:

[S]是摩尔底物浓度; S/C 是底物/催化剂比率; t 是氢化时间; Solv.=溶剂 (MeOH=甲醇; EtOH=乙醇; Tol=甲苯; THF=四氢呋喃; DCE=1,2-二氯乙烷); 金属: 氢化中使用的金属前体; Rh^a)=[Rh(降冰片二烯)]₂BF₄; Rh^b)=[Rh(环辛二烯)Cl]₂; Ir^c)=[Ir(环辛二烯)Cl]₂; Conv.=转化; Conf.=构型。

添加: ¹⁾每 5ml 溶剂加入 250mg 三氟乙醇; ²⁾每 5ml 溶剂加入 2.4mg 碘化四丁基铵和 15mg 乙酸。

表 1: 氢化作用的结果

No.	配位体	金属	底物	[S]	S/C	Solv.	t [h]	Conv. (%)	ee (%)	构型
D1	B1	Rh ^{a)}	DMI	0.25	175	MeOH	1	100	95	R
D2 ¹⁾	B2	Rh ^{a)}	顺式-EAC	0.27	200	EtOH	16	85	73	R
D3 ²⁾	B3	Ir ^{c)}	MEA	0.25	100	Tol	18	96	81	R
D4	B3	Rh ^{a)}	MAC	0.25	200	MeOH	1	31	78	S
D5 ²⁾	B4	Ir ^{c)}	MEA	0.25	100	Tol	18	92	54	R
D6	B4	Rh ^{a)}	DMI	0.25	200	MeOH	1	80	83	R
D7	B5	Rh ^{a)}	MAC	0.25	200	MeOH	1	9	65	S
D8	B5	Rh ^{a)}	DMI	0.25	200	MeOH	1	41	60	R
D9	B6	Rh ^{a)}	MAC	0.25	200	MeOH	1	5	57	S
D10	B7	Rh ^{a)}	MAC	0.25	200	MeOH	1	5	42	S
D11	B8	Rh ^{a)}	MAC	0.25	200	MeOH	1	12	52	S
D12	B9	Rh ^{a)}	DMI	0.25	200	MeOH	1	98	95	S
D13 ¹⁾	B10	Rh ^{a)}	顺式-EAC	0.25	200	EtOH	17	5	73	R
D14	B11	Rh ^{a)}	DMI	0.25	200	MeOH	1	100	99.4	S
D15 ¹⁾	B11	Rh ^{a)}	顺式-EAC	0.25	200	EtOH	17	26	87	S
D16	B11	Rh ^{a)}	反式-EAC	0.34	100	THF	14	100	94.5	R
D17	B11	Rh ^{b)}	MAA	0.34	100	DCE	2	100	95	R
D18	B12	Rh ^{a)}	DMI	0.34	100	EtOH	2	100	99	S
D19	B14	Rh ^{a)}	MAC	0.4	200	MeOH	1	25	77	S
D20	B15	Rh ^{a)}	MCA	0.25	200	MeOH	21	41	78	R