



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101448845 B

(45) 授权公告日 2012. 12. 12

(21) 申请号 200780018505. 9  
 (22) 申请日 2007. 05. 23  
 (30) 优先权数据  
 00831/806 2006. 05. 23 CH  
 (85) PCT申请进入国家阶段日  
 2008. 11. 20  
 (86) PCT申请的申请数据  
 PCT/EP2007/055026 2007. 05. 23  
 (87) PCT申请的公布数据  
 W02007/135179 EN 2007. 11. 29  
 (73) 专利权人 索尔维亚斯股份公司  
 地址 瑞士巴塞尔  
 (72) 发明人 A·普法尔茨 Y·里博道伊尔  
 冯向东 B·拉马林加姆 B·普金  
 F·斯平德勒  
 (74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司  
 72001  
 代理人 刘维升 黄可骏

(51) Int. Cl.  
*C07F 9/46* (2006. 01)  
*C07F 15/00* (2006. 01)  
*C07F 17/02* (2006. 01)  
*C07C 51/36* (2006. 01)  
*C07C 67/28* (2006. 01)  
*C07C 67/283* (2006. 01)  
*C07C 213/02* (2006. 01)  
*C07C 221/00* (2006. 01)  
 (56) 对比文件  
 WO 2004099226 A1, 2004. 11. 18, 说明书全文.  
 WO 2005056568 A1, 2005. 06. 23, 说明书全文.  
 WO 2005068477 A1, 2005. 07. 28, 说明书全文.  
 WO 2006003195 A1, 2006. 01. 12, 说明书全文.  
 审查员 施捷

权利要求书 2 页 说明书 25 页

(54) 发明名称  
 用于不对称加成反应尤其加氢的过渡金属催化  
 剂中的手性配体

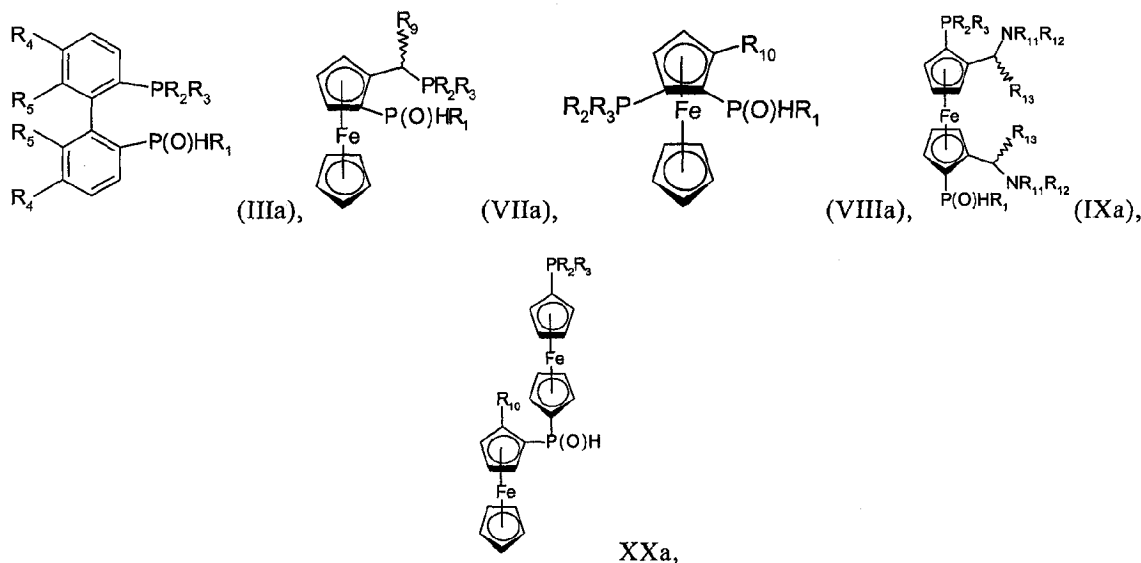
反应特别是氢化的均相催化剂。

(57) 摘要

以非对映异构体混合物或者纯的非对映异构体形式具有式 I 仲膦-Q-P(=O)HR<sub>1</sub>(I) 的配体, 其中仲膦是具有作为取代基的烃基或者杂烃基的仲膦基团; Q 是具有轴手性中心的二价的双芳基或者双杂芳基基团, 两个磷原子在双芳基或者双杂芳基桥键的邻位与其连接, 或者 Q 是具有平面手性中心或者不具有平面的手性中心的二价的二茂铁基基团, 仲膦的磷原子直接与其连接或者通过 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- 碳链连接到环戊二烯基环上, P\*(=O)HR<sub>1</sub>基团或者在相同的环戊二烯基环上在连接的仲膦的邻位或者在另一个环戊二烯基环上连接; P\*是手性的磷原子, 和 R<sub>1</sub>是烃基, 杂烃基或者二茂铁基基团, 其中当 Q 是不具有平面手性中心的二茂铁基基团时 R<sub>1</sub>是具有平面手性中心的二茂铁基基团。这些配体的金属配合物是用于不对称加成

CN 101448845 B

1. 以非对映异构体混合物或者纯的非对映异构体形式的具有下式相当于下式 IIIa, VIIa, VIIIa, IXa 和 XXa 的化合物 :



其中

在式 IIIa 中 3,3' 和 / 或 4,4' 位置可以被  $C_1-C_4$ -烷基,  $C_1-C_4$ -烷氧基, 三氟甲基或者三甲基甲硅烷基取代 ;

$R_1$  是  $C_1-C_8$ -烷基, 未取代的环戊基或者环己基或者被 1-3 个  $C_1-C_4$ -烷基或者  $C_1-C_4$ -烷氧基取代的环戊基或者环己基, 或者未取代的或者被 1-3 个  $C_1-C_4$ -烷基,  $C_1-C_4$ -烷氧基,  $C_1-C_4$ -氟烷基或者  $C_1-C_4$ -氟烷氧基, F 和 Cl 取代的苄基和苯基 ;

$R_2$  和  $R_3$  每一个独立地选自  $C_1-C_6$ -烷基、环戊基、环己基、呋喃基和未取代苯基, 和被 1-3 个 F、Cl、 $C_1-C_4$ -烷基,  $C_1-C_4$ -烷氧基和 / 或  $C_1-C_4$ -氟烷基取代的苯基 ;

$R_4$  是氢或者独立地如  $R_5$  所定义 ;

$R_5$  是  $C_1-C_4$ -烷基,  $C_1-C_4$ -烷氧基,  $C_1-C_4$ -羟基烷基,  $C_2-C_4$ -羟基烷氧基,  $C_1-C_4$ -烷氧基- $C_1-C_2$ -烷基,  $C_1-C_4$ -烷氧基- $C_1-C_2$ -烷氧基, 三氟甲基或者三甲基甲硅烷基, 或者  $R_4$  和  $R_5$  一起是  $-CH=CH-CH=CH-$ , 1,3-亚丙基, 1,4-亚丁基,  $-O-CH_2-O-$ ,  $-O-CF_2-O-$ ,  $-O-CH_2-CH_2-O-$ ,  $-N(甲基)-CH_2-CH_2-O-$

$R_5$  基团一起是  $C_2-C_6$ -亚烷基,  $-O-(C_1-C_4$ -亚烷基)- $O-$  或者  $-O-CF_2-O-$  ;

$R_9$  是  $C_1-C_4$ -烷基, 环戊基, 环己基, 苯基, 甲基苯基, 甲基苄基或者苄基 ;

$R_{10}$  是  $-CH_2-NR_{11}R_{12}$ ,  $-CHR_9-NR_{11}R_{12}$ , 乙烯基, 甲基或者乙基 ; 和

$R_{11}$  和  $R_{12}$  是相同的基团, 并且  $R_{11}$  和  $R_{12}$  每一个是  $C_1-C_4$ -烷基, 环戊基, 环己基, 苯基, 甲基苯基, 甲基苄基或者苄基, 或者  $R_{11}$  和  $R_{12}$  一起是 1,4-亚丁基或者 3-氧杂戊烷-1,5-二基 ; 和

$R_{13}$  每一个是  $C_1-C_4$ -烷基, 环戊基, 环己基, 苯基, 甲基苯基, 甲基苄基或者苄基。

2. 元素周期表过渡族的过渡金属与作为配体的具有如权利要求 1 所定义的式 IIIa, VIIa, VIIIa, IXa 和 XXa 的化合物的金属配合物, 其中过渡金属选自 :Fe、Co、Ni、Cu、Ag、Au、Ru、Rh、Pd、Os、Ir。

3. 制备手性有机化合物的方法, 该方法通过在催化剂存在的条件下, 不对称加成氢至

在前手性有机化合物中的碳或者碳-杂原子双键,其特征在于,所述加成是在催化量的至少一种根据权利要求 2 的金属配合物存在下进行。

4. 根据权利要求 2 的金属配合物作为均相催化剂用于通过加氢至前手性的有机化合物中的碳或者碳-杂原子双键的不对称加成制备手性有机化合物的应用。

## 用于不对称加成反应尤其加氢的过渡金属催化剂中的手性配体

[0001] 本发明涉及具有至少两个手性中心和具有是 (a) 手性芳族的或者杂芳族的阻转异构体或者 (b) 非手性或者手性二维 - 异构茂金属的主链的配体, 在每一种情况下一个  $-PR_2$  基团和一个 P- 手性  $-P(O)HR$  基团与其连接, 其中, 在作为主链的非手性茂金属的情况下, 在  $-P(O)HR$  基团中的 R 基团包含至少一个手性中心; 涉及它们的制备方法; 涉及这些二齿配体与过渡金属的金属配合物; 和涉及在不对称合成中金属配合物的应用, 特别是在包含至少一个碳 / 碳或者碳 / 杂原子双键的前手性有机化合物与氢的氢化中。

[0002] 与手性配体的金属配合物已经被认为是在不对称合成中重要的催化剂。那些金属配合物, 用其不仅获得充分的催化活性而且高的立体选择性, 具有实用价值。没有这两个性质, 没有扩大生产过程经济上的理由。

[0003] 迄今为止, 关于催化活性和立体选择性, 仍然不可能预测哪种金属配合物与哪种配体在哪种反应条件下对于哪种不饱和的底物产生实际上可用的氢化结果。因此已经提供了众多不同的二齿配体, 其可能包含与氧, 硫, 氮和 / 或磷原子的螯合基团 (参见, 例如, W. Teng, X. Zhang, Chem. Rev. 2003, 103, 3029-3069)。其这些二齿配体中,  $P^N$  和  $P^P$  配体已经经常被发现有用的, 特别是当螯合基团连接到具有旋转对映异构 (双芳香族配位基 (bisarene) 和双杂芳香族配位基 (bisheteroarene)) 或者二维异构 (茂金属) 的芳族化合物上时。

[0004] 在近代, 具有式 A 的单齿氧化膦苯和具有式 B 的二齿配体也已经被描述 [参见 Xiaobin Jiang 与教授 J.G. de Vries 和教授 B.L. Feringa 的论文, University of Groningen 29 Nov. 2004 (ISBN: 90-367-2144X); Xiaobin Jiang 等, Org. Lett., 5(2003) 1503-6; 和 Xiaobin Jiang 等, Tetrahedron: Asymmetry, 15(2004) 2223-9] :

[0005]



[0006] 这些配体的制备是复杂的。合成通常提供随后分离成它们的对映异构体的外消旋物, 通常在手性柱上在制备的高压色谱的帮助下。该方法非常昂贵并且不适合大规模产生。或者, 在一些案例中, 对映异构体已经作为与手性助剂的加合物通过选择结晶分离。然而, 该途径也是经常不成功的。因为对于实际应用通常需要仅仅两个对映异构体中的一个, 至少所需的配体的一半也总是在这些方法中丢失。

[0007] 具有式 A 的配体已经在对于前手性的亚胺和烯烃的不对称氢化的 Ir 和 Rh 配合物中使用, 并且观察到优良的位置选择性但是低的催化剂活性 [交界频率 (TOF)  $< 3h^{-1}$ ]。具有式 B 的配体同样已经在对于前手性的亚胺和烯烃的不对称氢化的 Ir 和 Rh 配合物中使用, 但是已经观察到仅仅低的位置选择性和非常低的催化剂活性 (TOF  $< 1h^{-1}$ )。

[0008] 存在更进一步的配体的巨大需要, 其具有连接在主链上的仲膦和氧化膦基团, 其

可以简单的方式制备并且其在不对称的催化剂中也适合作为金属配合物的配体。

[0009] 现在已经发现,令人惊讶地,当主链是具有轴向手性的芳族化合物,或者配体包含至少一个手性茂金属时,具有任选地通过碳原子连接到主链上的仲 P(O)HR 基团和连接到主链上的 PR<sub>2</sub> 基团的旋光纯异构体的制备以特别特别简单的方式获得了成功。在二齿配体的合成中,进一步的光心以及手性仲膦氧化物基团的存在经常导致极好的非对映异构体选择性,并且另外地使得通过结晶或者通过在非手性柱上的制备色谱法提纯或者分离立体异构体成为可能。

[0010] 还有已经发现,令人惊讶地,这些配体对于催化性质具有出人意料地巨大影响并且,与已知的在金属配合物中的配体 B 相比,作为催化剂经常带有令人惊讶地高的催化活性,并且,取决于前手性的底物,还可以获得很好到很高的立体选择性。

[0011] 本发明首先提供了具有式 I 的化合物,该化合物以非对应异构体的混合物或者纯的非对应异构体形式的具有至少两个手性中心

[0012] 仲膦 -Q-P\*(=O)HR<sub>1</sub> (I),

[0013] 其中

[0014] 仲膦是具有作为取代基的烃基或者杂烃基的仲膦基团;

[0015] Q 是具有轴向手性中心的二价双芳基或者双杂芳基基团,在双芳基或者双杂芳基桥键邻位上两个磷原子连接到该芳基基团,或者 Q 是具有二维手性中心或者不具有二维手性中心的二价二茂铁基基团,仲膦的磷原子直接或者通过 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- 碳链与连接到环戊二烯基环上, -P\*(=O)HR<sub>1</sub> 基团在相同的环戊二烯基环上在邻位连接到连接的仲膦上或者在另一个环戊二烯基环上;

[0016] P\* 是手性磷原子,并且

[0017] R<sub>1</sub> 是烃基,杂烃基或者二茂铁基基团,其中当作为二茂铁基基团的 Q 不具有二维手性中心时, R<sub>1</sub> 是具有二维手性中心的二茂铁基基团。

[0018] 在本发明的上下文中,“手性中心”可以是二维手性中心,轴向手性中心或者以原子 - 为中心的手性中心,无论在何种情况下原子优选是 C 或者 P。

[0019] 具有式 I 的化合物通常具有 2-5, 优选 2-4 和更优选 2 或者 3 个手性中心。

[0020] 具有式 I 的化合物可以例如在芳基基团的取代基中,在二茂铁中的环戊二烯基上的取代基中,或者在 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- 碳链中,包含至少一个作为进一步的手性中心的不对称碳原子。

[0021] 为了解释,注意到具有式 I 的化合物还包括互变异构形式,其中 -P\*(=O)HR<sub>1</sub> 基团表示为羟基形式 -P\*(OH)R<sub>1</sub>。在两个互变异构形式中,磷原子是不对称的并且手性的。

[0022] 桥联基团 Q 可以是未被取代的或者被取代基 R<sub>x</sub>, 例如卤素或者通过碳原子,氧原子,硫原子或者硅原子连接的烃基取代,例如一至六次,优选一至四次和更优选一次至两次,其中在取代基 R<sub>x</sub> 中的烃基可以又被取代。当桥联基团 Q 是双芳基或者双杂芳基基团时,还可以具有环 - 连接的取代基,例如亚烷基,亚烯基 (alkenylene), 亚二烯基 (alkdienylene), 亚烷基二氨基或者亚烷基二氧基 (alkylenedioxy)。当在 Q 基团中连接至少两个取代基时,它们可以是相同的或者不同的。

[0023] 任选取代的取代基 R<sub>x</sub> 可以是,例如, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>- 烷基,优选 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>- 烷基,和更优选 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- 烷基。例子是甲基,乙基,正或异丙基,正、异或叔丁基,戊基,己基,辛基,癸基,十一烷基和十二烷基。

[0024] 任选取代的取代基  $R_x$  可以是, 例如,  $C_5-C_8$ -环烷基, 优选  $C_5-C_6$ -环烷基。例子是环戊基, 环己基和环辛基。

[0025] 任选取代的取代基  $R_x$  可以是, 例如,  $C_5-C_8$ -环烷基烷基, 优选  $C_5-C_6$ -环烷基烷基。例子是环戊基甲基, 环己基甲基或者 -乙基和环辛基甲基。

[0026] 任选取代的取代基  $R_x$  可以是, 例如,  $C_6-C_{18}$ -芳基并优选  $C_6-C_{10}$ -芳基。例子是苯基或者萘基。

[0027] 任选取代的取代基  $R_x$  可以是, 例如,  $C_7-C_{12}$ -芳烷基 (例如苄基或者 1-苯基乙-2-基)。

[0028] 任选取代的取代基  $R_x$  可以是, 例如, 三 ( $C_1-C_4$ -烷基)Si 或者三苯基甲硅烷基。三烷基甲硅烷基的例子是三甲基-, 三乙基-, 三正丙基-, 三正丁基-和二甲基-叔-丁基甲硅烷基。

[0029] 取代基  $R_x$  可以是例如卤素。例子是 F, Cl 和 Br。

[0030] 任选取代的取代基  $R_x$  可以是例如烷氧基基团, 硫代基团, 具有式  $-OR_{05}$ ,  $-SR_{05}$ ,  $-S(O)R_{05}$  和  $-S(O)_2R_{05}$  的亚砷或者砷基团, 其中  $R_{05}$  是  $C_1-C_{12}$ -烷基, 优选  $C_1-C_8$ -烷基和更优选  $C_1-C_4$ -烷基;  $C_5-C_8$ -环烷基, 优选  $C_5-C_6$ -环烷基;  $C_6-C_{18}$ -芳基和优选  $C_6-C_{10}$ -芳基; 或者  $C_7-C_{12}$ -芳烷基。对于该取代基这些烃基的例子已经在上面提及。

[0031] 取代基  $R_x$  可以是, 例如  $-CH(O)$ ,  $-C(O)-C_1-C_4$ -烷基或者  $C(O)-C_6-C_{10}$ -芳基。

[0032] 任选取代的取代基  $R_x$  可以是, 例如,  $-CO_2R_{03}$  或者  $-C(O)NR_{01}R_{02}$  基团, 其中  $R_{01}$ ,  $R_{02}$  和  $R_{03}$  各自独立地是  $C_1-C_{12}$ -烷基,  $C_5-C_6$ -环烷基,  $C_5-C_6$ -环烷基甲基或者 -乙基, 未被取代的或者  $C_1-C_4$ -烷基或者  $C_1-C_4$ -烷氧基-取代的  $C_6-C_{10}$ -芳基或者  $C_7-C_{12}$ -芳烷基, 或者  $R_{01}$  和  $R_{02}$  一起是 1,3-亚丙基, 1,4-亚丁基, 3-氧杂-1,5-戊二烯基或者 3-( $C_1-C_4$ -烷基)氨基-1,5-戊烯。作为烷基,  $R_{01}$ ,  $R_{02}$  和  $R_{03}$  可以是线性的或者支化的, 并且该烷基包含优选 1-8 和更优选 1-4 个碳原子。作为芳基,  $R_{01}$ ,  $R_{02}$  和  $R_{03}$  可以是, 例如, 苯基或者萘基和, 作为芳烷基, 是苄基或者苯基乙基。  $R_{01}$ ,  $R_{02}$  和  $R_{03}$  的一些例子是甲基, 乙基, 正或者异丙基, 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。

[0033] 任选取代的取代基  $R_x$  可以是, 例如,  $-S(O)-O-R_{03}$ ,  $S(O)_2O-R_{03}$ ,  $-S(O)-NR_{01}R_{02}$  和  $-S(O)_2-NR_{01}R_{02}$  基团, 其中  $R_{01}$ ,  $R_{02}$  和  $R_{03}$  各自是如以上定义, 包括优选。

[0034] 当 Q 是具有单环芳族化合物的双芳基或者双杂芳基的二价基团时, 优选连接两个单环芳族化合物的键 (桥键) 的一个或者两个其它邻位被取代以避免自由旋转。在这种情况下, 优选的取代基是  $C_1-C_{12}$ -烷基, 优选  $C_1-C_8$ -烷基和更优选  $C_1-C_4$ -烷基;  $C_5-C_8$ -环烷基, 优选  $C_5-C_6$ -环烷基;  $C_6-C_{18}$ -芳基和优选  $C_6-C_{10}$ -芳基; 或者  $C_7-C_{12}$ -芳烷基;  $C_1-C_{12}$ -烷氧基, 优选  $C_1-C_8$ -烷氧基和更优选  $C_1-C_4$ -烷氧基;  $C_5-C_8$ -环烷氧基, 优选  $C_5-C_6$ -环烷氧基;  $C_6-C_{18}$ -芳氧基和优选  $C_6-C_{10}$ -芳氧基; 或者  $C_7-C_{12}$ -芳烷氧基;  $C_1-C_{12}$ -烷基硫代, 优选  $C_1-C_8$ -烷基硫代和更优选  $C_1-C_4$ -烷基硫代;  $C_5-C_8$ -环烷基硫代, 优选  $C_5-C_6$ -环烷基硫代;  $C_6-C_{18}$ -芳基硫代和优选  $C_6-C_{10}$ -芳基硫代; 或者  $C_7-C_{12}$ -芳烷基硫代, 和三- $C_1-C_8$ -烷基甲硅烷基。

[0035] 当 Q 是具有单环芳族化合物的双芳基或者双杂芳基的二价基团时, 对于二价的取代基在双芳基情况下也可能与两个相邻碳原子连接, 特别是在 5,6 和 / 或 5',6' 位置 (稠环) 或者在 6,6' 位置。二价的取代基可以是  $\omega$ ,  $\omega'$ -C1-至 -C6-亚烷基, C1-至 -C6-亚

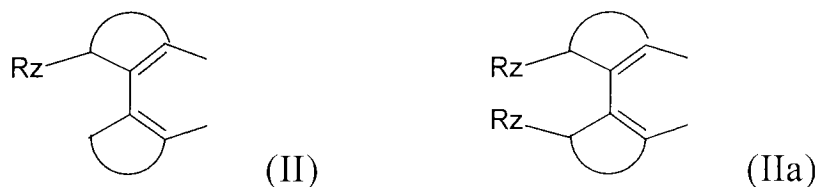
烷基-O-, C1 至 -C6- 亚烷基 -N(C1-C4- 烷基)-, -O-(C1- 至 -C6- 亚烷基)-O-, (C1-C4- 烷基)N(C1- 至 -C6- 亚烷基)-N(C1-C4- 烷基)-, -O(C1- 至 -C6- 亚烷基)-N(C1-C4- 烷基)-, -CH<sub>2</sub>-CH = CH-, -O-CH = CH-, -S-CH = CH-, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- 烷基)-CH = CH-, -CH = CH-CH = CH-, -CH = CH-CH = N-, -CH = CH-N = CH-, -CH = N-CH = CH-, -N = CH-CH = CH-, -CH = N-CH = N-, -N = CH-CH = N-, 和 -CH = N-N = CH-。

[0036] 取代基 R<sub>x</sub> 的烃基又可以是一或者多取代的, 例如一至三取代的, 优选一或者二取代的, 例如通过卤素 (F, C1 或者 Br, 特别是 F), -OH, -SH, -CH(O), -CN, -NR<sub>001</sub>R<sub>002</sub>, -C(O)-O-R<sub>003</sub>, -S(O)-O-R<sub>003</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-O-R<sub>003</sub>, -P(OR<sub>003</sub>)<sub>2</sub>, -P(O)(OR<sub>003</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)-NR<sub>001</sub>R<sub>002</sub>, -S(O)-NR<sub>001</sub>R<sub>002</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-NR<sub>001</sub>R<sub>002</sub>, -O-(O)C-R<sub>004</sub>, -R<sub>001</sub>N-(O)C-R<sub>004</sub>, -R<sub>001</sub>N-S(O)-R<sub>004</sub>, -R<sub>001</sub>N-S(O)<sub>2</sub>-R<sub>004</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- 烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- 烷氧基, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- 烷基硫代, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>- 环烷基, 苯基, 苄基, 苯氧基或者苄氧基, 其中 R<sub>001</sub> 和 R<sub>002</sub> 各自独立地是氢, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- 烷基, 环戊基, 环己基, 苯基, 苄基或者 R<sub>001</sub> 和 R<sub>002</sub> 一起是 1, 4- 亚丁基, 1, 5- 亚戊基或者 3- 氧杂戊烷 -1, 5- 二基, R<sub>003</sub> 是氢, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>- 烷基, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>- 环烷基, 苯基或者苄基, 和 R<sub>004</sub> 是 C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>- 烷基和优选 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>- 烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- 卤代烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- 羟基烷基, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>- 环烷基 (例如环戊基, 环己基), C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>- 芳基 (例如苯基或者萘基) 或者 C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>- 芳烷基 (例如苄基)。

[0037] 在式 I 中二价的 Q 基团可以是其中两个烃基芳族化合物、两个杂芳族化合物或者一个碳氢芳族化合物和一个杂芳族化合物彼此连接的基团。在具有五元杂芳族环的稠合杂芳族化合物中, 可以连接杂芳族环并优选烃基环。碳氢芳族化合物的例子特别是苯, 茚和萘。杂芳族化合物和稠合的杂芳族化合物的例子是呋喃, 苯并呋喃, 噻吩, 苯并噻吩, N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- 烷基) 吡咯, N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- 烷基) 吡啶, 吡啶, 喹啉和异喹啉。

[0038] 优选的双亚芳基 (bisarylene) 或者杂亚芳基 (heteroarylene) 的二价 Q 基团是具有下式 II 和 IIa 的那些

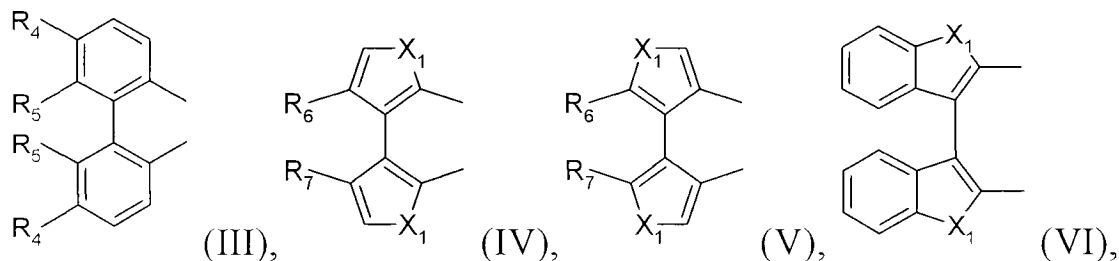
[0039]



[0040] 其中一个或者两个 R<sub>z</sub> 是取代基或者稠环的一部分, 并且环和与它们连接的碳原子一起形成任选稠合的 5 或者 6 元未取代的或者一或者多取代的芳族或者杂芳族环。

[0041] 在本发明优选的实施方案中, 在式 I 中二价的 Q 基团, 作为双芳基或者双杂芳基, 相当于下式 III, IV, V 或者 VI

[0042]



[0043] 其中

[0044] X<sub>1</sub> 是 O, S 或者 N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- 烷基);

[0045]  $R_4, R_5, R_6$  和  $R_7$  各自独立地是氢,  $C_1-C_8$ -烷基,  $C_5-C_8$ -环烷基,  $C_1-C_8$ -烷氧基,  $C_1-C_8$ -烷基硫代,  $C_1-C_8$ -羟基烷基,  $C_2-C_8$ -羟基烷氧基,  $C_1-C_8$ -烷氧基- $C_1-C_8$ -烷基,  $C_1-C_4$ -烷氧基- $C_1-C_8$ -烷氧基,  $C_6-C_{10}$ -芳基,  $C_7-C_{12}$ -芳烷基,  $OCF_3$  或者  $-CF_3$ , 其中至少一个  $R_5$  是取代基, 或者

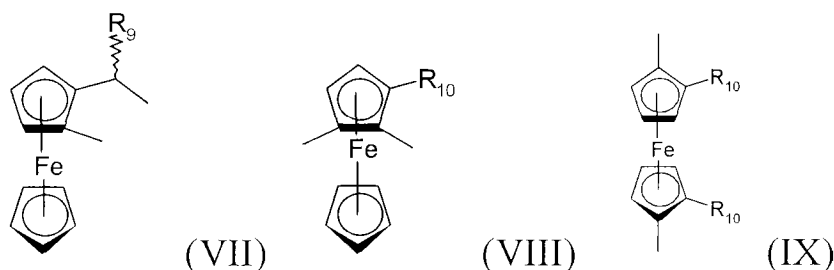
[0046]  $R_4$  和  $R_5$  一起是 1,3-亚丙基, 1,4-亚丁基,  $-CH_2-CH=CH-$ ,  $-CH=CH-CH=CH-$ ,  $-O-CH=CH-$ ,  $-S-CH=CH-$ ,  $-N(C_1-C_4\text{-烷基})-CH=CH-$ ,  $-O-CH_2-O-$ ,  $-O-CF_2-O-$ ,  $-O-CH_2-CH_2-O-$ ,  $-N(C_1-C_4\text{-烷基})-CH_2-CH_2-O-$ , 或者  $R_5$  基团一起是  $C_1-C_6$ -亚烷基或者  $-O-(C_1-C_6\text{-亚烷基})-O-$ 。在式 III, IV, V 和 VI 的二价基团中, 进一步的氢原子可以, 例如被如  $R_4, R_5, R_6$  和  $R_7$  定义的基团取代。

[0047] 芳族和杂芳族环可以包含进一步的如以上定义的取代基。

[0048] 优选的亚类 (subgroup) 是具有式 III 的化合物的那些, 其中  $R_5$  是  $C_1-C_4$ -烷基 (例如甲基, 乙基, 正-和异-丙基, 正-, 异-和叔-丁基),  $C_1-C_4$ -烷氧基 (例如甲氧基, 乙氧基, 正-或者异-丙氧基, 丁氧基),  $C_1-C_4$ -羟基烷基 (例如羟基甲基, 羟基乙基),  $C_2-C_4$ -羟基烷氧基 (例如羟基乙氧基, 羟基丙氧基),  $C_1-C_4$ -烷氧基- $C_1-C_2$ -烷基 (例如甲氧基甲基, 乙氧基甲基, 甲氧基乙基, 乙氧基乙基),  $C_1-C_4$ -烷氧基- $C_1-C_2$ -烷氧基 (例如甲氧基甲氧基, 甲氧基乙氧基, 乙氧基甲氧基), 三氟甲基或者三甲基甲硅烷基;  $R_4$  和  $R_5$  一起是 1,3-亚丙基, 1,4-亚丁基,  $-CH_2-CH=CH-$ ,  $-CH=CH-CH=CH-$ ,  $-O-CH_2-O-$ ,  $-O-CF_2-O-$ ,  $-O-CH_2-CH_2-O-$ ,  $-N(C_1-C_4\text{-烷基})-CH_2-CH_2-O-$  或者苯-1,2-二氧基, 或者  $R_5$  基团一起是  $C_2-C_6$ -亚烷基,  $-O-(C_1-C_4\text{-亚烷基})-O-$  或者  $-O-CF_2-O-$ 。

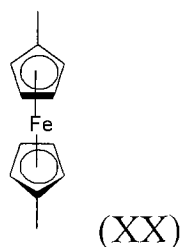
[0049] 在本发明另一个优选的实施方案中, 在式 I 中的二价的 Q 基团, 作为具有二维手性中心的二茂铁基基团, 相当于具有下式 VII, VIII 和 IX 的基团

[0050]



[0051] 或者具有下式 XX 不具有二维手性中心的二茂铁基基团

[0052]



[0053] 其中

[0054]  $R_9$  是  $C_1-C_8$ -烷基,  $C_5-C_8$ -环烷基, 苯基, 苄基或者甲基苄基;

[0055]  $R_{10}$  是乙烯基, 甲基, 乙基, C-连接手性基团, 其引导金属化试剂的金属进入邻位, 或者  $R_{10}$  是  $CH_2-NR_{11}R_{12}$  基团;

[0056]  $R_9$  优选是  $C_1-C_4$ -烷基, 环戊基, 环己基, 苯基, 苄基或者甲基苄基; 或者

[0057]  $R_{11}$  和  $R_{12}$  各自独立地是  $C_1-C_8$ -烷基,  $C_5-C_8$ -环烷基,  $C_6-C_{10}$ -芳基,  $C_7-C_{12}$ -芳烷基,  $C_7-C_{12}$ -烷基芳基, 或者  $C_8-C_{12}$ -烷基芳烷基, 或者  $R_{11}$  和  $R_{12}$  一起是 1,4-亚丁基, 1,5-亚戊基或者 3-氧杂戊烷-1,5-二基。

[0058]  $R_9$  更优选是甲基, 乙基或者苯基。

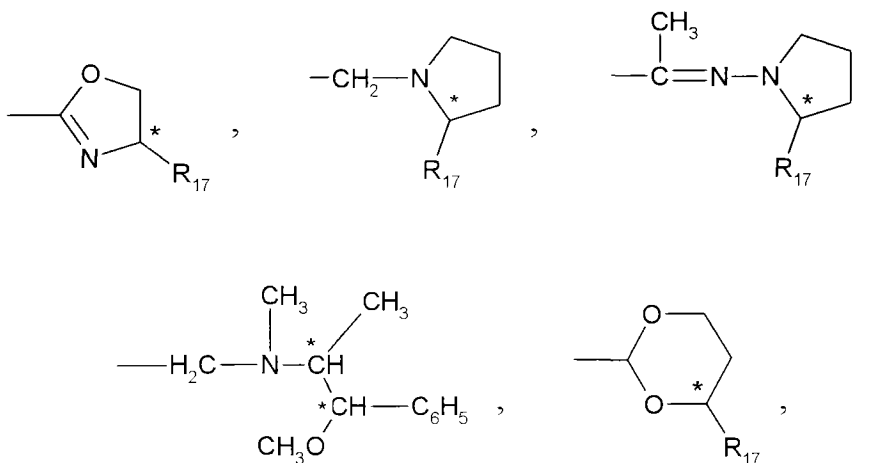
[0059]  $R_{11}$  和  $R_{12}$  优选是相同的基团。  $R_{11}$  和  $R_{12}$  优选各自是  $C_1-C_4$ -烷基, 环戊基, 环己基, 苯基, 甲基苄基, 甲基苄基或者苄基, 或者  $R_{11}$  和  $R_{12}$  一起优选是 1,4-亚丁基或者 3-氧杂戊烷-1,5-二基。更优选地,  $R_{11}$  和  $R_{12}$  各自是甲基或者乙基。

[0060] 在邻位-引导的手性  $R_{10}$  基团中, 手性原子优选在环戊二烯基- $R_{10}$  键的 1,2 或者 3 位连接。  $R_{10}$  基团可以是开链基团或者环状基团, 原子选自 H, C, O, S 和 N。

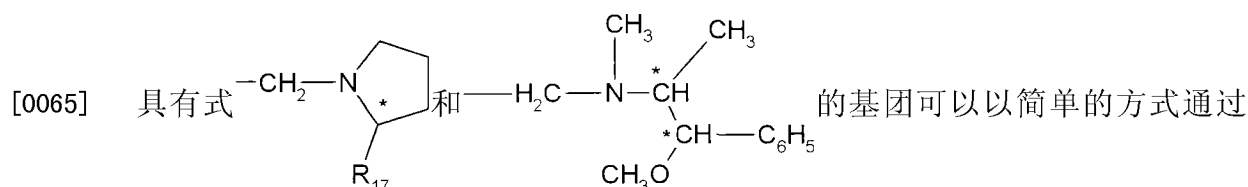
[0061]  $R_{10}$  基团可以, 例如, 相当于式  $-HC^*R_{14}R_{15}$  (\* 表示不对称原子), 其中  $R_{14}$  是  $C_1-C_8$ -烷基,  $C_5-C_8$ -环烷基 (环己基),  $C_6-C_{10}$ -芳基 (苯基),  $C_7-C_{12}$ -芳烷基 (苄基) 或者  $C_7-C_{12}$ -烷基芳烷基 (甲基苄基),  $R_{15}$  是  $-OR_{16}$  或者  $-NR_{11}R_{12}$ ,  $R_{16}$  是  $C_1-C_8$ -烷基,  $C_5-C_8$ -环烷基, 苯基或者苄基, 和  $R_{11}$  和  $R_{12}$  是相同的或者不同的和各自是  $C_1-C_8$ -烷基,  $C_5-C_8$ -环烷基, 苯基或者苄基, 或者  $R_{11}$  和  $R_{12}$  和氮原子一起形成五-至八-元环。  $R_{14}$  优选是  $C_1-C_6$ -烷基, 例如甲基, 乙基, 正-丙基, 或者苯基。  $R_{16}$  优选是  $C_1-C_4$ -烷基, 例如甲基, 乙基, 正-丙基和正-或者异-丁基。  $R_{11}$  和  $R_{12}$  优选是相同的基团并且优选各自是  $C_1-C_4$ -烷基, 例如甲基, 乙基, 正-丙基, 异-丙基和正-或者异-丁基, 并且一起是 1,4-亚丁基, 1,5-亚戊基或者 3-氧杂-1,5-戊二烯。特别优选的具有式  $-HCR_{14}R_{15}$  的基团是 1-甲氧基乙-1-基, 1-二甲基氨基乙-1-基和 1-(二甲基氨基)-1-苯基甲基。

[0062] 当  $R_{10}$  是不具有手性的  $\alpha$ -碳原子的基团时, 它通过碳原子直接或者通过桥基连接到环戊二烯基上。桥基可以是, 例如, 亚甲基、亚乙基或者亚胺基团。连接到桥基的环状基团优选是饱和的并更优选是  $C_1-C_4$ -烷基,  $(C_1-C_4\text{-烷基})_2NCH_2-$ ,  $(C_1-C_4\text{-烷基})_2NCH_2CH_2-$ ,  $C_1-C_4$ -烷氧基甲基-或  $C_1-C_4$ -烷氧基乙基-取代的 N-, O- 或者具有总共 5 或者 6 个环原子的 N-, O- 杂环烷基。开-链基团优选通过  $CH_2$  基团连接到环戊二烯基环上并且基团优选衍生自氨基酸或者麻黄素。一些优选的例子是:

[0063]



[0064] 其中  $R_{17}$  是  $C_1-C_4$ -烷基,  $(C_1-C_4\text{-烷基})_2NCH_2-$ ,  $(C_1-C_4\text{-烷基})_2NCH_2CH_2-$ ,  $C_1-C_4$ -烷氧基甲基或者  $C_1-C_4$ -烷氧基乙基。更优选  $R_{17}$  是甲氧基甲基或者二甲基氨基甲基。



取代转化成优选的  $-\text{CH}_2-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$  基团。

[0066] 在优选的实施方案中,  $\text{R}_{10}$  是  $-\text{CH}_2-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ ,  $-\text{CHR}_9-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ , 乙烯基, 甲基或者乙基, 其中  $\text{R}_9$  是甲基, 乙基或者苯基, 并且  $\text{R}_{11}$  和  $\text{R}_{12}$  每一个是甲基或者乙基。

[0067] 仲膦基团可以包含两个相同的或者不同的烃基或者杂烃基。仲膦基团优选包含两个相同的烃基或者杂烃基。

[0068] 在仲膦基团中的烃基和杂烃基可以是未被取代的或者取代的和 / 或包含选自 O, S,  $-\text{N}=\text{}$  或者  $\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4-\text{烷基})$  的杂原子。它们可以包含 1-30, 优选 1-20 和更优选 1-12 个碳原子。烃基可以选自线性的或者支化的  $\text{C}_1-\text{C}_{18}-\text{烷基}$ ; 未取代的或者  $\text{C}_1-\text{C}_6-\text{烷基}-$  或者  $\text{C}_1-\text{C}_6-\text{烷氧基}-$  取代的  $\text{C}_5-\text{C}_{12}-\text{环烷基}$  或者  $\text{C}_5-\text{C}_{12}-\text{环烷基}-\text{CH}_2-$ ; 苯基, 萘基, 呋喃基或者苄基; 或者卤素-,  $\text{C}_1-\text{C}_6-\text{烷基}-$ , 三氟甲基-,  $\text{C}_1-\text{C}_6-\text{烷氧基}-$ , 三氟甲氧基-,  $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{Si}$ ,  $(\text{C}_1-\text{C}_{12}-\text{烷基})_3\text{Si}$  或者仲胺基-取代的苯基, 萘基, 呋喃基或者苄基。

[0069] 作为烷基的 P 取代基的例子, 其优选包含 1-6 个碳原子, 是甲基, 乙基, 正-丙基, 异-丙基, 正-丁基, 异-丁基, 叔-丁基, 和戊基和己基的异构体。作为任选烷基-取代的环烷基 P 取代基的例子是环戊基, 环己基, 甲基-和乙基环己基, 和二甲基环己基。作为烷基-和烷氧基-取代的苯基和苄基 P 取代基的例子是甲基苯基, 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-和氯苯基和 3,5-二甲基-4-甲氧基苯基。

[0070] 优选的仲膦基团是包含选自以下的相同基团的那些:  $\text{C}_1-\text{C}_6-\text{烷基}$ , 未取代的环戊基或者环己基或者被 1-3 个  $\text{C}_1-\text{C}_4-\text{烷基}$  或者  $\text{C}_1-\text{C}_4-\text{烷氧基}$  取代的环戊基或者环己基, 苄基和特别是苯基, 其是未取代的或者被 1-3 个  $\text{C}_1-\text{C}_4-\text{烷基}$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_4-\text{烷氧基}$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_4-\text{氟烷基}$  或者  $\text{C}_1-\text{C}_4-\text{氟烷氧基}$ , F 和 Cl 取代。

[0071] 仲膦基团优选相当于式  $-\text{PR}_2\text{R}_3$ , 其中  $\text{R}_2$  和  $\text{R}_3$  每一个独立地是烃基, 其具有 1-18 个碳原子并且是未取代的或者被  $\text{C}_1-\text{C}_6-\text{烷基}$ , 三氟甲基,  $\text{C}_1-\text{C}_6-\text{烷氧基}$ , 三氟甲氧基,  $(\text{C}_1-\text{C}_4-\text{烷基})_2-\text{氨基}$ ,  $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{Si}$ ,  $(\text{C}_1-\text{C}_{12}-\text{烷基})_3\text{Si}$ , 卤素和 / 或氧杂原子取代。

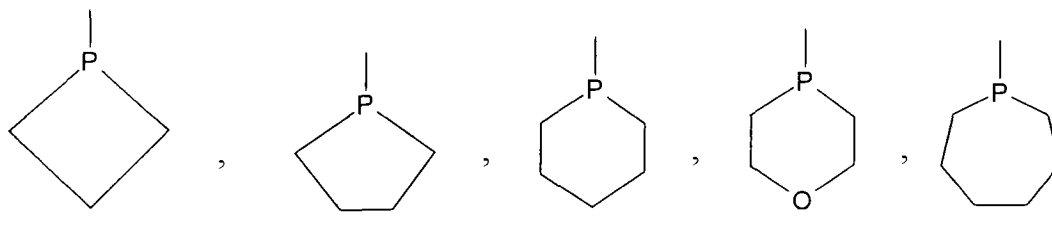
[0072]  $\text{R}_2$  和  $\text{R}_3$  每一个优选是选自以下的基团: 线性的或者支化的  $\text{C}_1-\text{C}_6-\text{烷基}$ , 未取代的环戊基或者环己基或者被 1-3 个  $\text{C}_1-\text{C}_4-\text{烷基}$  或者  $\text{C}_1-\text{C}_4-\text{烷氧基}$  取代的环戊基或者环己基, 呋喃基, 未取代的苄基或者被 1-3 个  $\text{C}_1-\text{C}_4-\text{烷基}$  或者  $\text{C}_1-\text{C}_4-\text{烷氧基}$  取代的苄基, 和特别是未取代的苯基或者被 1-3 个 F, Cl,  $\text{C}_1-\text{C}_4-\text{烷基}$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_4-\text{烷氧基}$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_4-\text{氟烷基}$  或者  $\text{C}_1-\text{C}_4-\text{氟烷氧基}$  取代的苯基。

[0073] 更优选地,  $\text{R}_2$  和  $\text{R}_3$  每一个是选自  $\text{C}_1-\text{C}_6-\text{烷基}$ , 环戊基, 环己基, 呋喃基和未取代的苯基或者被 1-3 个 F, Cl,  $\text{C}_1-\text{C}_4-\text{烷基}$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_4-\text{烷氧基}$  和 / 或  $\text{C}_1-\text{C}_4-\text{氟烷基}$  取代的基团。

[0074] 当在  $-\text{PR}_2\text{R}_3$  基团中的  $\text{R}_2$  和  $\text{R}_3$  是不同的时, 仲膦基团的磷原子是另外的手性中心。

[0075] 仲膦基团可以是环状的仲膦, 例如具有下式的那些

[0076]



[0077] 其是未取代的或者被  $C_1-C_8$ -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-或者  $C_1-C_4$ -烷氧基苯基, 苄基,  $C_1-C_4$ -烷基-或者  $C_1-C_4$ -烷氧基苄基, 苄氧基,  $C_1-C_4$ -烷基-或者  $C_1-C_4$ -烷氧基苄氧基, 或者  $C_1-C_4$ -亚烷基二氧基 (alkylidenedioxy) 一-或者多取代。

[0078] 为了加入手性碳原子取代基可以是在一个或者两个  $\alpha$  位置连接到磷原子上。在一个或者两个  $\alpha$  位置的取代基优选是  $C_1-C_4$ -烷基或者苄基, 例如甲基, 乙基, 正-或者异-丙基, 苄基或者  $-CH_2-O-C_1-C_4$ -烷基或者  $-CH_2-O-C_6-C_{10}$ -芳基。

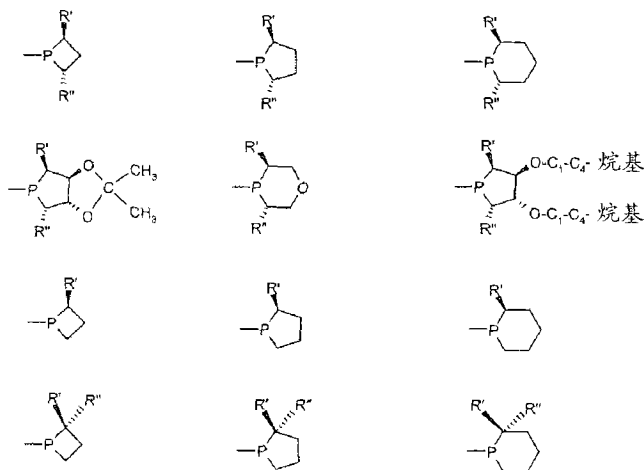
[0079] 在  $\beta$ ,  $\gamma$  位置的取代基可以, 例如, 是  $C_1-C_4$ -烷基,  $C_1-C_4$ -烷氧基, 苄氧基, 或者  $-O-CH_2-O-$ ,  $-O-CH(C_1-C_4\text{-烷基})-O-$  和  $-O-C(C_1-C_4\text{-烷基})_2-O-$ 。一些例子是甲基, 乙基, 甲氧基, 乙氧基,  $-O-CH(\text{甲基})-O-$  和  $-O-C(\text{甲基})_2O$ 。

[0080] 取决于取代类型, 取代基的数量, 环状的膦基团可以是 C-手性的, P-手性的或者 C-和 P-手性的。

[0081] 在具有上式的基团中脂族 5-或 6-元环或者苯可以稠合到两个相邻碳原子上。

[0082] 环状的仲膦基可以, 例如, 相当于式 (仅仅给出一个可能的非对应异构体)

[0083]

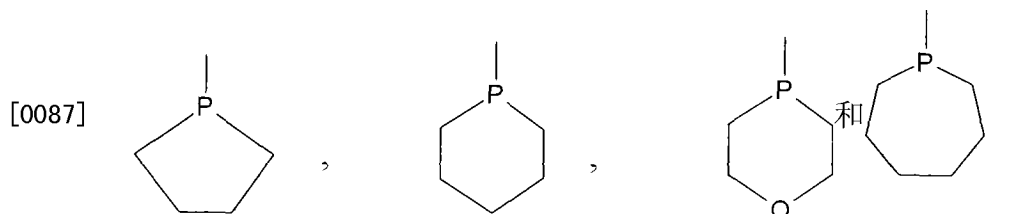


[0084] 其中

[0085]  $R'$  和  $R''$  基团每一个是  $C_1-C_4$ -烷基, 例如甲基, 乙基, 正-或者异-丙基, 苄基, 或者  $-CH_2-O-C_1-C_4$ -烷基或者  $-CH_2-O-C_6-C_{10}$ -芳基, 并且  $R'$  和  $R''$  是相同的或者彼此不同。

[0086] 在具有式 I 的化合物中, 仲膦优选是选自  $-P(C_1-C_6\text{-烷基})_2$ ,  $-P(C_5-C_8\text{-环烷基})_2$ ,  $-P(C_7-C_8\text{-双环烷基})_2$ ,  $-P(\text{邻呋喃基})_2$ ,  $-P(C_6-C_5)_2$ ,  $-P[2-(C_1-C_6\text{-烷基})C_6H_4]_2$ ,  $-P[3-(C_1-C_6\text{-烷基})C_6H_4]_2$ ,  $-P[4-(C_1-C_6\text{-烷基})C_6H_4]_2$ ,  $-P[2-(C_1-C_6\text{-烷氧基})C_6H_4]_2$ ,  $-P[3-(C_1-C_6\text{-烷氧基})C_6H_4]_2$ ,  $-P[4-(C_1-C_6\text{-烷氧基})C_6H_4]_2$ ,  $-P[2-(\text{三氟甲基})C_6H_4]_2$ ,  $-P[3-(\text{三氟甲基})C_6H_4]_2$ ,  $-P[4-(\text{三氟甲基})C_6H_4]_2$ ,  $-P[3,5\text{-双}(\text{三氟甲基})C_6H_3]_2$ ,  $-P[3,5\text{-双}(C_1-C_6\text{-烷基})_2C_6H_3]_2$ ,  $-P[3,5\text{-双}(C_1-C_6\text{-烷氧基})_2C_6H_3]_2$  和  $-P[3,5\text{-双}(C_1-C_6\text{-烷$

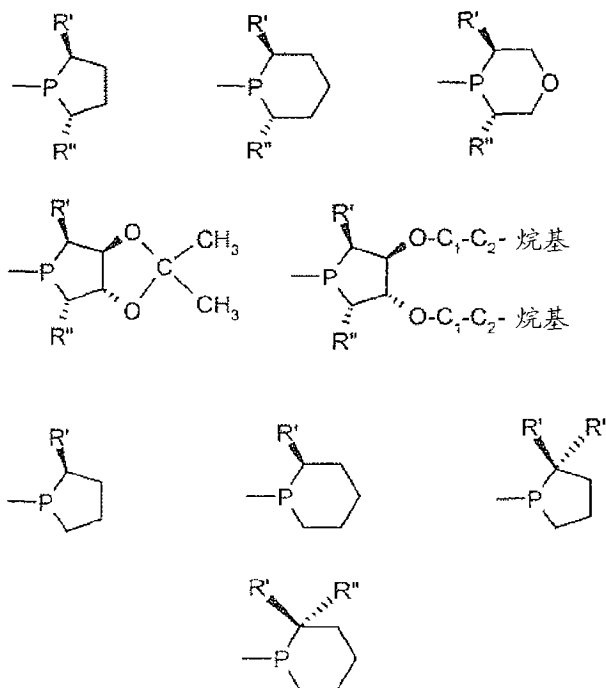
基)<sub>2</sub>-4-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基)C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>]<sub>2</sub>的非环状的仲膦,或者选自以下的环状的膦



[0088] 其是未取代的或者被 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-烷基, 苯基, 苄基, 苄氧基或者 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-亚烷基二氧基一或者多取代。

[0089] 一些具体的例子是选自 -P(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -P(异-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -P(正-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>2</sub>, -P(异-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>2</sub>, -P(叔-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>2</sub>, -P(C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>)<sub>2</sub>, -P(C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>)<sub>2</sub>, -P(降冰片基)<sub>2</sub>, -P(邻-咪喃基)<sub>2</sub>, -P(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -P[2-(甲基)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>]<sub>2</sub>, -P[3-(甲基)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>]<sub>2</sub>, -P[4-(甲基)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>]<sub>2</sub>, -P[2-(甲氧基)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>]<sub>2</sub>, -P[3-(甲氧基)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>]<sub>2</sub>, -P[4-(甲氧基)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>]<sub>2</sub>, -P[3-(三氟甲基)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>]<sub>2</sub>, -P[4-(三氟甲基)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>]<sub>2</sub>, -P[3,5-双(三氟甲基)C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, -P[3,5-双(甲基)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, -P[3,5-双(甲氧基)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>]<sub>2</sub>和 -P[3,5-双(甲基)<sub>2</sub>-4-(甲氧基)C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>]<sub>2</sub>,和具有下式的那些

[0090]



[0091] 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, 乙氧基甲基或者苄氧基甲基和 R "独立地具有如 R' 相同的定义并且不同于 R' 。

[0092] 仲膦可以连接的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-碳链优选是未取代的或者 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-, 苄基, 苯基, 环戊基或者环己基-取代的具有 1-3 个并优选 1 或者 2 个碳原子的亚烷基基团。亚烷基基团优选相当于式 -CHR<sub>6</sub>-, 其中 R<sub>6</sub> 是氢, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基, 环己基或者苯基。

[0093] 当 Q 是无手性的二茂铁主链时, R<sub>1</sub> 必须必要地包含至少一个手性中心。当 Q 是具有手性的二茂铁主链时, R<sub>1</sub> 可以是手性的。

[0094] 当 R<sub>1</sub> 是烃基或者杂烃基时, 这些基团具有相同的定义并且优选以上定义的在仲膦基团中的取代基或者在 -PR<sub>2</sub>R<sub>3</sub> 基团中的 R<sub>2</sub>。R<sub>1</sub> 可以选自线性的或者支化的 C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-烷基; 未取代的或者 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-或者 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-取代的 C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-环烷基或者 C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-环烷

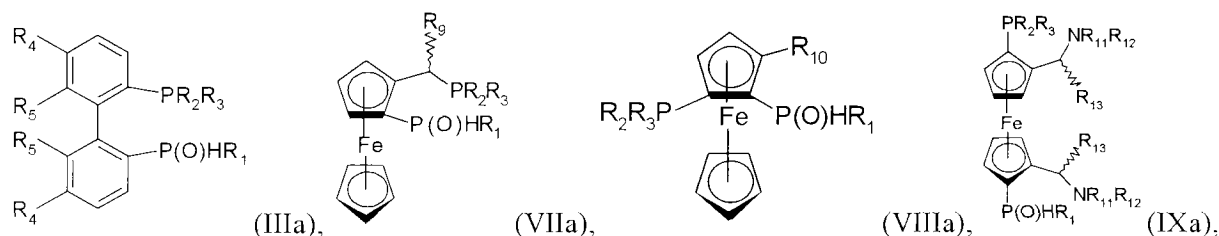
基  $-\text{CH}_2-$ ; 苯基, 萘基, 呋喃基或者苄基; 或者卤素-,  $\text{C}_1-\text{C}_6-$  烷基-, 三氟甲基-,  $\text{C}_1-\text{C}_6-$  烷氧基-, 三氟甲氧基-,  $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{Si}-$ ,  $(\text{C}_1-\text{C}_{12}-\text{烷基})_3\text{Si}-$  或者仲胺基- 取代的苯基, 萘基, 呋喃基或者苄基。  $\text{R}_1$  可以优选是  $\text{C}_1-\text{C}_8-$  烷基和更优选  $\text{C}_3-\text{C}_8-$  烷基, 未取代的环戊基或者环己基, 或者被 1-3 个  $\text{C}_1-\text{C}_4-$  烷基或者  $\text{C}_1-\text{C}_4-$  烷氧基取代的环戊基或者环己基, 未取代的或者被 1-3 个  $\text{C}_1-\text{C}_4-$  烷基,  $\text{C}_1-\text{C}_4-$  烷氧基,  $\text{C}_1-\text{C}_4-$  氟烷基或者  $\text{C}_1-\text{C}_4-$  氟烷氧基, F 和 Cl 取代的苄基和苯基。在  $\text{C}_3-\text{C}_8-$  烷基基团中, 优选在  $\alpha$  位置是支化的那些。

[0095] 当  $\text{R}_1$  是二茂铁基基团时, 该基团可以是未取代的或者是一或者多取代的。该基团优选被在相同的环戊二烯环上在相连接的  $\text{P}^*$  的邻位位置被邻位定位基取代。该邻位定位基可以是乙烯基, 甲基, 乙基, 指引金属化试剂的金属进入邻位的 C 连接的手性基团, 或者  $-\text{CH}_2-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$  基团。

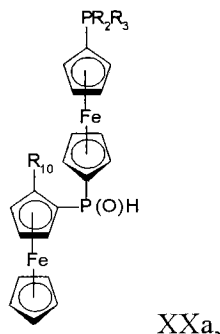
[0096] 该邻位定位基优选是例如具有式  $-\text{HC}^*\text{R}_{14}\text{R}_{15}$  ( $^*$  指明不对称原子) 的手性基团, 其中  $\text{R}_{14}$  是  $\text{C}_1-\text{C}_8-$  烷基,  $\text{C}_5-\text{C}_8-$  环烷基 (环己基),  $\text{C}_6-\text{C}_{10}-$  芳基 (苯基),  $\text{C}_7-\text{C}_{12}-$  芳烷基 (苄基) 或者  $\text{C}_7-\text{C}_{12}-$  烷基芳基 (甲基苄基),  $\text{R}_{15}$  是  $-\text{OR}_{16}$  或者  $-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ ,  $\text{R}_{16}$  是  $\text{C}_1-\text{C}_8-$  烷基,  $\text{C}_5-\text{C}_8-$  环烷基, 苯基或者苄基, 并且  $\text{R}_{11}$  和  $\text{R}_{12}$  是相同的或者不同的并且每一个是  $\text{C}_1-\text{C}_8-$  烷基,  $\text{C}_5-\text{C}_8-$  环烷基, 苯基或者苄基或者  $\text{R}_{11}$  和  $\text{R}_{12}$  和氮原子一起形成五-八元环。  $\text{R}_{14}$  优选是  $\text{C}_1-\text{C}_4-$  烷基, 例如甲基, 乙基, 正-丙基和苯基。  $\text{R}_{16}$  优选是  $\text{C}_1-\text{C}_4-$  烷基, 例如甲基, 乙基, 正-丙基和正-或者异丁基。  $\text{R}_{11}$  和  $\text{R}_{12}$  优选是相同的基团并且优选每一个是  $\text{C}_1-\text{C}_4-$  烷基, 例如甲基, 乙基, 正-丙基和正-或者异-丁基, 和一起是 1,4-亚丁基, 1,5-亚戊基或者 3-氧杂-1,5-戊二烯。特别优选的具有式  $\text{HCR}_{14}\text{R}_{15}$  的基团是 1-甲氧基乙-1-基, 1-二甲基氨基乙-1-基和 1-(二甲基氨基)-1-苯基甲基。

[0097] 优选的本发明化合物的亚类是具有下式 IIIa, VIIa, VIIIa, IXa 和 XXa 的那些

[0098]



[0099]



[0100] 其中

[0101] 在式 IIIa 中 3,3' 和 / 或 4,4' 位置可以被  $\text{C}_1-\text{C}_4-$  烷基,  $\text{C}_1-\text{C}_4-$  烷氧基, 三氟甲基或者三甲基甲硅烷基取代;

[0102]  $\text{R}_1$  是  $\text{C}_1-\text{C}_8-$  烷基, 未取代的环戊基或者环己基或者被 1-3 个  $\text{C}_1-\text{C}_4-$  烷基或者

$C_1-C_4$ - 烷氧基取代的环戊基或者环己基, 或者未取代的或者被 1-3 个  $C_1-C_4$ - 烷基,  $C_1-C_4$ - 烷氧基,  $C_1-C_4$ - 氟烷基或者  $C_1-C_4$ - 氟烷氧基, F 和 Cl 取代的苄基和苯基。

[0103]  $R_2$  和  $R_3$  每一个独立地是烃基, 其具有 1-18 个碳原子并且是未取代的或者被  $C_1-C_6$ - 烷基, 三氟甲基,  $C_1-C_6$ - 烷氧基, 三氟甲氧基,  $(C_1-C_4$ - 烷基) $_2$ - 氨基,  $(C_6H_5)_3Si$ ,  $(C_1-C_{12}$ - 烷基) $_3Si$ , 卤素和 / 或氧杂原子取代;

[0104]  $R_4$  是氢或者独立地如  $R_5$  所定义;

[0105]  $R_5$  是  $C_1-C_4$ - 烷基,  $C_1-C_4$ - 烷氧基,  $C_1-C_4$ - 羟基烷基,  $C_2-C_4$ - 羟基烷氧基,  $C_1-C_4$ - 烷氧基 - $C_1-C_2$ - 烷基,  $C_1-C_4$ - 烷氧基 - $C_1-C_2$ - 烷氧基, 三氟甲基或者三甲基甲硅烷基, 或者  $R_4$  和  $R_5$  一起是 -CH = CH-CH = CH-, 1,3- 亚丙基, 1,4- 亚丁基, -O-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CF<sub>2</sub>-O-, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, -N( 甲基 )-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-;

[0106]  $R_5$  基团一起是  $C_2-C_6$ - 亚烷基, -O-( $C_1-C_4$ - 亚烷基)-O- 或者 -O-CF<sub>2</sub>-O-;

[0107]  $R_9$  是  $C_1-C_4$ - 烷基, 环戊基, 环己基, 苯基, 甲基苯基, 甲基苄基或者苄基;

[0108]  $R_{10}$  是 -CH<sub>2</sub>-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, -CHR<sub>9</sub>-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, 乙烯基, 甲基或者乙基; 和

[0109]  $R_{11}$  和  $R_{12}$  是相同的基团, 并且  $R_{11}$  和  $R_{12}$  每一个是  $C_1-C_4$ - 烷基, 环戊基, 环己基, 苯基, 甲基苯基, 甲基苄基或者苄基, 或者  $R_{11}$  和  $R_{12}$  一起是 1,4- 亚丁基或者 3- 氧杂戊烷 -1,5- 二基; 和

[0110]  $R_{13}$  每一个是  $C_1-C_4$ - 烷基, 环戊基, 环己基, 苯基, 甲基苯基, 甲基苄基或者苄基。

[0111] 很特别优选的本发明化合物的亚类是具有式 VIIa 的那些。

[0112] 具有式 I 的本发明化合物可以以简单的方式由卤化前体通过首先金属化前体, 例如用烷基锂, 然后金属化的化合物与二卤化磷 (dihalophosphine), 卤化一烷氧基磷 (halomonoalkoxyphosphine) 或者卤化一 (二烷基氨基) 磷反应, 和, 在最后阶段中, 通过水解形成 -P(=O)HR<sub>1</sub> 基团获得。反应高产率和选择性地, 并且来自中间阶段和结束阶段的反应产物可以 - 如果需要 - 通过简单的方式提纯, 例如再结晶和用非手性的柱色谱提纯, 例如在作为固相的硅胶上。

[0113] 本发明还提供了制备具有式 I 的化合物的方法, 其特征在于具有下式 X 的化合物

[0114] 仲膦 -Q-Hal (X)

[0115] 其中仲膦和 Q 每一个是如以上定义和 Hal 是 Cl, Br 或者 I, 与金属化试剂反应和其后与具有下式 XI 的卤化磷反应

[0116] Hal-PX<sub>2</sub>R<sub>1</sub> (XI),

[0117] 其中

[0118]  $R_1$  是如在包括优选的式 I 中定义,

[0119] Hal 是 Cl, Br 或者 I, 和

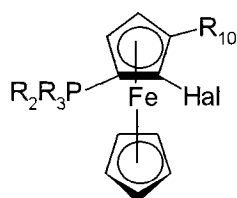
[0120]  $X_2$  是 Cl, Br, I,  $C_1-C_4$ - 烷氧基或者  $(C_1-C_4$ - 烷基) $_2$ - 氨基, 和形成的具有下式 XII 的化合物

[0121] 仲膦 -Q-PX<sub>2</sub>R<sub>1</sub> (XII)

[0122] 用水水解以产生具有式 I 的化合物。

[0123] 具有式 X 的化合物是已知的或者可以通过已知的或者类似的方法制备。具有下式 XIII 的二茂铁

[0124]



(XIII)

[0125] 可以类似于 M. Steurer 等在 Chem. Commun., 2005, 4929-4931 描述的方法, 通过卤化, 例如溴化, 在邻位具有取代基  $R_{10}$  的二茂铁, 通过与锂仲胺化物 ( $\text{LiNR}_2$ ) 反应在卤素的邻位锂化卤化的二茂铁, 和之后锂化的二茂铁与卤化磷  $\text{Hal-PR}_2\text{R}_3$  反应制备。其中  $R_{10}$  是乙烯基, 乙基或者  $-\text{CH}_2\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$  基团的化合物通过改性作为 C 连接手性基团的  $R_{10}$  基团, 该基团卤化后指引金属化试剂的金属进入邻位, 例如通过消除乙烯基基团的手性辅助基团和随后卤化它成乙基基团制备。  $-\text{CH}_2-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$  基团通过  $\text{HNR}_{11}\text{R}_{12}$  取代  $\text{CH}_2-$  连接的手性辅助基团获得。

[0126] 有机金属合成的工艺条件是已知的并且不会在此详细描述。细节可以由例子获得。

[0127] 具有式 I 的本发明的化合物是选自过渡金属的金属配合物的配体, 该过渡金属对于不对称合成, 例如前手性的不饱和有机化合物的不对称氢化, 是极好的催化剂或者催化剂前体。当使用前手性的不饱和有机化合物时, 可以在有机化合物的合成中诱发很高过量的光学异构体, 并且在短的反应时间内可以实现高的化学转化率。能达到的对映体选择性和催化剂活性是极好的。并且, 这种配体还可以用于其它的不对称的加成或者环化反应。

[0128] 本发明还提供了元素周期表过渡族过渡金属与作为配体具有式 I 的化合物的金属配合物。

[0129] 在过渡金属中, 金属更优选选自 Fe, Co, Ni, Cu, Ag, Au, Ru, Rh, Pd, Os, Ir。非常特别优选的金属是 Cu, Pd, Ru, Rh, Ir 和 Pt。有机合成, 和前手性的不饱和有机化合物的不对称氢化的例子, 是胺偶联、对映体选择性开环和氢化硅烷化。

[0130] 特别优选的金属是钌, 铑和铱。

[0131] 取决于金属原子的氧化值和配位数, 金属配合物还可以包含配体和 / 或阴离子。金属配合物还可以是阳离子的金属配合物。这种类似的金属配合物和它们的制备已经在文献中多次描述。

[0132] 金属配合物可以, 例如, 相当于通式 XIV 和 XV

[0133]  $A_1\text{MeL}_n$  (XIV),  $(A_1\text{MeL}_n)^{(z+)}(E^-)_z$  (XV),

[0134] 其中  $A_1$  是具有式 I 的化合物,

[0135] L 是相同的或者不同的单齿的, 阴离子的或者非离子的配体, 或者两个 L 是相同的或者不同的二齿的阴离子的或者非电离的配体;

[0136] 当 L 是单齿配体时 n 是 2, 3 或者 4, 或者当 L 是二齿配体时 n 是 1 或者 2;

[0137] z 是 1, 2 或者 3;

[0138] Me 是选自 Rh, Ir 和 Ru 的金属; 其中金属具有氧化态 0, 1, 2, 3 或者 4;

[0139]  $E^-$  是含氧酸或者络酸的阴离子; 和

[0140] 阴离子的配体平衡金属的 1, 2, 3 或者 4 氧化态的电荷。

[0141] 对于具有式 I 的化合物, 应用以上描述的优选和实施方案。

[0142] 单齿非离子配体可以, 例如, 选自烯烃 (例如乙烯, 丙烯), 烯丙基类 (烯丙基,

2-甲基烯丙基), 溶剂化物溶剂(腈, 线性的或者环醚, 任选 N-烷基化的酰胺和内酰胺, 胺, 膦, 醇, 羧酸酯, 磺酸酯), 一氧化二氮和一氧化碳。

[0143] 单齿阴离子配体可以, 例如, 选自卤化物 (F, Cl, Br, I), 假卤化物(氰化物, 氰酸盐, 异氰酸盐) 和羧酸、磺酸和磷酸的阴离子(碳酸根, 甲酸根, 乙酸根, 丙酸根, 甲基磺酸根, 三氟甲基磺酸根, 苯基磺酸根, 甲苯磺酸根)。

[0144] 二齿非离子的配体可以, 例如, 选自线性的或者环状的二烯烃(例如己二烯, 环辛二烯, 降冰片二烯), 二腈(丙二腈), 任选 N-烷基化的羧酰胺, 二胺, 二膦, 二醇, 丙酮基丙酮酸酯, 二羧酸酯和二磺酸酯。

[0145] 二齿阴离子的配体可以, 例如, 选自二羧酸, 二磺酸和二磷酸的(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的) 阴离子。

[0146] 优选的金属配合物还是其中 E 是  $-Cl^-$ ,  $-Br^-$ ,  $-I^-$ ,  $ClO_4^-$ ,  $CF_3SO_3^-$ ,  $CH_3SO_3^-$ ,  $HSO_4^-$ ,  $(CF_3SO_2)_2N^-$ ,  $(CF_3SO_2)_3C^-$ , 四芳基硼酸根, 例如  $B(\text{苯基})_4^-$ ,  $B[\text{双}(3,5\text{-三氟甲基})\text{苯基}]_4^-$ ,  $B[\text{双}(3,5\text{-二甲基})\text{苯基}]_4^-$ ,  $B(C_6F_5)_4^-$  和  $B(4\text{-甲基苯基})_4^-$ ,  $BF_4^-$ ,  $PF_6^-$ ,  $SbCl_6^-$ ,  $AsF_6^-$  或  $SbF_6^-$ 。

[0147] 特别适于氢化的特别优选的金属配合物相当于式 XVI 和 XVII

[0148]  $[A_1Me_2YZ]$  (XVI),  $[A_1Me_2Y]^+E_1^-$  (XVII),

[0149] 其中

[0150]  $A_1$  是具有式 I 的化合物,

[0151]  $Me_2$  是铈或者铟;

[0152] Y 是两个烯烃或者一个二烯;

[0153] Z 是 Cl; Br 或者 I; 和

[0154]  $E_1^-$  是含氧酸或者络酸的阴离子。

[0155] 对于具有式 I 的化合物, 应用以上描述的实施方案和优选。

[0156] 当 Y 定义为烯烃时, 它可能是  $C_2$ - $C_{12}$ - 烯烃, 优选  $C_2$ - $C_6$ - 烯烃和更优选  $C_2$ - $C_4$ - 烯烃。例子是丙烯, 丁-1-烯和特别是乙烯。二烯可以包含 5-12 和优选 5-8 个碳原子, 和可以是开-链的, 环状的或者多环的二烯。二烯的两个烯烃优选通过一个或二个  $CH_2$  基团连接。例子是 1,3-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, 或者 1,5-己二烯, 1,5-环辛二烯或者降冰片二烯。

[0157] 在式 XVI 中, Z 优选是 Cl 或者 Br。  $E_1^-$  的例子是  $BF_4^-$ ,  $ClO_4^-$ ,  $CF_3SO_3^-$ ,  $CH_3SO_3^-$ ,  $HSO_4^-$ ,  $B(\text{苯基})_4^-$ ,  $B[\text{双}(3,5\text{-三氟甲基})\text{苯基}]_4^-$ ,  $PF_6^-$ ,  $SbCl_6^-$ ,  $AsF_6^-$  或  $SbF_6^-$ 。

[0158] 本发明的金属配合物通过在文献中已知的方法制备(参见 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, 柏林, 1999, 和在其中引用的文献)。

[0159] 本发明的金属配合物是均相催化剂或者催化剂前体, 其在反应条件下是可活化的并且可以用于前手性的不饱和有机化合物的不对称的加成反应; 参见 E. Jacobsen, A. Pfaltz, H Yamamoto (Eds), Comprehensive Asymmetric Catalysis I to III, Springer Verlag, 柏林, 1999, 和 B. Cornils 等, 在 Applied Homogeneous Catalysis with

Organometallic Compounds 中,卷 1,第二版, Wiley VCH-Verlag, (2002)。进一步的应用是,例如,包含离去基团的芳族化合物或者杂芳族化合物的氨基化,例如具有伯胺或仲胺与钯配合物的卤化物或磺酸酯,或者优选 Rh-催化的氧杂双环烷烃的对映体选择性开环反应(M. Lautens 等在 Acc. Chem. Res. 卷 36(2003),48-58 页中)。

[0160] 金属配合物可以,例如,用于前手性的化合物与碳/碳或者碳/杂原子双键的不对称氢化(氢的加成)。例如,在 Pure and Appl. Chem., 卷 68, 号 1, 131-138(1996) 页中描述了这种与可溶解的均相金属配合物的氢化。要氢化的优选不饱和化合物包含 C=C, C=N 和 / 或 C=O 基团。对于氢化,根据本发明优选使用钌,铑和铱的金属配合物。

[0161] 本发明还提供了作为均相催化剂的本发明金属配合物用于通过氢至前手性的有机化合物中碳或者碳-杂原子双键的不对称加成制备手性有机化合物的应用。

[0162] 本发明的另一方面是在催化剂存在的条件下,通过氢至前手性的有机化合物中碳或者碳-杂原子双键的不对称加成制备手性有机化合物的方法,其特征在于加成是在至少一种催化量的本发明的金属配合物存在的条件下进行。

[0163] 要氢化的优选的前手性不饱和化合物可以在开-链或者环状的有机化合物中包含一个或多个相同的或者不同的 C=C, C=N 和 / 或 C=O 基团,其中 C=C, C=N 和 / 或 C=O 基团可以是环系的一部分或者是环外的基团。前手性的不饱和化合物可以是链烯烃,环烯,杂环烯,和开-链或者环酮,  $\alpha$ ,  $\beta$ -二酮,  $\alpha$ -或者  $\beta$ -酮羧酸和它们的  $\alpha$ ,  $\beta$ -酮缩醇或者-缩酮,酯和酰胺,酮亚胺和酮脒(kethydrazone)。链烯烃,环烯,杂环烯还包括烯酰胺(enamide)。

[0164] 根据本发明的方法可以在低或者高温,例如 -20 至 150°C 的温度,优选 -10 至 100°C,和更优选 10-80°C 下进行。光学产率(optical yield)通常在相对低温下比在相对高温下好。

[0165] 根据本发明本方法可以在标准压力或者升压下进行。压力可以,例如,是  $10^5$ - $2 \times 10^7$  pa(帕斯卡)。氢化可以在标准压力下或者在升压下进行。

[0166] 基于要氢化化合物,催化剂优选以 0.00001-10mol%,更优选 0.00001-5mol% 和特别优选 0.00001-2mol% 的量使用。

[0167] 配体和催化剂的制备和氢化可以无惰性溶剂或者在惰性溶剂存在的条件下进行,无论在何种情况下可以使用一种溶剂或者溶剂的混合物。合适的溶剂是,例如,脂族的、环脂族的和芳烃(戊烷,己烷,石油醚,环己烷,甲基环己烷,苯,甲苯,二甲苯),脂族卤代烃(二氯甲烷,氯仿,二和四氯乙烷),腈(乙腈,丙腈,苯腈),醚(乙醚,二丁醚,叔-丁基甲醚,乙二醇二甲基醚,乙二醇二乙基醚,二甘醇二甲基醚,四氢呋喃,二氧杂环己烷,二甘醇一甲基或者一乙基醚),酮(丙酮,甲基异丁基酮),羧酸酯和内酯(乙酸乙酯或者乙酸甲酯,戊内酯),N-取代的内酰胺(N-甲基吡咯烷酮),羧酰胺(二甲基乙酰胺,二甲基甲酰胺),无环的脲(二甲基咪唑啉),和亚砷和砷(二甲基亚砷,二甲砷,1,4-亚丁基亚砷,1,4-亚丁基砷)和任选氟化的醇(甲醇,乙醇,丙醇,丁醇,乙二醇一甲基醚,乙二醇一乙基醚,二甘醇一甲基醚,1,1,1-三氟乙醇)和水。合适的溶剂还是低分子量的羧酸,例如乙酸。

[0168] 反应可以在辅催化剂,例如季铵卤化物(四丁基铵氯化物、溴化物或者碘化物)或者质子酸,例如无机酸,例如 HCl 或者强有机酸,例如三氟乙酸,或者这种卤化物和酸的混合物(参见,例如,US-A-5,371,256,US-A-5,446,844 和 US-A-5,583,241 和 EP-A-0 691

949) 存在的条件下进行。氟化醇例如 1,1,1-三氟乙醇的存在,还可以促进催化反应。碱例如叔胺或者膦,碱金属氢氧化物,仲胺化物,醇盐,碳酸盐和碳酸氢盐的添加也可是有利的。辅催化剂的选择主要通过金属配合物中的金属和底物指引。在前手性的芳基酮亚胺的氢化中,铈配合物与四-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基铵碘化物和无机酸,优选 HI 联合使用已经被认为是有益的。

[0169] 用作催化剂的金属配合物可以作为分别制备的分离化合物添加,或在反应前就地形成和之后与要氢化的底物混合。另外在使用分离的金属配合物的反应中添加配体,或者在就地制备中使用过量的配体可能是有利的。过量可以,例如,是 1-6mol 和优选 1-2mol,基于用于制备的金属化合物。

[0170] 根据本发明的方法通常以这种方式进行:最初加入催化剂和之后底物,任选反应辅助物和要加入的化合物,之后开始反应。要添加的气态化合物,例如氢,优选在压力下注射。本方法可以在各种反应器类型中连续地或者间歇地进行。

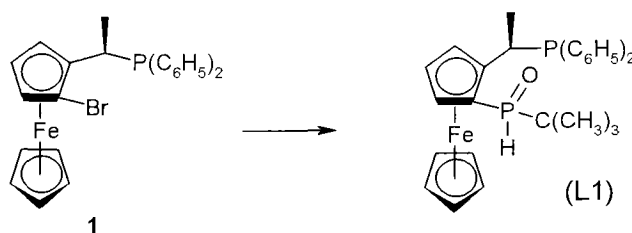
[0171] 根据本发明可制备的手性有机化合物是活性物质或者制备这种物质的中间体,特别是在香料和调味料,药物和农用化学品的制备部门中。

[0172] 随后的例子解释了本发明。所有的反应在氩下和用脱气溶剂排除空气地进行。

[0173] A) 配体的制备

[0174] 实施例 A1:配体 L1 的制备

[0175]

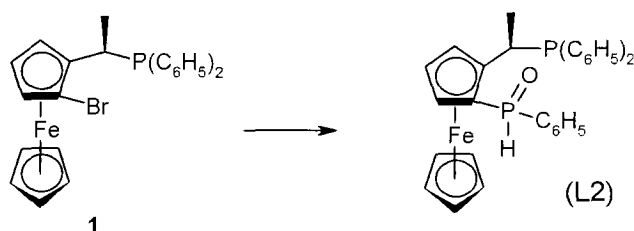


[0176] 化合物 1 的合成在文献:P. Barbaro 等, Tetrahedron Letter44(2003)8279-8283 中描述。

[0177] 在 -25°C 下向 1.42g (3mmol) 化合物 1 在 10ml 乙醚 (DEE) 中的溶液中缓慢地滴加 1.93ml (3.1mmol) 正-丁基-锂 (n-Bu-Li) 在己烷中的 1.6 摩尔浓度溶液。在 -25°C 下搅拌 30 分钟后,反应混合物冷却到 -78°C,和缓慢地添加 3.3mmol 二氯叔-丁基膦在 20ml DEE 中的溶液。在 -78°C 下搅拌 10 分钟后,除去冷却浴并且使混合物能升到室温过夜。反应混合物随后与 30ml 脱气水混合并用 DEE 提取。收集有机相,通过硫酸钠干燥并在旋转蒸发器上在减压下浓缩至干燥。粗产物通过色谱分离(硅胶 60,洗脱液=乙酸乙酯 [EA])提纯。以 81% 的产率获得作为纯的非对映异构体和作为黄色固体的配体 L1。<sup>31</sup>P NMR (丙酮<sub>d6</sub>, 161.97MHz): δ 32.6(s), 4.8(s). <sup>1</sup>H NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 300MHz) 特征信号: 7.51-7.01(m, 10H), 6.20(d, <sup>1</sup>J<sub>PH</sub> = 460 Hz, PH), 4.48(s, 2H), 4.37(s, 5H), 4.24(s, 1H), 3.88-3.74(m, 1H), 1.51(m, 3H), 1.13(d, 9H).

[0178] 实施例 A2:配体 L2 的制备

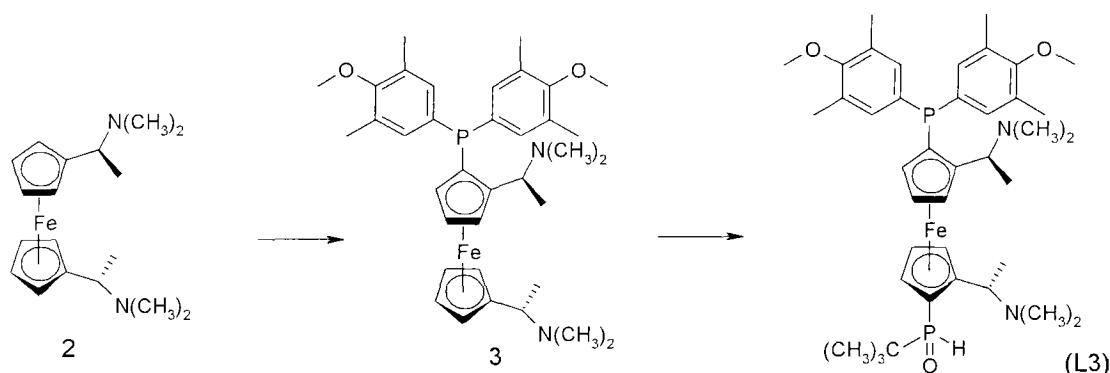
[0179]



[0180] 步骤类似于实施例 A1,除了使用二氯苯基膦代替二氯-叔-丁基膦。以 61% 的产率获得作为纯的非对映异构体和作为黄色固体的配体 L2。 $^{31}\text{P}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 161.97MHz) :  $\delta$  14.6(s), 6.4(s).  $^1\text{H}$  NMR( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 300MHz) 特征信号 : 7.74–6.93(m, 15H), 6.37(d,  $^1J_{\text{PH}} = 495\text{Hz}$ , PH), 4.44(s, 1H), 4.30(s, 1H), 4.27(s, 5H), 4.08–3.98(m, 1H), 3.53(s, 1H), 1.53(m, 3H).

[0181] 实施例 A3:配体 L3 的制备

[0182]



[0183] 在 W096/16971 中描述了化合物 2 的合成。

[0184] a) 化合物 3 的制备

[0185] 伴随用冰冷却和搅拌向在 30ml 叔-丁基甲醚 (TBME) 中的 5.0g (13mmol) 化合物 2(S,S' 构型) 中以反应混合物的温度不超过 2°C 的速率缓慢地滴加 12.1ml (15.7mmol) 在环己烷中的 1.3 摩尔浓度仲丁基-Li (仲-BuLi) 溶液。反应混合物在 0°C 下再搅拌 1.5 小时,之后在 15 分钟内向红橙色悬浮液中滴加 5.3g (15.7mmol) 双(3,5-二甲基-4-甲氧基苯基)氯化膦。反应混合物在 0°C 下再搅拌 1 小时后,除去冷却。使反应混合物缓慢地暖到室温并且再搅拌 1 小时,和之后与 10ml 水混合。混合物首先用 EA 和之后用 TBME 提取。合并有机相和通过硫酸钠干燥,并且在旋转蒸发器中在减压下完全地蒸出溶剂。通过色谱分离(硅胶 60,洗脱液= 2:1 庚烷/EA 和 2% 三乙胺)提纯粗产物。以 67% 的产率获得作为黄色固体的纯化合物 3。 $^{31}\text{P}$  NMR( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 121MHz) :  $\delta$  -23.5(s).  $^1\text{H}$  NMR( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 300MHz) 特征信号 :  $\delta$  7.60(d, 2H), 7.14(d, 2H), 4.37(m, 1H), 4.24(m, 1H), 4.19(m, 1H), 4.14(m, 1H), 4.02(m, 2H), 3.86(m, 2H), 3.39(s, 3H), 3.30(s, 1H), 2.78(q, 1H), 2.17(s, 6H), 2.12(s, 6H), 2.02(s, 6H), 1.94(s, 6H), 1.20(m, 6H).

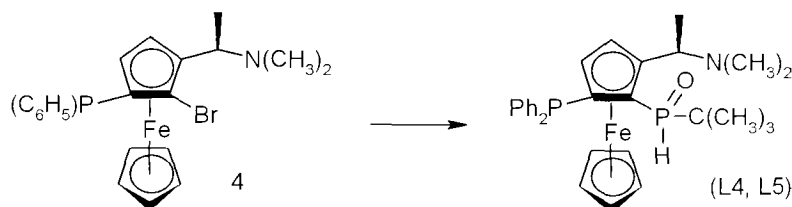
[0186] b) 配体 L3 的制备

[0187] 在 -20°C 下伴随搅拌向 1.6g (2.5mmol) 化合物 3 在 20ml TBME 中的的溶液中滴加 2.4ml 仲-BuLi 在环己烷中的 1.3 摩尔浓度溶液,随后反应混合物在该温度下再搅拌 1.5 小时。之后红橙色溶液冷却到 -78°C,缓慢地滴加 0.8g (5mmol) 叔-丁基二氯化膦的溶液。混合物在 -78°C 下再搅拌 1 小时,之后除去冷却浴并且使得混合物能暖到室温过夜。反应混合物和 10ml 水混合,用饱和  $\text{NaHCO}_3$  溶液中和并且用 TBME 提取。收集有机相并且通过硫酸钠

干燥,并且在旋转蒸发器上在减压下完全地蒸出溶剂。通过色谱分离(硅胶 60,洗脱液=1:1 庚烷/EA 和 1%三乙胺)提纯固体橙色粗产物。以 66%的产率获得作为黄色固体的纯化合物 L3。<sup>31</sup>P NMR(C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 121MHz): δ +35.6 (s), -24.8 (s). <sup>1</sup>H NMR(C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 300MHz) 特征信号: δ 7.67 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.12 (d, <sup>1</sup>J<sub>PH</sub> = 465Hz, 1H), 5.21 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.31-4.09 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.22 (s, 6H), 2.12 (s, 6H), 2.01 (s, 6H), 1.94 (s, 6H), 1.30 (d, 3H), 1.21 (d, 3H), 0.99 (d, 9H).

[0188] 实施例 A4:配体 L4 和 L5 的制备

[0189]



[0190] a) 化合物 4 的制备

[0191] 12.9ml (75.9mmol, 3.0 当量) 2,2,6,6-四甲基哌啶溶于 100ml 无水四氢呋喃(THF)中并且冷却到 0°C。滴加 45.8ml (73.4mmol, 2.9 当量) 正-Bu-Li 溶液(在己烷中 1.6M)。随后,混合物在 0°C 下搅拌一小时(溶液 A)。

[0192] 8.50g (25.3mmol, 1.0 当量) 化合物 1 溶于 70ml 无水 THF 中并且冷却到 -70°C (溶液 B)。

[0193] 伴随搅拌经过 30 分钟向溶液 B 中滴加溶液 A,期间保证温度不超过 -30°C。之后混合物再搅拌 1.5 小时,期间温度维持在 -35°C。其后,反应混合物冷却到 -78°C,并且添加 6.1ml (32.9mmol, 1.3 当量) 二苯基氯化磷。伴随搅拌使温度能够在 1.5 小时内缓慢地增长到 -25°C。之后反应混合物与 100ml 水混合。混合物用 TBME 提取。通过硫酸钠干燥合并的有机相并且在旋转蒸发器上除去溶剂。色谱(硅胶 60,洗脱液=丙酮)提纯产生的棕色油。以几乎定量的产率获得色谱分离的产物。在甲醇中的再结晶以 73%的产率产生作为黄橙色固体的化合物 4。<sup>31</sup>P NMR(C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 121MHz): δ -182 (s). <sup>1</sup>H NMR(C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 300MHz) 特征信号: δ 7.66-6.90 (10 芳族 H), 4.03 (s, 5H), 3.96 (m, 1H), 3.90 (q, 1H), 2.18 (s, 6H), 1.31 (d, 3H).

[0194] b) 非对映异构体的配体 L4 和 L5 的制备

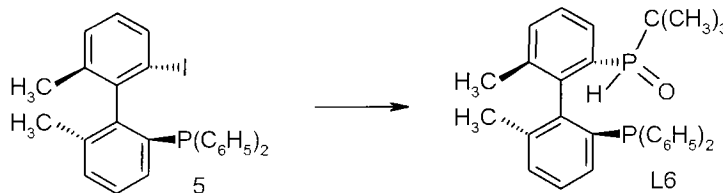
[0195] 在 0°C 下伴随搅拌向 1.0g (1.9mmol) 化合物 4 在 20ml TBME 中的溶液中滴加 1.5ml 正-Bu-Li 在己烷中的 1.6 摩尔浓度溶液,随后反应混合物在该温度下再搅拌 2 小时。之后红橙色溶液冷却到 -78°C,并且缓慢地滴加 0.6g (3.8mmol) 叔-丁基二氯化磷的溶液。混合物在 -78°C 下再搅拌一小时。之后除去冷却浴并且使温度能够升到室温过夜。反应混合物与 10ml 水混合,用不饱和的 NaHCO<sub>3</sub> 溶液中和并用 TBME 提取。收集有机相并通过硫酸钠干燥,和在旋转蒸发器上在减压下完全地蒸出溶剂。产生的固体橙色粗产物 (1.2g) 包含两种非对映异构体。这些通过色谱分离(硅胶 60,洗脱液=2:1 庚烷/EA 和 1%三乙胺)分离。第一种组分提供 266mg 第一种非对映异构体配体 L4(黄色固体,产率 27%),和第二种,较多的组分 560mg 第二种非对映异构体(黄色固体,产率 55%)。

[0196] 配体 L4:<sup>31</sup>P NMR(CD<sub>3</sub>OD, 121MHz): δ +47.8, -22.2. <sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) 特征信号: 7.69-7.12 (多种信号, 10H), 7.0 (d, <sup>1</sup>J<sub>PH</sub> = 470Hz, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.07 (s, 5H), 2.09 (s, 6H), 1.33 (d, 3H), 1.05 (d, 9H).

[0197] 配体 L5 :  $^{31}\text{P}$  NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 121MHz) :  $\delta$  +48.5 (d), -24.9 (d).  $^1\text{H}$ NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz) 特征信号 : 7.65-7.12 (多种信号, 10H), 7.73 (dof d,  $^1J_{\text{PH}} = 472\text{Hz}$ , 1H), 4.83 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.05 (s, 5H), 2.12 (s, 6H), 1.29 (d, 3H), 1.03 (d, 9H).

[0198] 实施例 A5 : 配体 L6 的制备

[0199]



[0200] a) 化合物 5 的制备

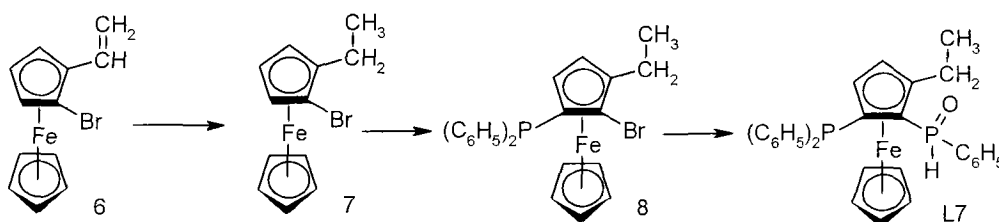
[0201] 化合物 5 的制备通过 M. Cereghetti 等在 Tetrahedron Letter 37 (1996) 5347-5350 中描述。

[0202] b) 配体 L6 的制备

[0203] 在  $-78^\circ\text{C}$  下伴随搅拌向 500mg (1mmol) 化合物 5 在 15ml TBME 中的溶液中滴加 0.75ml (1.2mmol) 正  $-\text{Bu}-\text{Li}$  (在己烷中 1.6M)。在  $-78^\circ\text{C}$  下搅拌 1 小时后, 添加 320mg (2mmol) 叔-丁基二氯化磷。2 小时后, 除去冷却并且使温度能够升到室温过夜。反应混合物与 10ml 水混合并用 TBME 提取。收集有机相, 用  $\text{NaHCO}_3$  水溶液和之后用  $\text{NaCl}$  溶液洗涤, 并通过硫酸钠干燥, 和在旋转蒸发器上完全地蒸出溶剂。粗产物包含作为 2 种非对映异构体混合物的期望产物, 比率大约 5:2 (粗产率 77%)。这些可以通过柱色谱 (硅胶 60, 洗脱液 = 首先 1:2EA/庚烷, 然后 1:1 和最后仅仅 EA) 分离。以多量获得的非对映异构体称为配体 L6, 其在少量存在的非对映异构体之前洗脱 (两者都是白色固体)。配体 L6 :  $^{31}\text{P}$  NMR( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 121MHz) :  $\delta$  +36.5, -16.0.  $^1\text{H}$  NMR( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 300MHz) 特征信号 :  $\delta$  8.02-6.88 (16 芳族 H), 6.98 (d,  $^1J_{\text{PH}} = 461\text{Hz}$ , 1H), 1.81 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 0.96 (s, 9H).

[0204] 实施例 A6 : 配体 L7 的制备

[0205]



[0206] a) 化合物 6 的制备

[0207] 在 30ml 乙酸酐中的 5.21g 化合物 1 (15.5mmol) 伴随搅拌经过 4 小时加热到  $135^\circ\text{C}$ 。冷却后, 混合物用水 / 甲苯提取。收集有机相并通过硫酸钠干燥, 在旋转蒸发器上在减压 (20 托) 下完全地蒸出溶剂。之后粗产物通过色谱分离 (硅胶 60, 洗脱液 = 庚烷) 提纯。以 80% 的产率获得作为红棕色油的化合物 6。  $^1\text{H}$  NMR( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 300MHz) 特征信号 :  $\delta$  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).

[0208] b) 化合物 7 的制备

[0209] 在 0.7g 催化剂 (5% Rh/C, Engelhard) 存在的条件下在氢气氛 (标准压力) 中剧烈搅拌 7.1g (24.4mmol) 化合物 6 在 35ml THF 中的溶液直到不再消耗氢。之后反应混合物

在氩气下放置并滤掉催化剂。用一点 THF 洗涤后,在旋转蒸发器上由滤液完全地除去溶剂。以定量的产率获得作为橙棕色油的化合物 8。 $^1\text{H}$  NMR( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 300MHz) 特征信号:  $\delta$  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).

[0210] c) 化合物 8 的制备

[0211] 1.74ml (10.2mmol, 3.0 当量) 2,2,6,6-四甲基哌啶溶于 20ml 无水 THF 中并冷却到 0°C。滴加 6.2ml (9.9mmol, 2.9 当量) 正-Bu-Li 溶液(在己烷中 1.6M)。随后,混合物在 0°C 下搅拌一小时(溶液 A)。

[0212] 1.0g (3.41mmol, 1.0 当量) 化合物 7 溶于 10ml 无水 THF 中并冷却到 -70°C (溶液 B)。

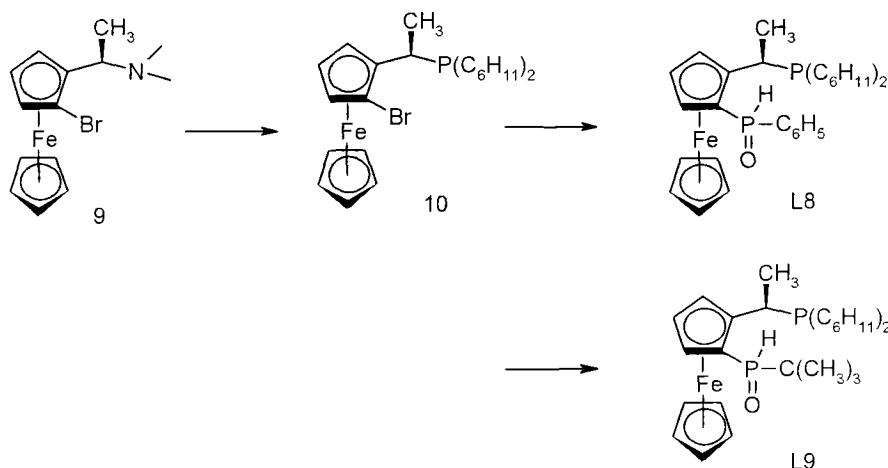
[0213] 经过 30 分钟向溶液 B 中滴加溶液 A,期间保证温度不超过 -30°C。之后混合物搅拌 4 小时,期间温度保持 -40°C 至 -30°C。反应混合物冷却到 -78°C,并添加 0.82ml (4.44mmol, 1.3 当量) 二苯基氯化膦。伴随搅拌在 1.5 小时内使温度能够缓慢地升到 -25°C。之后反应混合物与 20ml 水混合。添加一点饱和氯化铵溶液后,混合物用 DEE 和二氯甲烷提取。通过硫酸钠干燥合并的有机相并在旋转蒸发器上除去溶剂。色谱(硅胶 60,洗脱液=首先 20:1 庚烷-EA,然后 10:1 庚烷-EA) 提纯产生的棕色油。以 62% 的产率获得作为棕色的固体的化合物 8。 $^{31}\text{P}$  NMR( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 121MHz):  $\delta$  -18.2(s).  $^1\text{H}$  NMR( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 300MHz) 特征信号:  $\delta$  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).

[0214] d) 配体 L7 的制备

[0215] 在 -30°C 下向 200mg (0.419mmol) 化合物 8 在 10ml TBME 中的溶液中缓慢地滴加 0.31ml (0.50mmol) 正-Bu-Li 在己烷中的 1.6 摩尔浓度溶液。在 -30°C 下搅拌 1 小时后,反应混合物冷却到 -78°C,并缓慢地添加 0.11ml (0.84mmol) 二氯苯基膦。在 -78°C 下搅拌 20 分钟后,除去冷却浴并使混合物能够暖到室温过夜。随后反应混合物与 10ml 脱气水混合, pH 用饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液调节到 7-8,和之后用 EA 提取混合物。收集有机相,通过硫酸钠干燥并在旋转蒸发器上在减压下浓缩至干燥。粗产物通过色谱分离(硅胶 60,洗脱液=渐增地极性:首先 1:3EA/庚烷,然后 1:1 和最后纯的 EA) 提纯。以 45% 的产率获得作为纯的非对映异构体和作为黄色固体的配体 L7。 $^{31}\text{P}$  NMR( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 121MHz):  $\delta$  +13.4(d), -24.0(d).  $^1\text{H}$  NMR( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 300MHz) 特征信号:  $\delta$  8.82 和 7.73(d of d,  $^1J_{\text{PH}} = 489\text{Hz}$ , 1H), 7.60-6.80(15 芳族 H), 4.31(s, 5H), 4.22(m, 1H), 3.94(m, 1H), 2.84(m, 2H), 0.97(t, 3H).

[0216] 实施例 A7 和 A8:配体 L8 和 L9 的制备

[0217]



[0218] 如在文献:J. W. Han 等, *Helv. Chim. Acta*, 85(2002) 3848-3854 中描述制备化合物 9(1-[(二甲基氨基)乙-1-基]-2-溴二茂铁)。

[0219] a) 化合物 10 的制备

[0220] 在 85 °C 下经过 15 小时和之后在 100 °C 下经过 5 小时搅拌在 40ml 乙酸中的 10g (29.8mmol) 化合物 9 和 7.22ml (35.7mmol) 二环己基磷, 用水和甲苯, 和之后用饱和氯化钠水溶液和甲苯提取红棕色的溶液。通过硫酸钠干燥有机相, 在旋转蒸发器上蒸出溶剂, 使用短柱 (150g 硅胶 60 ; 洗脱液 = 乙酸乙酯 EA) 色谱提纯后, 以 95% 的产率获得期望的红棕色的产物 10。<sup>31</sup>P NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 121MHz) : δ +22.5 (s). <sup>1</sup>H NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 300MHz) : δ 4.29 (m, 1H), 4.02 (s, 5H), 3.89 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.105 (q, 1H), 1.57 (d of d, 3H), 2.0-1.0 (m, 22H)。

[0221] b) 化合物 L8 的制备

[0222] 在 0 °C 下向 3.01g (6.15mmol) 化合物 10 在 30ml 乙醚中的悬浮液中滴加 4.3ml (6.77mmol) 正 -BuLi (在己烷中 1.6M)。在它冷却到 -70 °C 前在 0 °C 下再搅拌产生的红棕色溶液 30 分钟。之后添加 0.92ml (6.7mmol) P, P- 二氯苯基磷。除去冷却并在室温下搅拌产生的浅棕橙色悬浮液 2 小时。之后反应混合物用 20ml 水水解和之后用水和二氯甲烷提取。通过硫酸钠干燥有机相和在旋转蒸发器上蒸出溶剂。粗产物可以通过色谱分离 (硅胶 60 ; 洗脱液 = 在 0.4% 三乙胺存在的条件下的 1:1EA/ 庚烷) 提纯。获得作为坚固的浅棕色固体 (产率 40%) 的期望产物。<sup>31</sup>P NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 121MHz) : δ +14.99 (d, J<sub>PP</sub> = 30Hz), +13.95 (d, J<sub>PP</sub> = 30Hz). <sup>1</sup>H NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 300MHz) : δ 9.45 和 7.82 (两个 d, 1H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.15-7.02 (m, 3H), 4.29 (s, 5H), 4.14 (s, 1H), 3.93 (q, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 1.52 (d of d, 3H), 2.0-1.0 (m, 22H)。

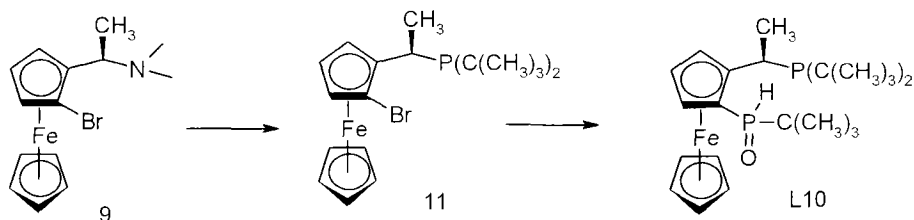
[0223] c) 化合物 L9 的制备

[0224] 在 0 °C 下向 3.0g (6.13mmol) 化合物 10 在 15ml 乙醚中的悬浮液中滴加 4.3ml (6.77mmol) 正 -BuLi (在己烷中 1.6M)。在它冷却到 -70 °C 前在 0 °C 下再搅拌产生的红棕色溶液 30 分钟。之后添加 1.07g (6.7mmol) P, P- 二氯 - 叔 - 丁基磷在 5ml 乙醚 (DEE) 中的溶液。除去冷却并在室温下搅拌产生的稠橙红色悬浮液 2 小时。之后用 20ml 水水解反应混合物, 和随后用水, 饱和氯化钠水溶液和二氯甲烷提取。用硫酸钠干燥有机相, 并在旋转蒸发器上蒸出溶剂。粗产物可以通过色谱分离 (硅胶 60 ; 洗脱液 = 具有 0.4% 三乙胺的 EA) 提纯。获得作为固体黄橙棕色固体 (产率 64%) 的期望产物 L9。<sup>31</sup>P NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 121MHz) : δ +34.99 (d, J<sub>PP</sub> = 28Hz), +12.81 (d, J<sub>PP</sub> = 28Hz). <sup>1</sup>H NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 300MHz) 特征信号 : δ 8.34

和 6.82 (两个 d, 1H), 4.40 (s, 5H), 4.28 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.48 (q of d, 1H), 1.47 (d of d, 3H), 1.24 和 1.18 (s, 9H), 2.0-1.0 (m, 22H).

[0225] 实施例 A9: 配体 L10 的制备

[0226]



[0227] a) 化合物 11 的制备

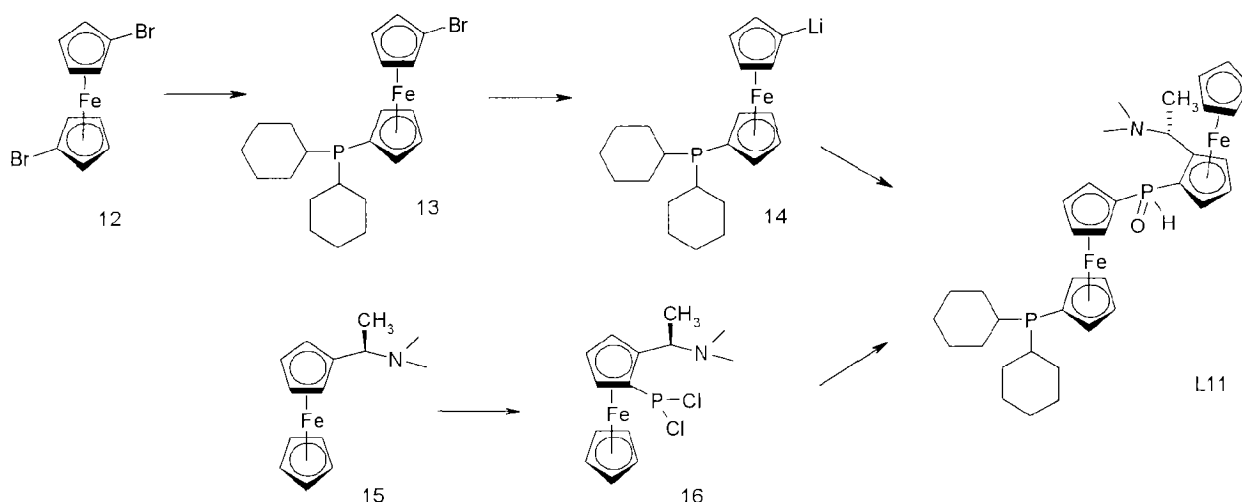
[0228] 在 105°C 下经过 7.5 小时搅拌在 23.8g 的二-叔-丁基膦在乙酸中的 10% 溶液中的 5g (14.9mmol) 化合物 9。冷却后,用水和甲苯和之后用饱和氯化钠水溶液和二氯甲烷提取红棕色的溶液。通过硫酸钠干燥有机相,在旋转蒸发器上蒸出溶剂。使用短柱 (150g 硅胶 60 ;洗脱液=具有 1% 三乙胺的 EA) 色谱提纯后,以 70% 的产率获得期望的红棕色的产物 11。<sup>31</sup>P NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 121MHz) : δ +47.23 (s). <sup>1</sup>H NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 300MHz) 特征信号 : 4.31 (m, 1H), 3.99 (s, 5H), 3.83 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.19 (q, 1H), 1.73 (d of d, 3H), 1.34 (d, 9H), 1.15 (d, 9H).

[0229] b) 化合物 L10 的制备

[0230] 在 0°C 下向 2.03g (4.64mmol) 化合物 11 在 20ml 乙醚 (DEE) 中的溶液中滴加 3.2ml (5.11mmol) 正-BuLi (在己烷中 1.6M)。在它冷却到 -70°C 前在 0°C 下再搅拌产生的红橙色悬浮液 1.5 小时。之后添加 0.81g (6.7mmol) P,P-二氯-叔-丁基膦在 5ml DEE 中的溶液。除去冷却并在室温下搅拌产生的橙色悬浮液 2 小时。之后通过添加 20ml 水水解反应混合物,和随后用 0.05N NaOH 和二氯甲烷提取。通过硫酸钠干燥有机相并在旋转蒸发器上蒸出溶剂。通过色谱分离 (硅胶 60 ;洗脱液=具有 0.4% 三乙胺的 EA) 提纯粗产物。获得作为红橙色,几乎固体油 (产率 85%) 的期望产物 L10。<sup>31</sup>P NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 121MHz) : δ +44.83 (d, J<sub>PP</sub> = 39Hz), +35.01 (d, J<sub>PP</sub> = 39Hz). <sup>1</sup>H NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 300MHz) 特征信号 : δ 8.51 和 6.96 (two d, 1H), 4.35 (s, 5H), 4.19 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.80 (q, 1H), 3.99 (m, 1H), 1.75 (d of d, 3H), 1.36 和 1.32 (两个 s, 9H), 1.22 和 1.16 (两个 s, 9H), 1.12 和 1.09 (two s, 9H).

[0231] 实施例 A10: 配体 L11 的制备

[0232]



[0233] a) 具有式 13 的 1-二环己基膦基-1'-溴二茂铁的制备

[0234] 在  $-30^{\circ}\text{C}$  的温度下向 103g (0.3mol) 1,1'-二溴二茂铁在 300ml THF 中的溶液中滴加 120ml (0.3mol) 正  $\text{-BuLi}$  (在己烷中 2.5M)。该混合物在该温度下再搅拌 1.5 小时。之后混合物冷却到  $-50^{\circ}\text{C}$ ，并以温度不升到  $-45^{\circ}\text{C}$  之上的速率缓慢地滴加 66.2ml (0.3mol) 二环己基氯化膦。再搅拌 10 分钟后，使温度能够升到室温并且混合物再搅拌一小时。添加 150ml 水后，通过摇动用己烷提取反应混合物。通过硫酸钠干燥有机相，并在旋转蒸发器上在减压下蒸出溶剂。在乙醇中结晶残余物。以 84% 的产率获得产物 13 (黄色固体)。 $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) :  $\delta$  1.20 ~ 2.11 (m, 22H), 3.97 (m, 2H), 4.23 (m, 2H), 4.26 (m, 2H), 4.41 (m, 2H).  $^{31}\text{P NMR}$  (121.5MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) :  $\delta$  -8.3 (s).

[0235] b) 化合物 16 的制备 (反应溶液 1) :

[0236] 在  $-78^{\circ}\text{C}$  下伴随搅拌向 1.29g (5mmol) 化合物 15 在 5ml TBME 中的溶液中滴加 4.0ml (5.2mmol) 仲  $\text{-BuLi}$  (在环己酮中 1.3M)。之后使温度能够升到室温并且混合物再搅拌 1.5 小时。之后用升压 (氩) 通过套管注射产生的悬浮液进入第二容器，在该容器中在  $-78^{\circ}\text{C}$  下搅拌 0.44ml (5mmol)  $\text{PCl}_3$  在 10ml TBME 中的溶液。添加后，使温度能够升到  $0^{\circ}\text{C}$ ，并且产生的悬浮液再搅拌 1.5 小时。添加 10ml THF 后，获得包含化合物 16 的反应溶液 1。

[0237] c) 化合物 L11 的制备

[0238] 在  $-78^{\circ}\text{C}$  下伴随搅拌向 2.31g (5mmol) 化合物 13 在 10ml TBME 中的溶液中滴加 3.25ml (5.2mmol) 正  $\text{-BuLi}$  (在己烷中 1.6 摩尔浓度)。之后使温度能够升到  $0^{\circ}\text{C}$  并且再搅拌 40 分钟。获得包含锂化的化合物 14 的红色反应溶液。在  $0^{\circ}\text{C}$  下伴随搅拌向包含化合物 16 的反应溶液 1 中滴加该溶液。一添加完，除去冷却并且产生的悬浮液搅拌过夜。用 50ml 水和 20ml 饱和碳酸氢钠水溶液水解反应混合物，并且用二氯甲烷提取。通过硫酸钠干燥有机相并且在旋转蒸发器上蒸出溶剂。色谱提纯 (硅胶 60 ; 洗脱液 = 2:1-1:2THF/ 甲醇) 后，获得作为橙色固体的期望产物 L11。 $^{31}\text{P NMR}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 121MHz) :  $\delta$  +13.59 (s), -7.81 (s).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 300MHz) 特征信号 :  $\delta$  9.04 和 7.39 (twos, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.66-4.62 (m, 2H), 4.54 (q, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.25 (s, 5H), 4.28-4.21 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 2.19 (s, 6H), 1.12 (d, 3H), 2.1-1.0 (m, 22H).

[0239] B) 金属配合物的制备

[0240] 实施例 B1 : Ir 配合物的制备 (COD = 环辛二烯)

[0241] 向 127.2mg (0.1mmol)  $[\text{Ir}(\text{COD})_2]\text{BAR}_F$  在 2ml 甲醇中的溶液中添加 50.2mg (0.1mmol)

配体 L1 在 2ml 甲醇中的溶液,反应混合物搅拌 30 分钟。在减压下除去甲醇和用戊烷洗涤棕红色残余物。 $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR(161.97MHz, 300K,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 103.1(\text{d}, J_{\text{PP}} = 23.8)$ ;  $23.4(\text{d}, J_{\text{PP}} = 23.8)$ .

[0242] 实施例 B2:Ru 配合物的制备

[0243] 向 30.6mg(0.05mmol)  $[\text{RuCl}_2(\text{对-甲基桔烯})]_2$  在 2ml 甲醇中的溶液中添加 50.2mg(0.1mmol) 配体 L1 在 2ml 甲醇中的溶液,反应混合物搅拌 30 分钟。在减压下除去甲醇和用戊烷洗涤棕红色残余物。 $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR(161.97MHz, 300K,  $\text{MeOH-d}_4$ ):  $\delta = 66.4(\text{s}), 25.9(\text{s})$ .

[0244] 实施例 B3:Rh 配合物的制备

[0245] 向 30.6mg(0.05mmol)  $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BAr}_F$  在 2ml 甲醇中的溶液中添加 50.2mg(0.1mmol) 配体 L1 在 2ml 甲醇中的溶液,反应混合物搅拌 30 分钟。在减压下除去甲醇和用戊烷洗涤残余物。 $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR(161.97MHz, 300K,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 62.4(\text{s}), 33.4(\text{d}, ^1J_{\text{PRh}} = 153\text{Hz}), 23.5(\text{d}, ^2J_{\text{PP}} = 23\text{Hz})$ .

[0246] C) 使用实施例

[0247] 所有的操作在氩气下和用脱气溶剂进行。

[0248] 实施例 C1:

[0249] 搅拌在 2ml 甲醇中的 4.73mg(0.0127mmol)  $[\text{Rh}(\text{降冰片二烯})_2]\text{BF}_4$  和 6.67mg(0.0133mmol) 配体 L1(配体与金属的比率 = 1.05)10 分钟。向该溶液中添加 400mg(2.5mmol) 衣康酸二甲酯(DMI)在 4ml 甲醇中的溶液和之后底物浓度是 0.25M 的足够的甲醇(4ml)。用真空抽出氩并且容器通连到供氢(1bar)。打开搅拌器开始氢化。1 小时后,关掉搅拌器并且溶液再次在氩气下放置。通过气相色谱法借助于手性柱(Lipodex E)测定转化率和对其映异构体过量(ee):转化是完全的并且 ee 是 87%。

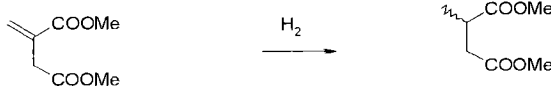
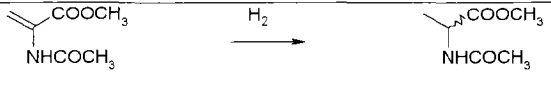
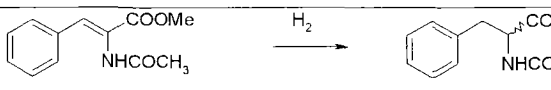
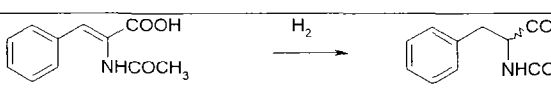
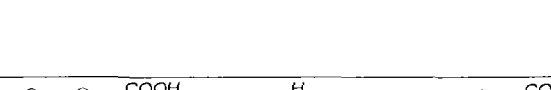

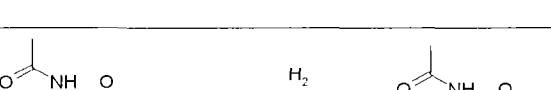
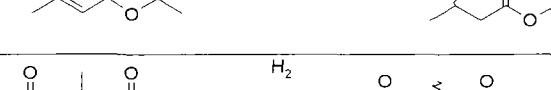
[0250] 实施例 C2-C32:

[0251] 进一步底物的氢化,其在下表 1 中编写,以类似的方式进行。在钢高压釜中进行具有更高氢压的氢化。在这些中,反应溶液在氩逆流下用套管注入到氩-吹扫的高压釜中。

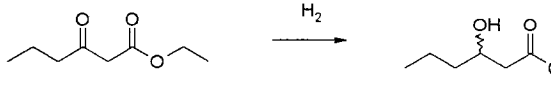
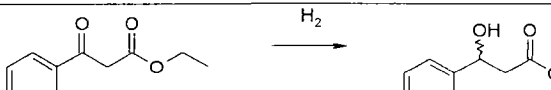
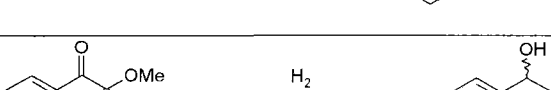
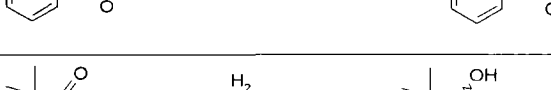
[0252] 结果记录在下表 2 中。表 1 中的缩写意思是:ee = 对其映异构体过量,GC = 气相色谱法, TMS = 三甲基甲硅烷基, HPLC = 高压液相色谱。

[0253] 表 1:底物

[0254]

底物	结构	转化率和 ee 的测定
DMI		具有手性柱: Lipodex-E 的 GC
MAA		具有手性柱: Chirasil-L-val 的 GC
MAC		具有手性柱: Chirasil-L-val 的 GC
ACA		首先用 TMS-重氮甲烷衍生, 然后具有手性柱 Chirasil-L-val 的 GC
MCA		首先用 TMS-重氮甲烷衍生, 然后具有手性柱: Chiracel-OB 的 HPLC
Z-EAAC		具有手性柱: Betadex-110 的 GC
E-EAAC		具有手性柱: Betadex-110 的 GC
MEA		具有手性柱: Chiracel-OD-H 的 HPLC

[0255]

底物	结构	转化率和 ee 的测定
EOP		具有手性柱: Lipodex-E 的 GC
EBAC		具有手性柱: Chiracel-OD-H 的 HPLC
MPG		具有手性柱: Chiracel-OD-J 的 HPLC
KEPL		具有手性柱: Lipodex-E 的 GC

[0256] 表 2: 氢化结果

## [0257]

编号	Lig.	金属	底物	[S]	S/C	溶剂	P	T	t[h]	C(%)	ee(%)
C1	L1	Rh <sup>a)</sup>	DMI	0.25	200	MeOH	1	25	1	100	87
C2	L1	Rh <sup>a)</sup>	DMI	0.36	100	THF	1	25	14	100	96.7
C3	L1	Rh <sup>a)</sup>	MAA	0.25	200	MeOH	1	25	1	100	48
C4 <sup>1)</sup>	L1	Ru <sup>e)</sup>	EOP	0.51	1000	EtOH	80	80	16	100	91
C5	L1	Ru <sup>e)</sup>	EBAC	0.51	1000	EtOH	80	80	20	100	88
C6	L1	Rh <sup>a)</sup>	E-EAAC	0.25	100	EtOH	1	25	21	100	95.6
C7	L1	Rh <sup>a)</sup>	E-EAAC	0.63	500	EtOH	5	25	20	100	95.6
C8	L1	Rh <sup>b)</sup>	ACA	0.1	25	DCE	1	25	1	100	98.6
C9	L1	Rh <sup>c)</sup>	KEPL	0.1	25	甲苯	20	25	14	100	88.8
C10	L2	Rh <sup>a)</sup>	DMI	0.25	200	MeOH	1	25	1	100	99.4
C11 <sup>2)</sup>	L2	Ir <sup>d)</sup>	MEA*	0.25	200	甲苯	80	25	21	100	43
C12	L3	Rh <sup>a)</sup>	MCA	0.25	200	MeOH	5	25	40	91	19
C13	L3	Rh <sup>b)</sup>	MPG	0.25	200	甲苯	80	25	23	100	21
C14 <sup>3)</sup>	L4	Ru <sup>e)</sup>	EOP	0.25	200	EtOH	80	80	21	7	68
C15	L4	Rh <sup>a)</sup>	MAA	0.25	200	MeOH	1	25	1	100	98.8
C16	L4	Rh <sup>a)</sup>	DMI	0.25	200	MeOH	1	25	2	100	82.7
C17 <sup>3)</sup>	L5	Ru <sup>e)</sup>	EOP	0.25	200	EtOH	80	80	21	30	46
C18 <sup>3)</sup>	L6	Ru <sup>e)</sup>	EOP	0.25	200	EtOH	80	80	21	100	10

## [0258]

编号	Lig.	金属	底物	[S]	S/C	溶剂	P	T	t[h]	C(%)	ee(%)
C19	L6	Rh <sup>a)</sup>	MAA	0.25	200	MeOH	1	25	1	100	99
C20	L6	Rh <sup>a)</sup>	DMI	0.25	200	MeOH	1	25	2	100	94.9
C21	L8	Rh <sup>b)</sup>	MAC	0.36	100	DCE	1	25	2	100	97.0
C22 <sup>4)</sup>	L8	Rh <sup>b)</sup>	ACA	0.36	100	DCE	1	25	2	100	88.7
C23	L8	Rh <sup>b)</sup>	MAA	0.36	100	DCE	1	25	2	100	98.8
C24	L8	Rh <sup>c)</sup>	ETPY	0.1	25	甲苯	20	25	14	100	72.2
C25	L8	Rh <sup>c)</sup>	KEPL	0.1	25	甲苯	20	25	14	100	83.3
C26 <sup>5)</sup>	L9	Ru <sup>f)</sup>	KEPL	0.1	25	EtOH	20	25	14	100	83.3
C27	L9	Rh <sup>c)</sup>	KEPL	0.1	25	甲苯	20	25	14	100	73.2
C28	L10	Rh <sup>a)</sup>	MAC	0.1	25	THF	1	25	2	100	92.1
C29	L10	Rh <sup>a)</sup>	MAA	0.36	100	THF	1	25	2	100	94.3
C30 <sup>5)</sup>	L10	Rh <sup>c)</sup>	KEPL	0.1	25	甲苯	20	25	14	100	87.0
C31	L11	Rh <sup>a)</sup>	MAA	0.25	200	MeOH	1	25	1	100	83.2
C32	L11	Rh <sup>a)</sup>	DMI	0.25	200	MeOH	1	25	1	100	94.5

[0259] 附加：<sup>1)</sup>1N HCl(基于溶剂体积的1.2%)；<sup>2)</sup>2当量的四丁基碘化铵/Ir和CF<sub>3</sub>COOH(基于溶剂体积的0.6%)；<sup>3)</sup>1N HCl(基于溶剂体积的0.6%)；<sup>4)</sup>12当量1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷/Ir；<sup>5)</sup>4当量1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷/Ir在表中；

[0260] [S]意思是摩尔底物浓度；S/C意思是底物/催化剂比率；t意思是氢化时间；Lig.意思是配体，Sol.意思是溶剂(MeOH=甲醇；EtOH=乙醇；THF=四氢呋喃；DCE=1,2-二氯乙烷)；金属意思是用于氢化的金属前体：Rh<sup>a)</sup>=[Rh(降冰片二烯)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub>；Rh<sup>b)</sup>=[Rh(环辛二烯)Cl]<sub>2</sub>；Rh<sup>c)</sup>=[Rh(降冰片二烯)三氟甲磺酸]<sub>2</sub>；[Ir<sup>d)</sup>=[Ir(环辛二烯)Cl]<sub>2</sub>；Ru<sup>e)</sup>=[RuI<sub>2</sub>(对-甲基枯烯)]<sub>2</sub>；Ru<sup>f)</sup>=[RuCl<sub>2</sub>(对-甲基枯烯)]<sub>2</sub>；Lig.=配体，C=转化率；Conf.=构型。