

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[ 51 ] Int. Cl<sup>7</sup>  
C07C209/52



[12] 发 明 专 利 说 明 书

C07C209/26 B01J 31/24  
C07F 15/00 C07F 17/02

[21] ZL 专利号 95190058.7

[43] 授权公告日 2003 年 8 月 13 日

[11] 授权公告号 CN 1117727C

[22] 申请日 1995.1.21 [21] 申请号 95190058.7  
[30] 优先权  
[32] 1994. 2. 2 [33] CH [31] 309/94 -0  
[86] 国际申请 PCT/EP95/00221 1995.1.21  
[87] 国际公布 WO95/21151 英 1995.8.10  
[85] 进入国家阶段日期 1995.9.29  
[71] 专利权人 辛根塔参与股份公司  
地址 瑞士巴塞尔  
[72] 发明人 H · P · 贾莱特 F · 斯平德勒  
H -U · 布莱泽 R · G · 汉莱克  
[56] 参考文献  
EP0301457A 1989.02.01 C07C85/12  
审查员 王 静

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利  
商标事务所  
代理人 陈季壮

权利要求书 7 页 说明书 36 页

[54] 发明名称 亚胺的氢化方法

[57] 摘要

在铈催化剂存在下，在升高的压力下，有或无惰性溶剂存在，氢化亚胺的方法，其中反应混合物含有铵或金属氯化物，溴化物或碘化物，并且还含有酸。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种在铈催化剂存在下, 在 5 - 150 巴的氢压下, 有或无惰性溶剂存在, 氢化亚胺的方法, 其中反应混合物含有氯化铵, 溴化铵或碘化铵, 或可溶于反应混合物中的金属氯化物, 溴化物或碘化物, 并且还含有酸。

2. 根据权利要求 1 的方法, 其中亚胺含有至少一个  $>C=N-$  基团。

3. 根据权利要求 1 的方法, 其中亚胺含有至少一个  $>C=N-$  基团和  $>C=N-N-$  基团, 以及不饱和基团  $>C=C<$  和  $>C=O$ 。

4. 根据权利要求 3 的方法, 其中自由键用氢或具有 1 - 22 个碳原子的有机基团或具有 1 - 20 个碳原子和至少一个选自 O, S, N 和 P 杂原子的有机杂原子基团进行饱和; 或者  $>C=N-$  基团的氮原子用  $NH_2$  或具有 1 - 22 个碳原子的伯氨基或具有 2 - 40 个碳原子的仲氨基进行饱和。

5. 根据权利要求 1 的方法, 其中氢化醛亚胺, 酮亚胺或脎。

6. 根据权利要求 5 的方法, 其中亚胺是式 I 的亚胺



氢化后, 形成式 II 的胺



其中

$R_3$  为直链或支链  $C_1 - C_{12}$  烷基, 具有 3 - 8 个环碳原子的环烷基, 通过碳原子键合且具有 3 - 8 个环碳原子和 1 或 2 个选自 O, S 和  $NR_6$  基团的杂原子的杂环烷基, 通过烷基碳原子键合的  $C_7 - C_{16}$  芳烷基或被所述环烷基或杂环烷基或杂芳基取代的  $C_1 - C_{12}$  烷基;

或其中

$R_3$  为  $C_6 - C_{12}$  芳基, 或通过环碳原子键合且在环上具有 1 或 2 个杂原

子的  $C_4-C_{11}$  杂芳基;所述  $C_6-C_{12}$  芳基或  $C_4-C_{11}$  杂芳基是未取代的或被  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $C_1-C_{12}$  烷基,  $C_1-C_{12}$  烷氧基,  $C_1-C_{12}$  烷硫基,  $C_1-C_6$  卤烷基,  $-OH$ ,  $C_6-C_{12}$  芳基,  $C_6-C_{12}$  芳氧基,  $C_6-C_{12}$  芳硫基,  $C_7-C_{16}$  芳烷基,  $C_7-C_{16}$  芳烷氧基,  $C_7-C_{16}$  芳烷硫基, 具有 2-24 个碳原子的仲氨基,  $-CONR_4R_5$  或  $-COOR_4$  取代, 芳基和在芳烷基, 芳烷氧基和芳烷硫基中的芳基是未取代的或被  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $C_1-C_4$  烷基,  $C_1-C_4$  烷氧基,  $C_1-C_4$  烷硫基,  $-OH$ ,  $-CONR_4R_5$  或  $-COOR_4$  取代;

$R_4$  和  $R_5$  各自独立地为氢,  $C_1-C_{12}$  烷基, 苯基或苄基, 或

$R_4$  和  $R_5$  一起为四亚甲基或五亚甲基 或 3-氧杂亚戊基;

$R_6$  与  $R_4$  含义相同;

$R_1$  和  $R_2$  各自独立地为氢原子,  $C_1-C_{12}$  烷基或具有 3-8 个环碳原子的环烷基, 这些基团各自可以是未取代的或被  $-OH$ ,  $C_1-C_2$  烷氧基, 苯氧基, 苄氧基, 具有 2-24 个碳原子的仲氨基,  $-CONR_4R_5$  或  $-COOR_4$  取代;未取代的或如  $R_3$  一样被取代的  $C_6-C_{12}$  芳基或  $C_7-C_{16}$  芳烷基; 或  $-CONR_4R_5$  或  $-COOR_4$ , 其中  $R_4$  和  $R_5$  如前所定义; 或

$R_3$  的定义同上,  $R_1$  和  $R_2$  一起为具有 2-5 个碳原子的亚烷基, 该基团任选被 1 或 2 个  $-O-$ ,  $-S-$  或  $-NR_6-$  基团间隔, 和/或是未取代的或被  $=O$  取代, 和/或与苯, 吡啶, 嘧啶, 呋喃, 噻吩或吡咯稠合; 或

$R_2$  的定义同上,  $R_1$  和  $R_3$  一起为具有 2-5 个碳原子的亚烷基, 该基团任选被 1 或 2 个  $-O-$ ,  $-S-$  或  $-NR_6-$  基团间隔, 和/或是未取代的或被  $=O$  取代, 和/或与苯, 吡啶, 嘧啶, 呋喃, 噻吩或吡咯稠合。

7. 根据权利要求 6 的方法, 其中作为杂芳基的  $R_3$  形成具有 1 或 2 个相同或不同的杂原子的 5 元或 6 元环。

8. 根据权利要求 6 的方法, 其中作为杂芳基取代的烷基的  $R_3$  衍生于具有 1 或 2 个相同或不同的杂原子的 5 元或 6 元环。

9. 根据权利要求 6 的方法, 其中作为杂环烷基或作为杂环烷基取代的烷基的  $R_3$  含有 4-6 个环原子和选自  $O$ ,  $S$  和  $NR_6$  的 1 或 2 个相同或不同的杂原子, 其中  $R_6$  是氢,  $C_1-C_{12}$  烷基, 苯基或苄基。

10. 根据权利要求 6 的方法, 其中作为烷基的  $R_1$ ,  $R_2$  和  $R_3$  是未取代

的或取代的  $C_1 - C_6$  烷基。

11. 根据权利要求 6 的方法, 其中作为未取代的或取代的环烷基的  $R_1$ ,  $R_2$  和  $R_3$  含有 3 - 6 个环碳原子。

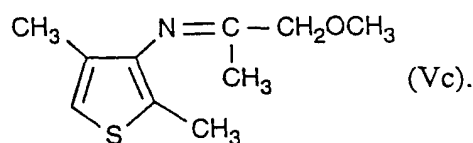
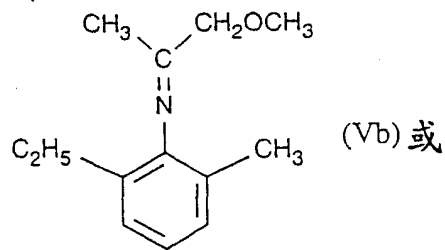
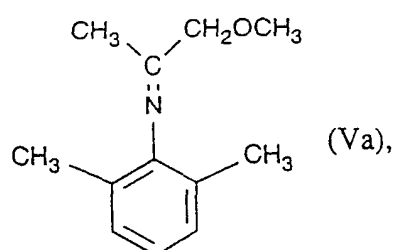
12. 根据权利要求 6 的方法, 其中作为芳基的  $R_1$ ,  $R_2$  和  $R_3$  是未取代的或取代的萘基或苯基, 作为芳烷基的  $R_1$ ,  $R_2$  和  $R_3$  是亚烷基中具有 1 - 10 个碳原子的未取代的或取代的苯基烷基。

13. 根据权利要求 6 的方法, 其中  $R_1$  和  $R_2$  一起或  $R_1$  和  $R_3$  一起分别与它们所连接的碳原子或  $-N=C$  基团形成五或六元环。

14. 根据权利要求 6 的方法, 其中在式 I 中  $R_3$  为 2,6-二- $C_1 - C_4$  烷基苯-1-基,  $R_1$  为  $C_1 - C_4$  烷基,  $R_2$  为  $C_1 - C_4$  烷基,  $C_1 - C_4$  烷氧基甲基或  $C_1 - C_4$  烷氧基乙基。

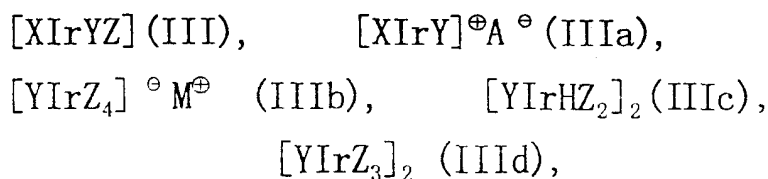
15. 根据权利要求 14 的方法, 其中  $R_3$  为 2,6-二甲基苯-1-基或 2-甲基-6-乙基苯-1-基,  $R_1$  为乙基或甲基,  $R_2$  为甲氧基甲基。

16. 根据权利要求 6 的方法, 其中亚胺相应于下式



17. 根据权利要求 1 的方法, 其中铱催化剂是基本上可溶于反应介质的均相催化剂。

18. 根据权利要求 1 的方法, 其中催化剂符合式 III, IIIa, IIIb, IIIc 或 IIId,



其中 X 为两个烯烃配位体或二烯配位体, Y 为具有仲膦基的二膦

- (a) 其膦基与具有 2-4 个碳原子的碳链键合, 或
- (b) 其膦基直接键合或通过环戊二烯基环邻位上的桥连基团  $-CR_aR_b-$  键合或各自与二茂铁基的环戊二烯基环相连, 或
- (c) 其一个膦基与具有 2 或 3 个碳原子的碳链相连, 另一个膦基与末端与碳链相连的氧原子或氮原子键合, 或
- (d) 其膦基与末端与  $C_2$ -碳链相连的两个氧原子或氮原子键合;

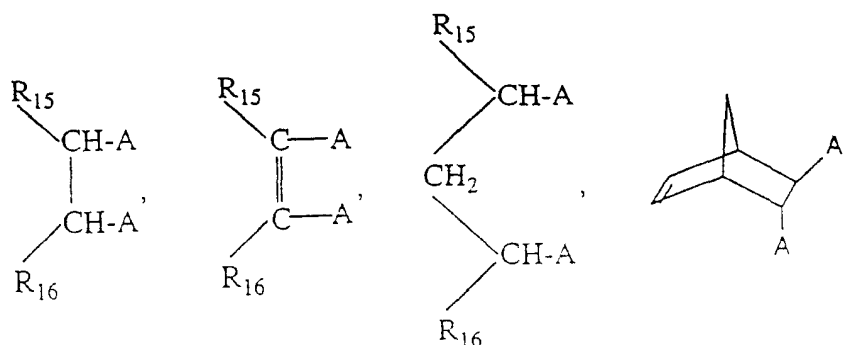
在上述(a), (b), (c)和(d)情况下, 与 Ir 原子一起形成 5-, 6- 或 7-元环, 基团 Z 各自独立地为 Cl, Br 或 I,  $A^\ominus$  是羧基或复合酸的阴离子,  $M^\oplus$  是碱金属阳离子或季铵,  $R_a$  和  $R_b$  彼此独立地为氢,  $C_1-C_8$  烷基,  $C_1-C_4$  氟烷基, 苯基或苄基或是具有 1-3 个  $C_1-C_4$  烷基或  $C_1-C_4$  烷氧基取代基的苯基或苄基。

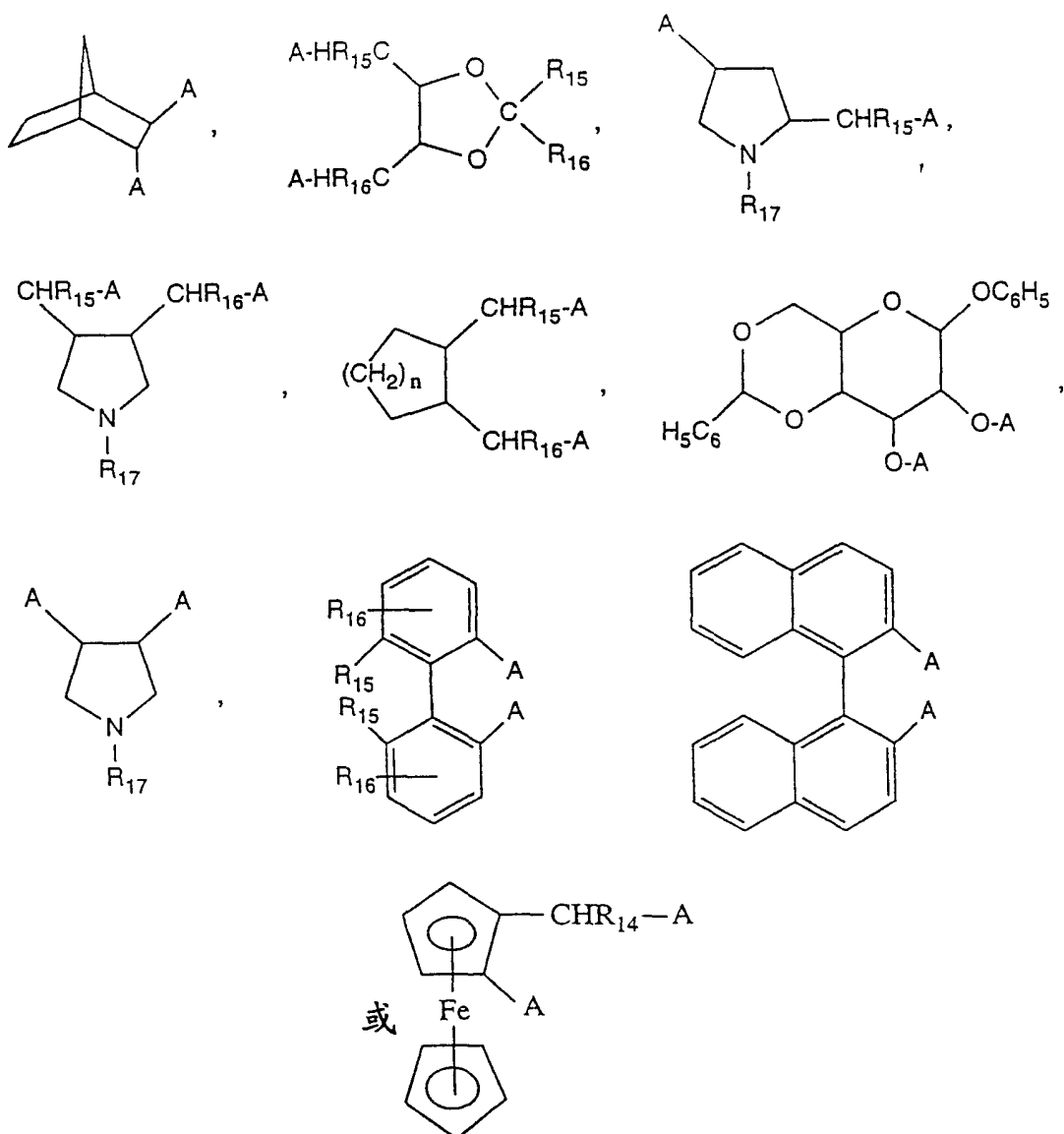
19. 根据权利要求 18 的方法, 其中二膦 Y 含有至少 1 个手性碳原子。

20. 根据权利要求 18 的方法, 其中 X 作为烯烃配位体是支链的或直链的  $C_2-C_{12}$  烯烃; X 作为二烯配位体是具有 4-12 个碳原子的开链或环状二烯。

21. 根据权利要求 18 的方法, 其中仲膦基含有两个相同或不同的下列基团: 直链或支链的  $C_1-C_{12}$  烷基; 未取代的或  $C_1-C_6$  烷基-或  $C_1-C_6$  烷氧基-取代的  $C_5-C_{12}$  环烷基,  $C_5-C_{12}$  环烷基- $CH_2-$ , 苯基或苄基; 或被卤素,  $C_1-C_6$  卤烷基,  $(C_1-C_{12} \text{ 烷基})_3Si$ ,  $(C_6H_5)_3Si$ ,  $C_1-C_6$  卤烷氧基,  $-NH_2$ , 苯基  $_2N-$ , 苄基  $_2N-$ , 吗啉基, 哌啶基, 吡咯烷基,  $(C_1-C_{12} \text{ 烷基})_2N-$ ,  $-铵-X_1^\ominus$ ,  $-SO_3M_1$ ,  $-CO_2M_1$ ,  $-PO_3M_1$  或  $-COO-C_1-C_6$  烷基取代的苯基或苄基, 其中  $M_1$  为碱金属或氢,  $X_1^\ominus$  为一元酸的阴离子。

22. 根据权利要求 18 的方法, 其中二膦 Y 是下式的基团





其中

$R_{15}$  和  $R_{16}$  各自独立地为氢,  $C_1 - C_4$  烷基, 苯基, 苄基或具有 1-3 个  $C_1 - C_4$  烷基或  $C_1 - C_4$  烷氧基取代基的苯基或苄基,

$R_{14}$  为氢,  $C_1 - C_4$  烷基, 苯基, 苄基或具有 1-3 个  $C_1 - C_4$  烷基或  $C_1 - C_4$  烷氧基取代基的苯基或苄基,

$R_{17}$  为氢,  $C_1 - C_4$  烷基, 苯基, 苄基,  $C_1 - C_6$  烷氧基 - CO -,  $C_1 - C_6$  烷基 - CO -, 苯基 - CO -, 萘基 - CO - 或  $C_1 - C_4$  烷基 NH - CO -,

A 是相同的或不同的基团 - PR<sub>2</sub>, 其中 R 为  $C_1 - C_6$  烷基, 环己基, 苯

基, 苄基或具有 1-3 个  $C_1-C_4$  烷基,  $C_1-C_4$  烷氧基,  $-CF_3$  或部分或全部氟化的  $C_1-C_4$  烷氧基取代基的苯基或苄基, 和

$n$  为 0, 1 或 2.

23. 根据权利要求 18 的方法, 其中二膦  $Y$  为

{(R)-1-[(S)-(2-二苯基膦基)二茂铁基]}乙基-二(3,5-二甲基苯基)膦,

{(R)-1-[(S)-(2-二苯基膦基)二茂铁基]}乙基-二(3,5-二甲基-4-N,N-二丙基氨基苯基)膦,

{(R)-1-[(S)-(2-二苯基膦基)二茂铁基]}乙基-二(3,5-二异丙基-4-N,N-二甲基氨基苯基)膦,

{(R)-1-[(S)-(2-二苯基膦基)二茂铁基]}乙基-二(3,5-二异丙基-4-N,N-二苄基氨基苯基)膦,

{(R)-1-[(S)-(2-二苯基膦基)二茂铁基]}乙基-二(3,5-二甲基-4-N,N-二苄基氨基苯基)膦,

{(R)-1-[(S)-(2-二苯基膦基)二茂铁基]}乙基-二(3,5-二甲基-4-(1'-吡咯并)-苯基)膦,

{(R)-1-[(S)-(2-二苯基膦基)二茂铁基]}乙基-二(3,5-二甲基-4-N,N-二戊基氨基苯基)膦,

{(R)-1-[(S)-(2-二苯基膦基)二茂铁基]}乙基-二(3,5-二甲基-4-N,N-二甲基氨基苯基)膦,

1,4-二(二苯基膦基)丁烷, 或

{(R)-1-[(S)-(2-二(4-甲氧基苯基)膦基)二茂铁基]}乙基-二(3,5-二甲基-4-N,N-二甲基氨基苯基)膦.

24. 根据权利要求 1 的方法, 其中氯化铵, 溴化铵或碘化铵, 或可溶于反应混合物中的金属氯化物, 溴化物或碘化物的用量以铈催化剂计为 0.01-200%摩尔.

25. 根据权利要求 1 的方法, 其中所用的金属氯化物, 溴化物或碘化物为碱金属氯化物, 溴化物或碘化物.

26. 根据权利要求 1 的方法, 其中氯化铵, 溴化铵或碘化铵为烷基

中具有 1-6 个碳原子的四烷基铵氯化物, 溴化物或碘化物和金属氯化物, 溴化物或碘化物为钠, 锂或钾的氯化物, 溴化物或碘化物。

27. 根据权利要求 1 的方法, 其中酸是无机或有机酸。

28. 根据权利要求 1 的方法, 其中酸的用量以亚胺计为 0.001 - 50% 重量。

29. 根据权利要求 27 的方法, 其中有机酸为脂族或芳族羧酸, 磺酸, 膦酸或亚膦酸。

30. 根据权利要求 27 的方法, 其中有机酸为乙酸, 丙酸, 三氟乙酸, 氯乙酸或甲磺酸, 无机酸为  $\text{H}_2\text{SO}_4$ 。

31. 根据权利要求 1 的方法, 其中亚胺与铈催化剂的摩尔比为 500000 - 20。

32. 根据权利要求 1 的方法, 其中反应温度为  $-20 - 100^\circ\text{C}$ 。

33. 根据权利要求 1 的方法, 其中氢化在环形反应器中进行。

34. 根据权利要求 1 的方法, 其中在氢化之前或在氢化过程中就地生成的醛亚胺或酮亚胺被氢化。



### 亚胺的氢化方法

本发明涉及在铈催化剂和卤化物存在下，在升高的压力下氢化亚胺的方法，其中反应混合物含有无机或有机酸。

US-A-4 994 615 描述了不对称氢化前手性 *N*-芳基酮亚胺的方法，其中使用具有手性二膦配位体的铈催化剂。US-A-5 011 995 描述了使用相同催化剂对前手性 *N*-芳基酮亚胺进行不对称氢化的方法。US-A-5 112 999 公开了多核铈化合物以及铈的复合盐，其含有二膦配位体，作为氢化亚胺的催化剂。

尽管很明显，特别是在相对大批量或工业规模下，根据所使用的催化剂前体，基质和二膦配位体，所述催化剂频于趋向不同程度的失活，所述均相催化方法还是有价值的。在许多情况下，特别是在升高的温度下，例如短反应时间所必需的 $>25^{\circ}\text{C}$ 的温度，不可能取得完全转化。因此，所述氢化方法在工业应用中，从经济可行性来讲，催化剂产率太低。

现已令人惊奇地发现，若反应混合物中实质上含有卤化物并含有酸，催化剂活性可以提高数 10 倍或更高。意料之外的发现还有，催化剂的失活同时可大大降低或完全避免；在选定的条件下对映选择性高；即使在反应温度高于  $50^{\circ}\text{C}$  时也能达到例如高达 80% 的旋光产率。

本发明涉及在铈催化剂存在下，在升高的压力下，有或无情

性溶剂存在下,氢化亚胺的方法,其中反应混合物含有氯化铵,溴化铵或碘化铵,或可溶于反应混合物中的金属氯化物,溴化物或碘化物,所述金属优选为碱金属;以及另外含有酸。

适宜的亚胺最好是含有至少一个 $>C=N-$ 基团的亚胺。如果这些基团被不对称取代,因而成为具有前手性酮亚胺基团的化合物,则当使用对映选择性或非对映选择性铈催化剂时可在本发明的方法中形成旋光异构体混合物或纯旋光异构体。亚胺可含有其它手性碳原子。上式中的自由键可用氢或具有1—22个碳原子的有机基团或具有1—20个碳原子和至少一个选自O, S, N和P杂原子的有机杂原子基团饱和。 $>C=N-$ 基团的氮原子也可以用 $NH_2$ 或具有1—22个碳原子的伯氨基或具有2—40个碳原子的仲氨基饱和。有机基团例如可以被F, Cl, Br,  $C_1-C_4$  卤烷基(其中卤素优选为F或Cl),  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CONH_2$ ,  $-SO_3H$ ,  $-PO_3H_2$ , 或 $C_1-C_{12}$  烷基酯或酰胺, 或 $-CO_2H$ ,  $-SO_3H$  和 $-PO_3H_2$  基团的苯基酯或苄基酯取代。醛亚胺和酮亚胺基团最好是反应性基团, 这样, 使用本发明的方法, 除了可氢化 $>C=C<$ 和/或 $>C=O$ 基团外, 还可选择性氢化 $>C=N-$ 基团。这里的醛亚胺和酮亚胺基团还包括 $>C=N-N-$ 胂基团。

本发明的方法特别适合于氢化醛亚胺, 酮亚胺和胂, 分别形成相应的胺和胂。酮亚胺优选为N—取代的。优选的是使用手性铈催化剂, 氢化对映体纯的, 手性或前手性酮亚胺以制备旋光异构体, 旋光产率(对映体过量)例如可高于30%, 优选高于50%, 并可达到90%以上。旋光产率表示所形成的两个立体异构体之比, 该比值例如可为大于2:1, 优选大于4:1。

亚胺优选为式 I 的亚胺



氯化后, 形成式 II 的胺



其中

$R_3$  优选为一取代基, 其中

$R_3$  为直链或支链  $C_1-C_{12}$  烷基，具有 3—8 个环碳原子的环烷基，通过碳原子键合且具有 3—8 个环碳原子和 1 或 2 个选自 O, S 和  $NR_6$  基团的杂原子的杂环烷基，通过烷基碳原子键合的  $C_7-C_{16}$  芳烷基或可被所述环烷基或杂环烷基或杂芳基取代的  $C_1-C_{12}$  烷基；

或其中

$R_3$  为  $C_6-C_{12}$  芳基, 或通过环碳原子键合且在环上具有 1 或 2 个杂原子的  $C_4-C_{11}$  杂芳基;  $R_3$  为未取代的或被  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $C_1-C_{12}$  烷基,  $C_1-C_{12}$  烷氧基,  $C_1-C_{12}$  烷硫基,  $C_1-C_6$  卤烷基,  $-OH$ ,  $C_6-C_{12}$  芳基,  $C_6-C_{12}$  芳氧基,  $C_6-C_{12}$  芳硫基,  $C_7-C_{16}$  芳烷基,  $C_7-C_{16}$  芳烷氧基,  $C_7-C_{16}$  芳烷硫基, 具有 2—24 个碳原子的仲氨基,  $-CONR_4R_5$  或  $-COOR_4$  取代, 芳基和在芳烷基, 芳烷氧基和芳烷硫基中的芳基也是未取代的或被  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $C_1-C_4$  烷基,  $C_1-C_4$  烷氧基,  $C_1-C_4$  烷硫基,  $-$

$\text{OH}$ ,  $-\text{CONR}_4\text{R}_5$  或  $-\text{COOR}_4$  取代;

$\text{R}_4$  和  $\text{R}_5$  各自独立地为氢,  $\text{C}_1-\text{C}_{12}$  烷基, 苯基或苄基, 或  $\text{R}_4$  和  $\text{R}_5$  一起为四亚甲基或五亚甲基或 3-氧杂亚戊基;

$\text{R}_6$  与  $\text{R}_4$  含义相同;

$\text{R}_1$  和  $\text{R}_2$  各自独立地为氢原子,  $\text{C}_1-\text{C}_{12}$  烷基或具有 3-8 个环碳原子的环烷基, 这些基团中可以是未取代的或被  $-\text{OH}$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_{12}$  烷氧基, 苯氧基, 苄氧基, 具有 2-24 个碳原子的仲氨基,  $-\text{CONR}_4\text{R}_5$  或  $-\text{COOR}_4$  取代; 未取代的或如  $\text{R}_3$  一样被取代的  $\text{C}_6-\text{C}_{12}$  芳基或  $\text{C}_7-\text{C}_{16}$  芳烷基; 或  $-\text{CONR}_4\text{R}_5$  或  $-\text{COOR}_4$ ; 或

$\text{R}_3$  的定义同上,  $\text{R}_1$  和  $\text{R}_2$  一起为具有 2-5 个碳原子的亚烷基, 该基团可选择性被 1 或 2 个  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$  或  $-\text{NR}_6-$  基团间隔, 和/或是未取代的或被  $=\text{O}$  取代或是上述  $\text{R}_1$  和  $\text{R}_2$  定义中的烷基, 和/或与苯, 吡啶, 嘧啶, 呋喃, 噻吩或吡咯稠合; 或

$\text{R}_2$  的定义同上,  $\text{R}_1$  和  $\text{R}_3$  一起为具有 2-5 个碳原子的亚烷基, 该基团可选择性被 1 或 2 个  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$  或  $-\text{NR}_6-$  基团间隔, 和/或是未取代的或被  $=\text{O}$  取代或是上述  $\text{R}_1$  和  $\text{R}_2$  定义中的烷基, 和/或与苯, 吡啶, 嘧啶, 呋喃, 噻吩或吡咯稠合。

$\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  和  $\text{R}_3$  基团可含有一个或多个手性中心。

$\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  和  $\text{R}_3$  可被相同或不同的基团在任何所需的位置上取代, 例如被 1-5 个; 优选 1-3 个取代基取代。

$\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  和  $\text{R}_3$  适宜的取代基是:

$\text{C}_1-\text{C}_{12}-$ , 优选  $\text{C}_1-\text{C}_6-$ , 特别是  $\text{C}_1-\text{C}_4-$  烷基, 烷氧基或烷硫基, 例如甲基, 乙基, 丙基, 正-, 异-和叔丁基, 戊基, 己基, 辛基, 壬基, 癸基, 十一烷基和十二烷基的异构体, 和相应的

烷氧基和烷硫基；

$C_1-C_6-$ ，优选  $C_1-C_4-$  卤烷基，其中优选  $F$  和  $Cl$  为卤素，例如三氟一或三氟甲基，二氟氯甲基，氟二氯甲基，1,1-二氟乙-1-基，1,1-二氯乙-1-基，1,1,1-三氟一或1,1,1-三氟-乙-2-基，五氟乙基，五氟乙基，1,1,1-三氟-2,2-二氯乙基，正全氟丙基，异全氟丙基，正全氟丁基，氟一或氯一甲基，二氟一或二氯一甲基，1-氟一或1-氯-乙-2-基或-乙-1-基，1-，2-或3-氟一或1-，2-或3-氯-丙-1-基或丙-2-基或丙-3-基，1-氟一或1-氯-丁-1-基，丁-2-基，丁-3-基或丁-4-基，2,3-二氯-丙-1-基，1-氯-2-氟-丙-3-基，2,3-二氯丁-1-基；

$C_6-C_{12}$  芳基，芳氧基或芳硫基，其中芳基优选为萘基和主要是苯基， $C_7-C_{16}$  芳烷基，芳烷氧基和芳烷硫基，其中芳基优选为萘基和主要是苯基，且亚烷基是直链或支链的，含有1-10个，优选1-6个，特别是1-3个碳原子，例如苄基，萘基甲基，1-或2-苯基-乙-1-基或乙-2-基，1-，2-或3-苯基-丙-1-基，丙-2-基或丙-3-基，特别优选苄基；

含有上述芳基的基团还可被单取代或多取代，例如被  $C_1-C_4$  烷基，烷氧基或烷硫基，卤素， $-OH$ ， $-CONR_4R_5$  或  $-COOR_5$  取代，其中  $R_4$  和  $R_5$  如上定义；取代基例如有甲基，乙基，正和异丙基，丁基，相应的烷氧基和烷硫基， $F$ ， $Cl$ ， $Br$ ，二甲基-，甲基乙基-和二乙基-氨基甲酰基和甲氧基-，乙氧基-，苯氧基-和苄氧基羰基；

卤素，优选  $F$  和  $Cl$ ；

具有 2—24 个, 优选 2—12 个, 特别是 2—6 个碳原子的仲氨基, 所述仲氨基优选含有两个烷基, 例如二甲基—, 甲基乙基—, 二乙基, 甲基丙基—, 甲基正丁基—, 二正丙基—, 二正丁基, 二正己基氨基;

$-\text{CONR}_4\text{R}_5$ , 其中  $\text{R}_4$  和  $\text{R}_5$  各自独立地为  $\text{C}_1-\text{C}_{12}$ , 优选  $\text{C}_1-\text{C}_6$ , 特别是  $\text{C}_1-\text{C}_4$ -烷基, 或  $\text{R}_4$  和  $\text{R}_5$  一起为四亚甲基或五亚甲基或 3-氧杂亚戊基, 烷基是直链或支链的, 例如二甲基—, 甲基乙基—, 二乙基—, 甲基正丙基—, 乙基正丙基—, 二正丙基—, 甲基正丁基—, 乙基正丁基—, 正丙基正丁基—和二正丁基—氨基甲酰基;

$-\text{COOR}_4$ , 其中  $\text{R}_4$  为  $\text{C}_1-\text{C}_{12}$ —, 优选  $\text{C}_1-\text{C}_6$ -烷基, 可以是直链或支链的, 例如甲基, 乙基, 正和异丙基, 正, 异和叔丁基, 和戊基, 己基, 庚基, 辛基, 壬基, 癸基, 十一烷基和十二烷基的异构体。

$\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  和  $\text{R}_3$  特别可含有官能团如酮基,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ , 碳双键,  $\text{N}-\text{O}-$ , 芳香卤素和酰胺基。

$\text{R}_3$  作为杂芳基优选为具有 1 或 2 个不同或相同杂原子, 特别是 O, S 或 N 的五元或六元环, 该环优选含有 4 或 5 个碳原子并可与苯稠合。可从中衍生  $\text{R}_1$  的杂芳环的实例为呋喃, 吡咯, 噻吩, 吡啶, 嘧啶, 吲哚和喹啉。

$\text{R}_3$  作为杂芳基取代的烷基优选衍生于具有 1 或 2 个相同或不同的杂原子, 特别是 O, S 或 N 的五元或六元环, 该环优选含有 4 或 5 个碳原子并可与苯稠合。杂芳环的实例为呋喃, 吡咯, 噻吩, 吡啶, 嘧啶, 吲哚和喹啉。

$R_3$  作为杂环烷基或作为杂环烷基取代的烷基优选含有 4—6 个环原子和 1 或 2 个选自 O, S 和  $NR_6$  的相同或不同杂原子。它可与苯稠合, 例如可衍生于吡咯烷, 四氢呋喃, 四氢噻吩, 1,2—二氢化茚, 吡啶烷, 恶唑烷, 哌啶, 哌嗪或吗啉。

$R_1$ ,  $R_2$  和  $R_3$  作为烷基优选为未取代的或取代的  $C_1-C_6-$ , 特别是  $C_1-C_4-$  烷基, 它们可以是直链或支链的。其实例有甲基, 乙基, 正和异丙基, 正, 异和叔丁基, 和戊基, 己基, 庚基, 辛基, 壬基, 癸基, 十一烷基和十二烷基的异构体。

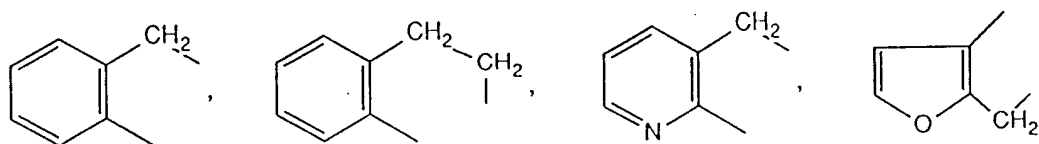
$R_1$ ,  $R_2$  和  $R_3$  作为未取代的或取代的环烷基优选含有 3—6 个, 特别是 5 或 6 个环碳原子。其实例有环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基, 环庚基和环辛基。

$R_1$ ,  $R_2$  和  $R_3$  作为芳基优选未取代的或取代的萘基, 特别是苯基。 $R_1$ ,  $R_2$  和  $R_3$  作为芳烷基优选为在亚烷基中具有 1—10 个, 优选 1—6 个, 特别是 1—4 个碳原子的未取代的或取代的苯基烷基, 亚烷基是直链或支链的。其实例主要有苄基, 1—苯基—乙—1—基, 2—苯基—乙—1—基, 1—苯基—丙—1—基, 1—苯基—丙—2—基, 1—苯基—丙—3—基, 2—苯基—丙—1—基, 2—苯基—丙—2—基和 1—苯基—丁—4—基。

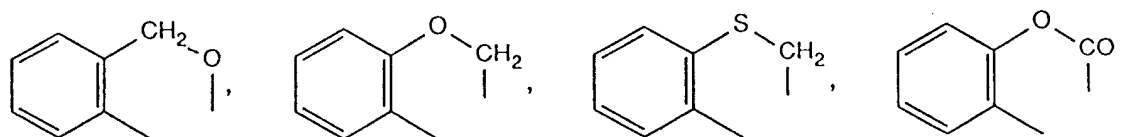
在作为  $-CONR_4R_5$  和  $-COOR_4$  的  $R_2$  和  $R_3$  中,  $R_4$  和  $R_5$  优选为  $C_1-C_6-$ , 特别是  $C_1-C_4-$  烷基, 或  $R_4$  和  $R_5$  一起为四亚甲基, 五亚甲基或 3—氧杂亚戊基。烷基的实例如上所述。

$R_1$  和  $R_2$  一起或  $R_1$  和  $R_3$  一起作为亚烷基优选被 1 个  $-O-$ ,  $-S-$  或  $-NR_6-$ , 优选  $-O-$  间隔。 $R_1$  和  $R_2$  一起或  $R_1$  和  $R_3$  一起优选分别与它们所连接的碳原子或  $-N=C$  基团形成五或六元环。

作为取代基,上文所述优选的在此适用。作为稠合的亚烷基,  $R_1$  和  $R_2$  一起或  $R_1$  和  $R_3$  一起优选为与苯或吡啶稠合的亚烷基。亚烷基的实例有亚乙基, 1,2-或 1,3-亚丙基, 1,2-, 1,3-或 1,4-亚丁基, 1,5-亚戊基和 1,6-亚己基。间隔的或  $=O-$  取代的亚烷基的实例有 2-氧杂-1,3-亚丙基, 2-氧杂-1,4-亚丁基, 2-氧杂-或 3-氧杂-1,5-亚戊基, 3-硫杂-1,5-亚戊基, 2-硫杂-1,4-亚丁基, 2-硫杂-1,3-亚丙基, 2-甲基亚氨基-1,3-亚丙基, 2-乙基亚氨基-1,4-亚丁基, 2-或 3-甲基亚氨基-1,5-亚戊基, 1-氧代-2-氧杂-1,3-亚丙基, 1-氧代-2-氧杂-1,4-亚丁基, 2-氧代-3-氧杂-1,4-亚丁基, 1-氧杂-2-氧代-1,5-亚戊基。稠合亚烷基的实例有:



稠合的, 被间隔的, 未取代的或  $=O-$  取代的亚烷基的实例有:



$R_4$  和  $R_5$  各自独立地优选为氢,  $C_1-C_4$  烷基, 苯基或苄基。 $R_6$  优选为氢或  $C_1-C_4$  烷基。

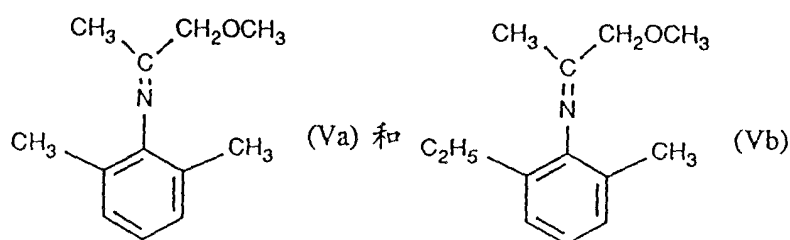
其它优选的基团可由前手性亚胺形成, 其中在式 I 中,  $R_1$ ,  $R_2$



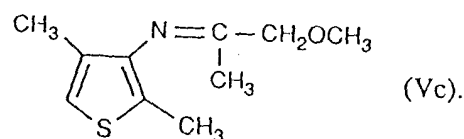
和  $R_3$  彼此不同, 且不是氢。

特别优选的基团是, 在式 I 中  $R_3$  为 2,6-二- $C_1-C_4$  烷基苯-1-基, 特别是 2,6-二甲基苯-1-基或 2-甲基-6-乙基苯-1-基,  $R_1$  为  $C_1-C_4$  烷基, 特别是乙基或甲基,  $R_2$  为  $C_1-C_4$  烷基,  $C_1-C_4$  烷氧基甲基或  $C_1-C_4$  烷氧基乙基, 特别是甲氧基甲基。

在所述化合物中, 式 Va 和 Vb 的亚胺是特别重要的:

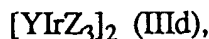
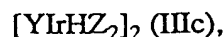


式 Vc 的亚胺同样是重要的:



式 I 的亚胺是已知的或可按照已知的方法由醛或酮和伯胺制得。

银催化剂优选的是基本上可溶于反应介质的均相催化剂。术语“催化剂”也包括在氢化开始时转化为活性催化剂的催化剂前体。催化剂优选的是符合式 III, IIIa, IIIb, IIIc 和 IIId,



其中 X 为两个烯烃配位体或二烯配位体, Y 为具有仲膦基的二膦

(a) 其膦基与具有 2—4 个碳原子的碳链上的不同碳原子键合, 或

(b) 其膦基直接键合或通过环戊二烯基环邻位上的桥连基团— $\text{CR}_a\text{R}_b$ —键合或各自与二茂铁基的环戊二烯基环相连, 或

(c) 其一个膦基与具有 2 或 3 个碳原子的碳链相连, 另一个膦基与末端与碳链相连的氧原子或氮原子键合, 或

(d) 其膦基与末端与  $\text{C}_2$ —碳链相连的两个氧原子或氮原子键合;

结果, 在上述(a), (b), (c)和(d)情况下, 与 Ir 原子一起形成 5—, 6—或 7—元环, 基团 Z 各自独立地为 Cl, Br 或 I,  $\text{A}^-$  是羧酸或复合酸的阴离子,  $\text{M}^+$  是碱金属阳离子或季铵,  $\text{R}_a$  和  $\text{R}_b$  彼此独立地为氢,  $\text{C}_1$ — $\text{C}_8$  烷基,  $\text{C}_1$ — $\text{C}_4$  氟烷基, 苯基或苄基或是具有 1—3 个  $\text{C}_1$ — $\text{C}_4$  烷基或  $\text{C}_1$ — $\text{C}_4$  烷氧基取代基的苯基或苄基。 $\text{R}_b$  优选为氢。 $\text{R}_a$  优选为  $\text{C}_1$ — $\text{C}_4$  烷基, 特别是甲基。

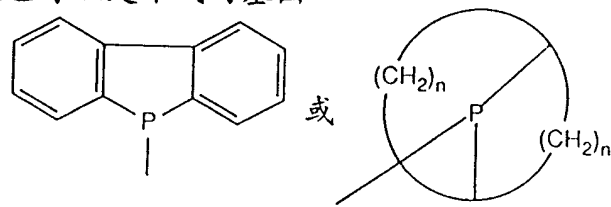
由于使用含有所述配位体的催化剂在不对称氢化反应中导致旋光感应, 二膦 Y 优选含有至少 1 个手性碳原子, 且特别为旋光纯立体异构体(对映体或非对映体), 或一对非对映体。

X 作为烯烃配位体可以是支链的或优选为直链的  $\text{C}_2$ — $\text{C}_{12}$  烯

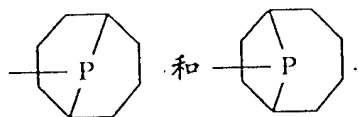
烃,特别是  $C_2-C_6$  烯烃。其实例有十二碳烯,癸烯,辛烯,1-,2-或3-己烯,1-,2-或3-戊烯,1-或2-丁烯,丙烯和乙烯。 $X$  作为二烯配位体可以是具有4-12个,优选5-8个碳原子的开链或环状二烯,二烯基团优选被1个或2个饱和碳原子分开。其实例有丁二烯,戊二烯,己二烯,庚二烯,辛二烯,癸二烯,十二碳二烯,环戊二烯,环己二烯,环庚二烯,环辛二烯和被桥连的环二烯如降冰片二烯和二环-2,2,2-辛二烯。己二烯,环辛二烯和降冰片二烯是优选的。

膦基团优选含有两个相同或不同的,优选相同的,未取代的或取代的具有1-20个,特别是1-12个碳原子的烷基。优选的是其中仲膦基含有两个相同或不同的下列基团的二膦:直链或支链的  $C_1-C_{12}$  烷基;未取代的或  $C_1-C_6$  烷基-或  $C_1-C_6$  烷氧基-取代的  $C_5-C_{12}$  环烷基,  $C_5-C_{12}$  环烷基- $CH_2-$ , 苯基或苄基;和被卤素(例如  $F$ ,  $Cl$  或  $Br$ ),  $C_1-C_6$  卤烷基,  $(C_1-C_{12}$  烷基) $_3Si$ ,  $(C_6H_5)_3Si$ ,  $C_1-C_6$  卤烷氧基(例如三氟甲氧基),  $-NH_2$ , 苯基 $_2N-$ , 苄基 $_2N-$ , 吗啉基, 哌啶基, 吡咯烷基,  $(C_1-C_{12}$  烷基) $_2N-$ , 一铵- $X_1^-$ ,  $-SO_3M_1$ ,  $-CO_2M_1$ ,  $-PO_3M_1$  或  $-COO-C_1-C_6$  烷基(例如  $-COOCH_3$ )取代的苯基或苄基,其中  $M_1$  为碱金属或氢,  $X_1^-$  为一元酸的阴离子。 $M_1$  优选为  $H$ ,  $Li$ ,  $Na$  或  $K$ 。 $A_1^-$  作为一元酸的阴离子优选为  $Cl^-$ ,  $Br^-$  或羧酸的阴离子,例如甲酸根,乙酸根,三氟乙酸根或三氟乙酸根。

仲膦基也可以是下式的基团



其中  $m$  和  $n$  各自独立地为整数 2—10,  $m+n$  之和为 4—12, 特别是 5—8。其实例为下式的 [3.3.1]—和 [4.2.1]—*phobyl*



优选的含有 1—6 个碳原子的烷基的实例有甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正, 异和叔丁基以及戊基和己基的异构体。未取代的或烷基取代的环烷基的实例有环戊基, 环己基, 甲基—或乙基—环己基和二甲基环己基。烷基—, 烷氧基—或卤烷氧基—取代的苯基和苄基的实例有甲基苯基, 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, 三氟甲氧基苯基和双—三氟甲氧基苯基。优选的膦基是那些含有相同或不同的, 优选相同的选自  $C_1-C_6$  烷基, 未取代的或具有 1—3 个  $C_1-C_4$  烷基或  $C_1-C_4$  烷氧基取代基的环戊基和环己基, 苄基, 特别是未取代的或具有 1—3 个  $C_1-C_4$  烷基,  $C_1-C_4$  烷氧基,  $F$ ,  $Cl$ ,  $C_1-C_4$  氟烷基或  $C_1-C_4$  氟烷氧基取代基的苯基的膦基。

$Y$  作为二膦优选具有式  $IV$ ,  $IVa$ ,  $IVb$ ,  $IVc$  或  $IVd$ ,

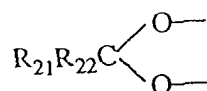




其中

$R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_{10}$  和  $R_{11}$  各自独立地为具有 1—20 个碳原子的烷基, 可以是未取代的或被下列基团所取代:  $C_1-C_6$  烷基,  $C_1-C_6$  烷氧基, 卤素,  $C_1-C_6$  卤烷基,  $(C_1-C_{12}$  烷基) $_3Si$ ,  $(C_6H_5)_3Si$ ,  $C_1-C_6$  卤烷氧基,  $-NH_2$ , 苯基 $_2N-$ , 苄基 $_2N-$ , 吗啉基, 哌啶基, 吡咯烷基,  $(C_1-C_{12}$  烷基) $_2N-$ ,  $-铵-X_1^-$ ,  $-SO_3M_1$ ,  $-CO_2M_1$ ,  $-PO_3M_1$  或  $-COO-C_1-C_6$  烷基, 其中  $M_1$  为碱金属或氢,  $X_1^-$  为一元酸的阴离子;

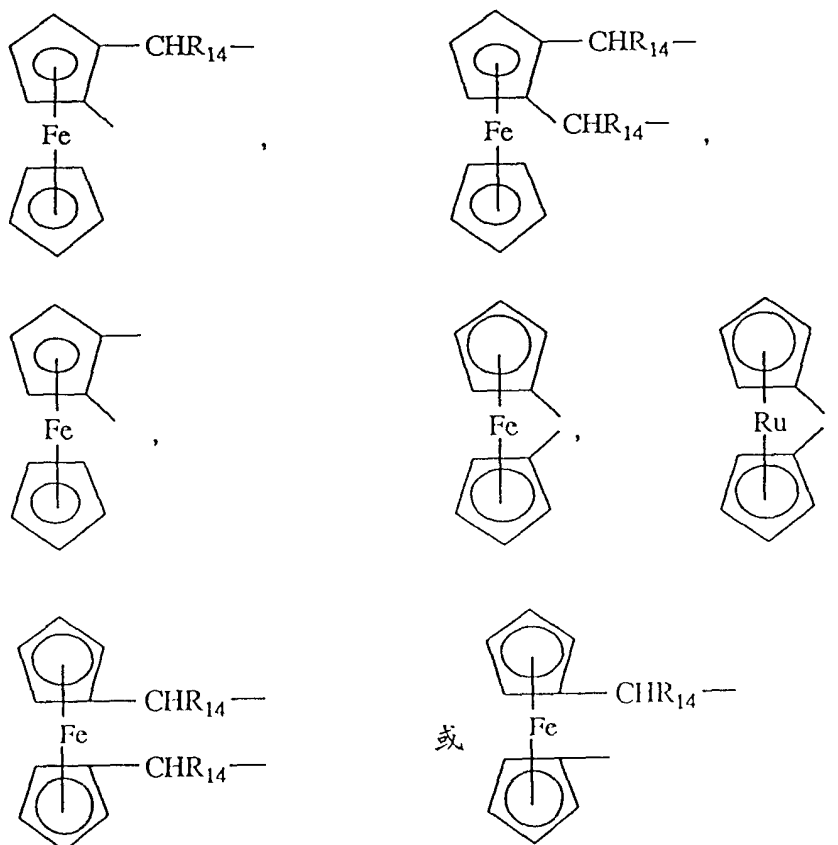
$R_9$  为未取代的或被  $C_1-C_6$  烷基,  $C_5-$  或  $C_6-$  环烷基, 苯基, 萘基或苄基所取代的直链  $C_2-C_4$  亚烷基; 具有 4—10 个碳原子的 1,2- 或 1,3- 环亚烷基或一 环亚烯基, 一二环亚烷基或一二环亚烯基, 这些基团可以是未取代的或被  $C_1-C_6$  烷基, 苯基或苄基取代; 具有 4—10 个碳原子的 1,2- 或 1,3- 环亚烷基或一 环亚烯基, 一二环亚烷基或一二环亚烯基, 这些基团可以是未取代的或被  $C_1-C_6$  烷基, 苯基或苄基取代, 并且亚甲基或  $C_2-C_4$  亚烷基连在其 1 位和/或 2 位或 3 位上; 在 2,3- 位上被



取代的和未取代的或在 1,4- 位上被  $C_1-C_6$  烷基, 苯基或苄基取代的 1,4- 亚丁基, 其中  $R_{21}$  和  $R_{22}$  各自独立地为氢,  $C_1-C_6$  烷基, 苯基或苄基; 3,4- 或 2,4- 亚吡咯烷基或 2- 亚甲基- 吡咯烷-4

一基, 其氮原子可被氢,  $C_1-C_{12}$  烷基, 苯基, 苄基,  $C_1-C_{12}$  烷氧羰基,  $C_1-C_8$  酰基或  $C_1-C_{12}$  烷氧羰基取代; 或 1,2-亚苯基, 2-亚苄基, 1,2-亚二甲苯基, 1,8-亚萘基, 2,2'-二亚萘基或 2,2'-二亚苯基, 这些基团可以是未取代的或被  $C_1-C_4$  烷基取代;

或  $R_9$  为下式的基团



其中  $R_{14}$  为氢,  $C_1-C_8$  烷基,  $C_1-C_4$  氟烷基, 苯基或具有 1-

3 个  $C_1-C_4$  烷基或  $C_1-C_4$  烷氧基取代基的苯基；

$R_{12}$  为未取代的或被  $C_1-C_6$  烷基,  $C_5-$  或  $C_6-$  环烷基, 苯基, 萘基或苄基取代的直链  $C_2-$  或  $C_3$  亚烷基; 具有 4—10 个碳原子的 1,2—或 1,3—环亚烷基或—环亚烯基, —二环亚烷基或—二环亚烯基, 这些基团可以是未取代的或被  $C_1-C_6$  烷基, 苯基或苄基取代; 具有 4—10 个碳原子的 1,2—或 1,3—环亚烷基或—环亚烯基, —二环亚烷基或—二环亚烯基, 这些基团可以是未取代的或被  $C_1-C_6$  烷基, 苯基或苄基取代, 并且亚甲基或  $C_2-C_4$  亚烷基连在其 1 位和/或 2 位或 3 位上; 3,4—或 2,4—亚吡咯烷基或 3—亚甲基—吡咯烷—4—基, 其氮原子可被氢,  $C_1-C_{12}$  烷基, 苯基, 苄基,  $C_1-C_{12}$  烷氧羰基,  $C_1-C_8$  酰基或  $C_1-C_{12}$  烷氨羰基取代; 或 1,2—亚苯基, 2—亚苄基, 1,2—, 2,3—或 1,8—亚萘基, 这些基团可以是未取代的或被  $C_1-C_4$  烷基取代; 和

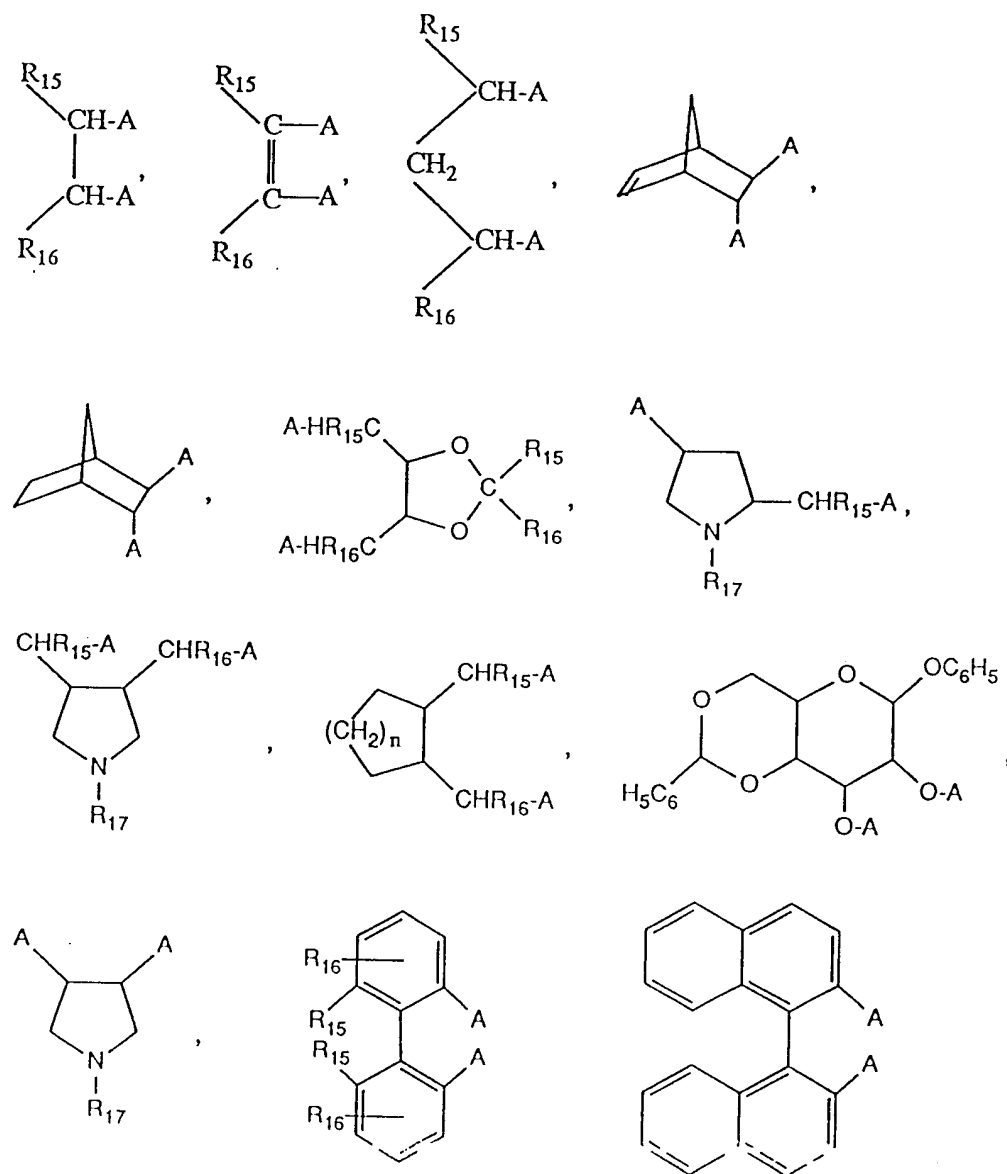
$R_{13}$  为未取代的或被  $C_1-C_6$  烷基,  $C_5-$  或  $C_6-$  环烷基, 苯基, 萘基或苄基取代的直链  $C_2$  亚烷基; 具有 4—10 个碳原子的 1,2—环亚烷基或—环亚烯基, —二环亚烷基或二环亚烯基, 这些基团可以是未取代的或被  $C_1-C_6$  烷基, 苯基或苄基取代; 3,4—亚吡咯烷基, 其氮原子可被氢,  $C_1-C_{12}$  烷基, 苯基, 苄基,  $C_1-C_{12}$  烷氧羰基,  $C_1-C_8$  酰基或  $C_1-C_{12}$  烷氨羰基取代; 或未取代的或被  $C_1-C_4$  烷基取代的 1,2—亚苯基, 或为去掉单糖或二糖邻位上两个羟基的基团, 和

$R_c$  为氢,  $C_1-C_4$  烷基, 苯基或苄基。

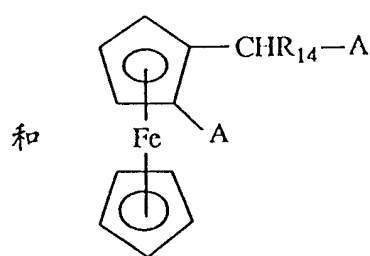
$R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_{10}$  和  $R_{11}$  优选为相同的或不同的, 最好是相同的下列基团:  $C_1-C_6$  烷基, 未取代的或具有 1—3 个  $C_1-C_4$  烷基或  $C_1$

— $C_4$  烷氧基取代基的环戊基或环己基，苄基，特别是未取代的或具有 1—3 个  $C_1$ — $C_4$  烷基， $C_1$ — $C_4$  烷氧基， $F$ ， $Cl$ ， $C_1$ — $C_4$  氟烷基或  $C_1$ — $C_4$  氟烷氧基取代基的苯基。

二膦 Y 的优选亚类可由下式形成







其中

$R_{15}$  和  $R_{16}$  各自独立地为氢,  $C_1-C_4$  烷基, 苯基, 苄基或具有 1—3 个  $C_1-C_4$  烷基或  $C_1-C_4$  烷氧基取代基的苯基或苄基,

$R_{14}$  为氢,  $C_1-C_4$  烷基, 苯基, 苄基或具有 1—3 个  $C_1-C_4$  烷基或  $C_1-C_4$  烷氧基取代基的苯基或苄基,

$R_{17}$  为氢,  $C_1-C_4$  烷基, 苯基, 苄基,  $C_1-C_6$  烷氧基—CO—,  $C_1-C_6$  烷基—CO—, 苯基—CO—, 萘基—CO—或  $C_1-C_4$  烷基 NH—CO—,

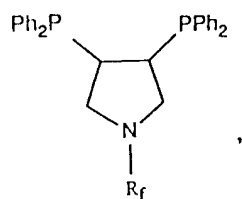
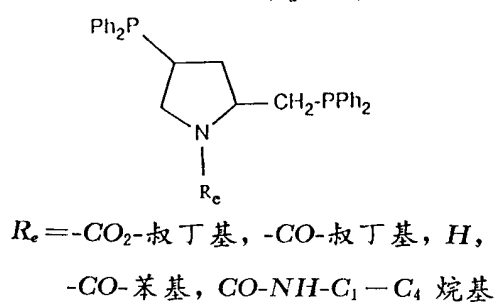
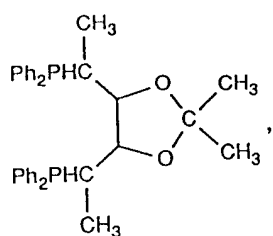
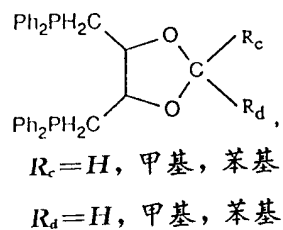
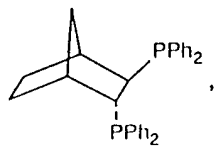
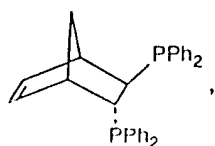
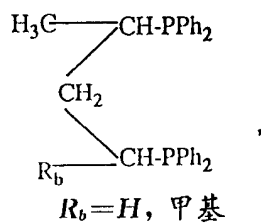
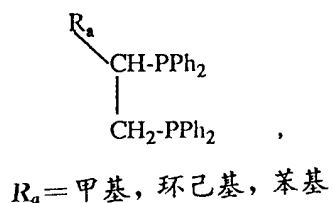
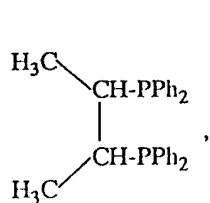
$A$  可以是相同的或不同的基团— $PR_2$ , 其中  $R$  为  $C_1-C_6$  烷基, 环己基, 苯基, 苄基或具有 1—3 个  $C_1-C_4$  烷基,  $C_1-C_4$  烷氧基, — $CF_3$  或部分或全部氟化的  $C_1-C_4$  烷氧基取代基的苯基或苄基,

和

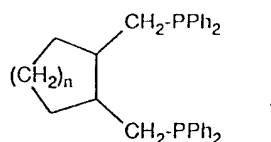
$n$  为 0, 1 或 2。

在所述的二膦中, 手性取代的化合物是特别优选的。

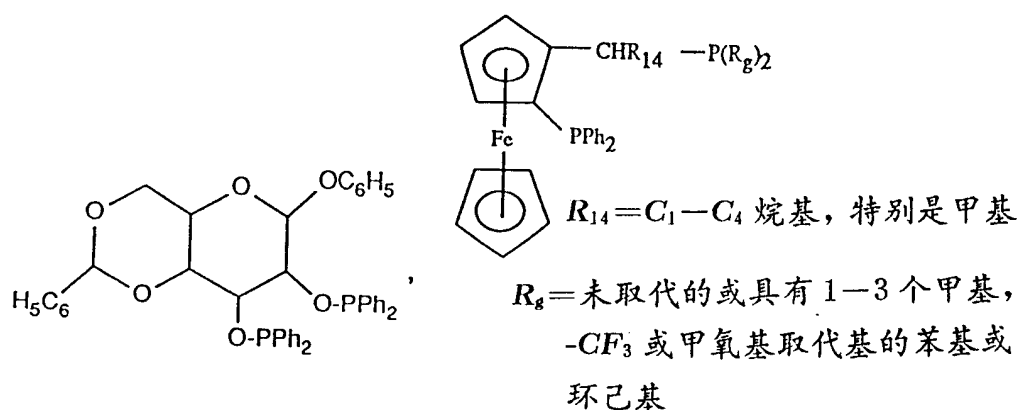
二膦  $Y$  的一些优选的实例如下( $Ph$  为苯基):



$R_f = C_1 - C_4 \text{ 烷基, 苄基}$



$n = 0, 1 \text{ 或 } 2$



有关适宜的二膦和二次膦酸盐例如请见 *H. B. Kagan in Chiral Ligands for Asymmetric Catalysis, Asymmetric Synthesis, Volume 5, pp. 13—23, Academic Press, Inc., N. Y. (1985)*。有关二茂铁基二膦配位体的制备例如请见 *EP—A—0 564 406* 和 *T. Hayashi et al. in Bull. Chem. Soc. Jpn., 53, pages 1136—1151*。

式 IIIa 中的  $A^-$  可衍生于无机或有机羟基酸。这类酸的实例有  $H_2SO_4$ ,  $HClO_4$ ,  $HClO_3$ ,  $HBrO_4$ ,  $HIO_4$ ,  $HNO_3$ ,  $H_3PO_3$ ,  $H_3PO_4$ ,  $CF_3SO_3H$ ,  $C_6H_5SO_3H$ ,  $CF_3COOH$  和  $CCl_3COOH$ 。可从中衍生  $A^-$  的复合酸例如为具有元素  $B$ ,  $P$ ,  $As$ ,  $Sb$  和  $Bi$  的卤代复合酸。式 IIIa 中的  $A^-$  的优选实例为  $ClO_4^-$ ,  $CF_3SO_3^-$ ,  $BF_4^-$ ,  $B(\text{苯基})_4^-$ ,  $PF_6^-$ ,  $SbCl_6^-$ ,  $AsF_6^-$  和  $SbF_6^-$ 。

当式 IIIb 中的  $M^+$  为碱金属阳离子时, 例如可为  $Li$ ,  $Na$ ,  $K$ ,  $Rb$  或  $Cs$  阳离子。当  $M^+$  为季铵时, 可含有总共 4—40 个, 优选 4—24 个碳原子。 $M^+$  可相应于苯基  $N^+(C_1-C_6 \text{ 烷基})_3$ , 苄基  $N^+(C_1-C_6 \text{ 烷基})_3$  或  $(C_1-C_6 \text{ 烷基})_4N^+$ 。式 IIIb 中的  $M^+$  优选为  $Li^+$ ,  $Na^+$  或  $K^+$  或  $(C_1-C_6 \text{ 烷基})_4N^+$ 。

式 III 中的  $Z$  优选为  $Br$  或  $Cl$ , 特别是  $Cl$ 。式 IIIb 中的  $Z$  优选

为 *Br* 或 *I*, 式 *IIIc* 和式 *IIIId* 中的 *Z* 优选为 *I*。

可优选用于式 (*III*) 催化剂的特别适宜的二膦配位体例如为:

{(*R*)-1-[(*S*)-(2-二苯基膦基)二茂铁基]}乙基-二(3,5-二甲基-4-*N,N*-二丙基氨基苯基)膦,

{(*R*)-1-[(*S*)-(2-二苯基膦基)二茂铁基]}乙基-二(3,5-二异丙基-4-*N,N*-二甲基氨基苯基)膦,

{(*R*)-1-[(*S*)-(2-二苯基膦基)二茂铁基]}乙基-二(3,5-二异丙基-4-*N,N*-二苄基氨基苯基)膦,

{(*R*)-1-[(*S*)-(2-二苯基膦基)二茂铁基]}乙基-二(3,5-二甲基-4-*N,N*-二苄基氨基苯基)膦,

{(*R*)-1-[(*S*)-(2-二苯基膦基)二茂铁基]}乙基-二(3,5-二甲基-4-(1'-吡咯并)-苄基)膦,

{(*R*)-1-[(*S*)-(2-二苯基膦基)二茂铁基]}乙基-二(3,5-二甲基-4-*N,N*-二戊基氨基苯基)膦,

{(*R*)-1-[(*S*)-(2-二苯基膦基)二茂铁基]}乙基-二(3,5-二甲基-4-*N,N*-二甲基氨基苯基)膦,

1,4-二(二苯基膦基)丁烷,

{(*R*)-1-[(*S*)-(2-二(4-甲氧基苯基)膦基)二茂铁基]}乙基-二(3,5-二甲基-4-*N,N*-二甲基氨基苯基)膦, 和优选

{(*R*)-1-[(*S*)-(2-二苯基膦基)二茂铁基]}乙基-二(3,5-二甲基-苯基)膦。

催化剂的制备是已知的, 例如可见 *US-A-4 994 615*, *US-A-5 011 995*, *US-A-5 112 999* 和 *EP-A-0 564 406*。式 *III* 催化剂的制备例如可通过使式  $[IrXZ]_2$  二铱复合物与二膦 *Y* 反应来

进行。铈催化剂可作为分离的化合物加入到反应混合物中。然而已证明，在反应之前有或无溶剂就地生成催化剂并选择性地加入部分或全部酸和铵或碱金属卤化物是有利的。

铈催化剂的优选用量以亚胺计为 0.0001—10%(摩尔)，优选 0.001—10%(摩尔)，更优选 0.01—5%(摩尔)。

亚胺与铈催化剂的摩尔比例如可为 5000000—10，优选 2000000—20，更优选 1000000—20，甚至更优选 500000—20，最好 500000—100。

此方法的优选温度为-20—100℃，优选 0—80℃，更优选 10—70℃，氢压优选为  $2 \times 10^5$ — $1.5 \times 10^7$  Pa (5—150 巴)，特别是  $10^6$ — $10^7$  Pa (10—100 巴)。

所用的氯化物，溴化物和碘化物的优选使用浓度以反应混合物的体积计为 0.01—500 mmol/l，特别是 0.01—50 mmol/l。

本发明的方法还包括同时使用铵或金属氯化物，溴化物或碘化物。氯化物，溴化物和碘化物的优选用量以铈催化剂计为 0.01—200%(摩尔)，优选 0.05—100%(摩尔)，更优选 0.5—50%(摩尔)。碘化物是优选的。铵优选为烷基中具有 1—6 个碳原子的四烷基铵，金属优选为钠，锂或钾。特别优选的是碘化四丁基铵和钠。

如果在反应混合物中是可溶的并且可以排除与其它反应物的氧化反应，实际上任何金属，即元素周期表中的主族和副族金属的氯化物，溴化物和碘化物都可用于本发明的方法中。

反应可在有或无溶剂下进行。可单独使用或作为溶剂混合物使用的溶剂最好为非质子传递溶剂。其实例有：脂族和芳族烃如戊烷，己烷，环己烷，甲基环己烷，苯，甲苯和二甲苯；醚如乙醚，二

乙二醇二甲醚, 四氢呋喃和二恶烷; 卤化烃如二氯甲烷, 氯仿, 1, 1, 2, 2-四氯乙烷和氯苯; 酯和内酯如乙酸乙酯, 丁内酯和戊内酯; 酰胺和内酰胺如二甲基甲酰胺, 二甲基乙酰胺和 *N*-甲基吡咯烷酮以及酮如丙酮, 二丁酮, 甲基异丁基酮和甲氧基丙酮。

本发明的方法还包括同时使用酸。所用的酸可以是无机酸或优选有机酸。酸的优选用量是与铈催化剂至少相同的摩尔量(相当于催化量), 也可以过量。过量使用甚至可以达到把酸作为溶剂使用。以胺量计, 优选使用 0.001—50%(重量), 特别是 0.1—50%(重量)的酸。在许多情况下, 使用无水酸是有利的。

无机酸的一些实例有  $H_2SO_4$ , 高度浓缩的硫酸(发烟硫酸),  $H_3PO_4$ , 正磷酸,  $HF$ ,  $HCl$ ,  $HBr$ ,  $HI$ ,  $HClO_4$ ,  $HBf_4$ ,  $HPF_6$ ,  $HAsF_6$ ,  $HSbCl_6$ ,  $HSbF_6$  和  $HB(\text{苯基})_4$ 。 $H_2SO_4$  是特别优选的。

有机酸的实例有脂族或芳族羧酸、磺酸、膦酸或亚膦酸, 优选具有 1—20, 特别是具有 1—12, 最好具有 1—6 个碳原子的脂族或芳族, 选择性卤化(氟化或溴化)的羧酸, 磺酸, 磷(V)酸(例如膦酸, 亚膦酸)。其实例有甲酸, 乙酸, 丙酸, 丁酸, 苯甲酸, 苯乙酸, 环己烷羧酸, 氯乙酸, 氟乙酸, 二氯乙酸, 二氟乙酸, 三氯乙酸, 三氟乙酸, 氯苯甲酸, 甲磺酸, 乙磺酸, 苯磺酸, 对甲苯磺酸, 氯苯磺酸, 三氯甲磺酸, 甲基膦酸和苯基膦酸。优选的酸为乙酸, 丙酸, 三氟乙酸, 甲磺酸和氯乙酸。

具有无机或有机性质的酸性离子交换剂也可作为酸使用。

具体讲, 本发明的方法可如下进行, 首先例如将  $(Ir\text{-二烯 } Cl)_2$  溶于溶剂或酸或两者中制备催化剂, 加入二膦, 然后加入碱金属或卤化铵, 搅拌混合物。 $(Ir\text{-二烯 } Cl)_2$  也可以固体形式使用。在高压釜中将亚胺溶液加到所述催化剂溶液中(反之亦然), 通入氢压,

排掉保护气。有利的是确保催化剂溶液短时间停留，在催化剂制备之后尽快对亚胺进行氢化。必要时加热反应混合物，然后氢化。适当时，在反应停止后冷却反应混合物，高压釜减压。可在氮气压下从高压釜中清除反应混合物，用已知的方法，例如沉积，萃取或蒸馏，分离和纯化氢化了的有机化合物。

在氢化醛亚胺和酮亚胺的情况下，可在氢化前或氢化过程中就地形成醛亚胺和酮亚胺。优选的方式是，将胺和醛或酮混合，加到催化剂溶液中，就地形成的醛亚胺或酮亚胺被氢化。然而，还有可能与催化剂一起将胺，酮或醛同时用做初始物料，向其中加入酮或醛或胺，一次加入或计量加入均可。

在不同形式的反应器中，氢化可以连续进行或批量进行。优选的是使用混合效果好且散热好的反应器，如环形反应器。在使用少量催化剂时，这种反应器特别令人满意。

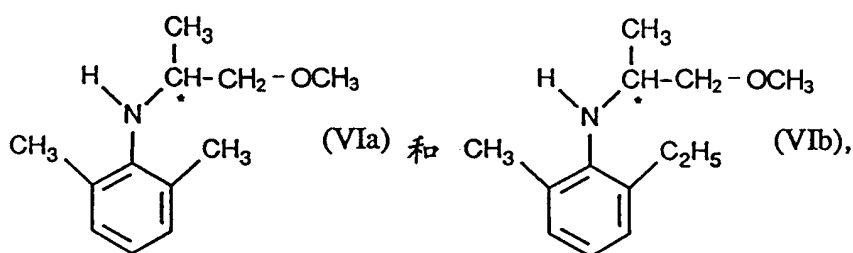
本发明的方法生产相应的胺反应时间短，同时化学转化率高，即使在 50℃ 以上相对高的温度下和亚胺对催化剂高摩尔比时，也可得到 70% 或更高的良好旋光产率(*ee*)。

按本发明的方法氢化的有机化合物，例如胺，是生物活性物质或制备这些物质的中间体，特别是用在药物和农药制备的领域中。例如，O,O-二烷基芳基酮亚胺衍生物，尤其是那些具有烷基和/或烷氧基烷基基团的衍生物是有效的杀真菌剂，特别是除早剂。衍生物可以是胺盐，酰胺，例如氯乙酸，叔胺和铵盐(例如见 EP-A-0 077 755 和 EP-A-0 115 470)。

在此，特别重要的是根据本发明的方法，可由式(V)的亚胺制备的下式所示的旋光活性胺：



其中  $R_{01}$ ,  $R_{02}$  和  $R_{03}$  各自独立地为  $C_1-C_4$  烷基,  $R_{04}$  是  $C_1-C_4$  烷基或  $C_1-C_4$  烷氧基甲基或  $C_1-C_4$  烷氧基乙基, 尤其是可由式(Va)和式(Vb)的亚胺制备的下式所示的胺:



可用常规的方法用氯乙酸将其转化为所需的  $N$ -氯乙酰苯胺型除草剂。

下面的实施例用以更加详细地描述本发明。化学转化率用气相色谱[DB 17/30 W 柱(5m), 制造商: JCW Scientific Inc. USA, 温度控制:  $60^{\circ}\text{C}/1$  分钟至  $220^{\circ}\text{C}$ ,  $\Delta T: 10^{\circ}\text{C}/\text{分钟}$ ]。旋光产率(对映体过量)用气相色谱[Chirasil-Val 柱, 50m, 制造商: Alltech, USA,  $T=150^{\circ}\text{C}$ , 等温]或 HPLC(Chiracel OD 柱)或  $^1\text{H-NMR}$  光谱(使用位移试剂)测定。

#### 实施例 1

$N$ -(2'-甲基-6'-乙基-苯-1'-基)- $N$ -(1-甲氧基甲基)乙胺的制备



将 17.2mg(0.027mmol)  $\{(R)-1-[(S)-2-(\text{二苯基膦基})\text{二茂铁基}]\}$  乙基-二(3,5-二甲基苯基)膦和 40mg(0.108mmol) 碘化四丁胺相继加入到 8.8mg(0.013mmol)  $[\text{Ir}(1,5\text{-环亚辛基})\text{Cl}]_2$  的 10ml 乙酸(脱气)溶液中并搅拌 15 分钟。另外, 将 412g(2mol)  $N-(2'\text{-甲基-6'-乙基-苯-1'-基})-N-(1\text{-甲氧基甲基})\text{亚乙-1-基胺}$  溶于 70ml 乙酸(脱气)。将亚胺溶液和催化剂溶液相继转移到在惰性气氛下的 1000ml 钢制高压釜中。用氢循环四次置换惰性气体(10 巴, 常压)。然后, 施加 80 巴的氢压并将高压釜加热至 50℃。反应 18 小时后停止反应并将反应溶液冷却至室温。解除氢压, 在加压下将反应溶液从高压釜中排出。转化率为 100%。加入 100ml 甲苯, 然后在旋转蒸发器中除去甲苯和乙酸。在高真空(0.1 毫巴)下蒸馏残余物, 得到 401g(产率 97%)纯  $N-(2'\text{-甲基-6'-乙基-苯-1'-基})-N-(1\text{-甲氧基甲基})\text{乙胺}$ 。通过快速色谱[硅胶 0.040-0.063mm, 洗脱剂: 己烷/乙酸乙酯(10:1)]纯化样品(2g)以测定对映体纯度。旋光产率为 75.6%(S)。

## 实施例 2

$N-(2'\text{-甲基-6'-乙基-苯-1'-基})-N-(1\text{-甲氧基甲基})\text{乙胺}$  的制备

将 10.4mg(0.0155mmol)  $[\text{Ir}(1,5\text{-环亚辛基})\text{Cl}]_2$ , 21.4mg(0.0335mmol)  $\{(R)-1-[(S)-2-(\text{二苯基膦基})\text{二茂铁基}]\}$  乙基-二(3,5-二甲基苯基)膦和 50mg(0.136mmol) 碘化四丁胺溶于 2.5ml 乙酸(脱气)并搅拌 15 分钟。另外, 将 17g(0.083mol) 2-甲基-6-乙基苯胺溶于 9g 无水甲氧基丙酮。将甲氧基丙酮溶液和催化剂溶液相继转移到在惰性气氛下的 50ml 钢制高压釜中。用氢

循环四次置换惰性气体(10 巴, 常压)。然后, 施加 40 巴的氢压并将高压釜加热至 50℃。反应 18 小时后停止反应并将反应溶液冷却至室温。按照实施例 1 进行处理。转化率为 97%(基于 2-甲基-6-乙基苯胺), 旋光产率为 75.6%(S)。

### 实施例 3

*N*-(2'-甲基-6'-乙基-苯-1'-基)-*N*-(1-甲氧基甲基)乙胺的制备

将 14.0mg(0.032mmol) (2*S*, 4*S*)-双(二苯基膦基)戊烷(BDPP), 70mg(0.19mmol)碘化四丁胺和 0.3ml 甲磺酸相继加入到 10.2mg(0.015mmol)  $[\text{Ir}(1,5\text{-环亚辛基})\text{Cl}]_2$  的 3.5ml 甲苯(脱气)溶液中并搅拌 5 分钟。另外, 将 3.12g(15.2mmol) *N*-(2'-甲基-6'-乙基-苯-1'-基)-*N*-(1-甲氧基甲基)亚乙-1-基胺溶于 3.2ml 甲苯(脱气)。借助于钢制毛细管将亚胺溶液和催化剂溶液相继转移到在惰性气氛下的 50ml 钢制高压釜中。用氢循环四次置换惰性气体(10 巴, 常压)。然后, 施加 30 巴的氢压。于 25℃反应 2.5 小时后停止反应。按照实施例 1 进行处理。转化率为 100%, 旋光产率为 53.5%(*R*)。

### 实施例 4

*N*-(2'-甲基-6'-乙基-苯-1'-基)-*N*-(1-甲氧基甲基)乙胺的制备

操作方法与实施例 3 相似, 反应条件如下变化: 0.35ml 三氟乙酸(代替甲磺酸), 反应时间为 2 小时。转化率为 95%, 旋光产率为 52.6%(*R*)。

### 实施例 5

$N-(2'-\text{甲基}-6'-\text{乙基}-\text{苯}-1'-\text{基})-N-(1-\text{甲氧基甲基})\text{乙胺}$ 的制备

操作方法与实施例3相似，反应条件如下变化：0.4g 正磷酸（代替甲磺酸）和 6.6ml 四氢呋喃作为溶剂，反应时间为 2.5 小时。转化率为 98%，旋光产率为 53.4% (R)。

#### 实施例 6

$N-(2',4'-\text{二甲基噻吩}-3'-\text{基})-N-(1-\text{甲氧基甲基})\text{乙胺}$ 的制备

将 8.6mg(0.125mmol)  $[\text{Ir}(1,5-\text{环亚辛基})\text{Cl}]_2$ , 17.2mg(0.0268mmol)  $\{(R)-1-[(S)-2-(\text{二苯基膦基})\text{二茂铁基}]\}$ 乙基-二(3,5-二甲基苯基)膦(配位体)和 30mg(0.08mmol)碘化四丁胺相继加入到氩气氛下的 10ml Schlenk 烧瓶中。加入 1g(5mmol)  $N-(2',4'-\text{二甲基噻吩}-3'-\text{基})-N-(1-\text{甲氧基甲基})\text{亚乙基胺}$ , 5ml 甲苯和 2ml 乙酸。用钢制毛细管将此溶液转移到氩气下的 50ml 钢制高压釜中。然后如实施例1所述施加 30 巴的氢压，在室温下搅拌反应溶液 20 分钟。停止反应，解除氢压，在加压下将反应溶液从高压釜中排出。转化率为 100%。在旋转蒸发器中除去溶剂(甲苯)和酸添加剂(乙酸)，得到 1.2g 油状粗产物，然后通过快速色谱[硅胶 0.040—0.063mm, 洗脱剂：己烷/乙酸乙酯(3:1)]进行纯化。分离的产物的对映体纯度为 76.1%。

#### 实施例 7

$N-(2',4'-\text{二甲基噻吩}-3'-\text{基})-N-(1-\text{甲氧基甲基})\text{乙胺}$ 的制备

操作方法与实施例6相似，但反应条件如下变化：配位体：

12.3mg(0.028mmol) (2*S*,4*S*)-双(二苯基膦基)戊烷,55mg(0.149mmol)碘化四丁胺。反应时间为1.4小时。转化完全,旋光产率为47.5%。

#### 实施例 8

##### *N*-苄基-*N*-(1-苯基乙基)胺的制备

操作方法与实施例 6 相似,但反应条件如下变化:0.636g(3mmol) *N*-苄基-*N*-(1-苯基亚乙基)胺,10.2mg(0.0152mmol)  $[\text{Ir}(1,5\text{-环亚辛基})\text{Cl}]_2$ ,21.4mg(0.0333mmol)  $\{(R)\text{-}1\text{-}[(S)\text{-}2\text{-}(\text{二苯基膦基})\text{二茂铁基}]\}$ 乙基-二(3,5-二甲基苯基)膦(配位体)和15mg(0.04mmol)碘化四丁胺,2ml 乙酸,15ml 甲苯,30 巴的氢压,反应温度:25℃,反应时间:20 分钟。转化完全,旋光产率为31%。

#### 实施例 9

*N*-(2'-甲基-6'-乙基-苯-1'-基)-*N*-(1-甲氧基甲基)乙胺的制备

2.7mg(0.004mmol)  $[\text{Ir}(1,5\text{-环亚辛基})\text{Cl}]_2$  和 5.8mg(0.009mmol)  $\{(R)\text{-}1\text{-}[(S)\text{-}2\text{-}(\text{二苯基膦基})\text{二茂铁基}]\}$ 乙基-二(3,5-二甲基苯基)膦称重后置于 Schlenk 烧瓶中,然后将 Schlenk 烧瓶置于氩气氛下。用注射器加入 2ml 脱气的四氢呋喃并将橙色溶液搅拌 30 分钟。将 210g(2mol)高纯度式(Vb)的 MEA-亚胺(>99%),300mg(0.8mmol)碘化四丁胺和 200ml 乙酸加入到 1l 实验室高压釜中。然后用注射器加入 0.5ml 上述催化剂溶液。亚胺/Ir 比值为 1000000。将高压釜关闭并先用氮气,再用氢气吹洗。施加 80 巴氢压,在 50℃内部温度下将反应溶液搅拌 65 小时。

当氢气吸收完全时,解除氢压,然后分析反应溶液。转化率为100%,对映选择性为75%(对映体过量)(S)。

#### 实施例 10—22

*N*-(2'-甲基-6'-乙基-苯-1'-基)-*N*-(1-甲氧基甲基)乙胺的制备

在实施例 10—22 中,操作方法与实施例 6 相似,但反应条件如下变化:105g(0.5mol)*N*-(2'-甲基-6'-乙基-苯-1'-基)-*N*-(1-甲氧基甲基)亚乙基胺,1.7mg(0.0025mmol)[*Ir*(1,5-环亚辛基)*Cl*]<sub>2</sub>,3.8mg(0.0059mmol){(*R*)-1-[(*S*)-2-(二苯基膦基)二茂铁基]}乙基-二(3,5-二甲基苯基)膦,70mg(0.189mmol)碘化四丁胺,80 巴的氢压和 50℃。所用的酸和各个试验的结果示于表 1 中。

表 1

| 实施例 | 酸(g)                                                          | 时间[小时] | 转化率[%] | ee [%] |
|-----|---------------------------------------------------------------|--------|--------|--------|
| 10  | CH <sub>3</sub> COOH (1 g)                                    | 16     | 100    | 70 (S) |
| 11  | Cl <sub>2</sub> CHCOOH (1 g *)                                | 1.5    | 100    | 75 (S) |
| 12  | Cl <sub>3</sub> CCOOH (1 g *)                                 | 1.75   | 100    | 76 (S) |
| 13  | CH <sub>3</sub> COOH (10 g)                                   | 2      | 100    | 76 (S) |
| 14  | CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOH (10 g)   | 3      | 100    | 76 (S) |
| 15  | CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> COOH (10 g)   | 16     | 100    | 76 (S) |
| 16  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> COOH (10 g) | 25     | 100    | 76 (S) |
| 17  | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> COOH (10 g)     | 8      | 95     | 76 (S) |
| 18  | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COOH (10 g)                     | 19     | 90     | 75 (S) |
| 19  | CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H (1 g)                       | 2.5    | 100    | 76 (S) |
| 20  | CH <sub>3</sub> P(O)(OH) <sub>2</sub> (1 g)                   | 2      | 100    | 76 (S) |
| 21  | HOOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH (10 g)**)            | 20     | 90     | 74 (S) |
| 22  | HOOC(CHOH) <sub>2</sub> COOH (10 g)**)                        | 22     | 91     | 72 (S) |

\*)溶于 2ml 异丙醇

\*\*)悬浮于 10ml 异丙醇

#### 实施例 23

$N-(2'-\text{甲基}-6'-\text{乙基}-\text{苯}-1'-\text{基})-N-(1-\text{甲氧基甲基})\text{乙胺}$ 的制备

操作方法与实施例 13 相似,但使用下列配位体: 4.3mg(0.0059mmol){(*R*)-1-[(*S*)-2-(二苯基膦基)二茂铁基]}乙基-二(3,5-二甲基-4-*N,N*-二丙基氨基苯基)膦。反应时间为 3.5 小时,转化率: 100%,对映体纯度: 83%(*S*)。

#### 实施例 24

$N-(2'-\text{甲基}-6'-\text{乙基}-\text{苯}-1'-\text{基})-N-(1-\text{甲氧基甲基})\text{乙胺}$ 的制备

操作方法与实施例 13 相似,但使用下列配位体: 4.2mg(0.0059mmol){(*R*)-1-[(*S*)-2-(二苯基膦基)二茂铁基]}乙基-二(3,5-二异丙基-4-*N,N*-二甲基氨基苯基)膦。反应时间为 24 小时,转化率: 98%,对映体纯度: 66%(*S*)。

#### 实施例 25

$N-(2'-\text{甲基}-6'-\text{乙基}-\text{苯}-1'-\text{基})-N-(1-\text{甲氧基甲基})\text{乙胺}$ 的制备

操作方法与实施例 13 相似,但使用下列配位体: 5.0mg(0.0059mmol){(R)-1-[(S)-2-(二苯基膦基)二茂铁基]}乙基-二(3,5-二异丙基-4-N,N-二苄基氨基苯基)膦。反应时间为 22 小时,转化率: 99.5%,对映体纯度: 63%(S)。

#### 实施例 26

N-(2'-甲基-6'-乙基-苯-1'-基)-N-(1-甲氧基甲基)乙胺的制备

操作方法与实施例 13 相似,但使用下列配位体: 4.8mg(0.0059mmol){(R)-1-[(S)-2-(二苯基膦基)二茂铁基]}乙基-二(3,5-二甲基-4-N,N-二苄基氨基苯基)膦。反应时间为 24 小时,转化率: 85%,对映体纯度: 76%(S)。

#### 实施例 27

N-(2'-甲基-6'-乙基-苯-1'-基)-N-(1-甲氧基甲基)乙胺的制备

操作方法与实施例 13 相似,但使用下列配位体: 4.1mg(0.0059mmol){(R)-1-[(S)-2-(二苯基膦基)二茂铁基]}乙基-二(3,5-二甲基-4-(1'-吡咯并)苯基)膦。反应时间为 3 小时,转化率: 100%,对映体纯度: 69%(S)。

#### 实施例 28

N-(2'-甲基-6'-乙基-苯-1'-基)-N-(1-甲氧基甲基)乙胺的制备

操作方法与实施例 13 相似,但使用下列配位体: 4.6mg(0.0059mmol){(R)-1-[(S)-2-(二苯基膦基)二茂铁基]}乙基-二(3,5-二甲基-4-N,N-二戊基氨基苯基)膦。反应时间为 21

小时, 转化率: 90%, 对映体纯度: 82.5%(S)。

#### 实施例 29

*N*-(2'-甲基-6'-乙基-苯-1'-基)-*N*-(1-甲氧基甲基)乙胺的制备

操作方法与实施例 13 相似, 但使用下列配位体: 4.0mg(0.0059mmol){(*R*)-1-[(*S*)-2-(二苯基膦基)二茂铁基]}乙基-二(3,5-二甲基-4-*N,N*-二甲基氨基苯基)膦。反应时间为 1 小时, 转化率: 100%, 对映体纯度: 80%(S)。

#### 实施例 30

*N*-苄基-*N*-(1-苯基乙基)胺的制备

操作方法与实施例 8 相似, 但反应条件如下变化: 0.636g(4.8mmol) *N*-苄基-*N*-(1-苯基亚乙基)胺, 3.2mg(0.0048mmol) [Ir(1,5-环亚辛基)Cl]<sub>2</sub>, 4.5mg(0.01mmol) 1,4-双(二苯基膦基)丁烷(配位体)和 30mg(0.08mmol)碘化四丁胺, 2ml 乙酸, 5ml 甲苯, 40 巴的氢压, 反应温度: 25℃, 反应时间: 2 小时。转化完全。

#### 实施例 31

*N*-(2'-甲基-6'-乙基-苯-1'-基)-*N*-(1-甲氧基甲基)乙胺的制备

操作方法与实施例 13 相似, 但使用下列配位体: 4.1mg(0.0059mmol){(*R*)-1-[(*S*)-2-(二(4-甲氧基苯基)膦基)二茂铁基]}乙基-二(3,5-二甲基-4-*N,N*-二甲基氨基苯基)膦。反应时间为 3.5 小时, 转化率: 100%, 对映体纯度: 76%(S)。

#### 实施例 32



$N-(2'-\text{甲基}-6'-\text{乙基}-\text{苯}-1'-\text{基})-N-(1-\text{甲氧基甲基})\text{乙胺}$ 的制备

操作方法与实施例 13 相似,但使用下列催化剂前体代替就地制备的催化剂: 10.4mg(0.01mmol)  $[\text{Ir}(1,5\text{-环亚辛基})-\{(\text{R})-1-[(\text{S})-2-(\text{二苯基膦基})\text{二茂铁基}]\}\text{乙基}-\text{二}(3,5\text{-二甲基苯基})\text{膦}]]-\text{BF}_4$ , 135mg(0.365mmol)碘化四丁铵; 0.3l 钢制高压釜。反应时间为 45 分钟,转化率: 100%,对映体纯度: 78%(S)。

### 实施例 33

$N-(2'-\text{甲基}-6'-\text{乙基}-\text{苯}-1'-\text{基})-N-(1-\text{甲氧基甲基})\text{乙胺}$ 的制备

操作方法与实施例 13 相似,但使用下列催化剂前体代替就地制备的催化剂: 9.9mg(0.01mmol)  $[\text{Ir}(1,5\text{-环亚辛基})-\{(\text{R})-1-[(\text{S})-2-(\text{二苯基膦基})\text{二茂铁基}]\}\text{乙基}-\text{二}(3,5\text{-二甲基苯基})\text{膦}]]-\text{Cl}$ , 135mg(0.365mmol)碘化四丁铵; 0.3l 钢制高压釜。反应时间为 35 分钟,转化率: 100%,对映体纯度: 77.8%(S)。

### 实施例 34

$N-(2',6'-\text{二甲基苯}-1'-\text{基})-N-(1-\text{甲氧基甲基})\text{乙胺}$ 的制备

操作方法与实施例 6 相似,但反应条件如下变化: 514g(2.6mol)  $N-(2',6'-\text{二甲基苯}-1'-\text{基})-N-(1-\text{甲氧基甲基})\text{亚乙基胺}$ , 77mg(0.115mmol)  $[\text{Ir}(1,5\text{-环亚辛基})\text{Cl}]_2$ , 214mg(0.27mmol)  $\{(\text{R})-1-[(\text{S})-2-(\text{二苯基膦基})\text{二茂铁基}]\}\text{乙基}-\text{二}(3,5\text{-二甲基}-4-N,N\text{-二丙基氨基苯基})\text{膦}$ , 3.5g(9.5mmol)

碘化四丁胺, 50ml 乙酸, 80 巴的氢压, 温度: 50—60℃。反应时间为 2.5 小时, 转化率: 100%, 对映体纯度: 78.9%(S)。

#### 实施例 35

*N*—(2',6'—二甲基苯—1'—基)—*N*—(1—甲氧基甲基)乙胺的制备

操作方法与实施例 33 相似, 但反应条件如下变化: 5ml(0.024mol) *N*—(2',6'—二甲基苯—1'—基)—*N*—(1—甲氧基甲基)亚乙基胺, 10.2mg(0.015mmol)  $[Ir(1,5\text{—环亚辛基})Cl]_2$ , 21.5mg(0.033mmol) {(R)—1—[(S)—2—(二苯基膦基)二茂铁基]}乙基—二(3,5—二甲基苯基)膦, 50mg(0.135mmol)碘化四丁胺, 2ml 乙酸, 80 巴的氢压, 温度: 50—60℃, 50ml 小高压釜。反应时间为 1 小时, 转化率: 100%, 对映体纯度: 56.2%(S)。

#### 实施例 36

操作方法与实施例 6 相似, 但反应条件如下变化: 将 31kg(148.3mol) *N*—(2'—甲基—6'—乙基—苯—1'—基)—*N*—(1—甲氧基甲基)亚乙基胺置于 50l 钢制高压釜中, 然后加入 500mg(0.744mmol)  $[Ir(1,5\text{—环亚辛基})Cl]_2$ , 1.15g(1.8mmol) {(R)—1—[(S)—2—(二苯基膦基)二茂铁基]}乙基—二(3,5—二甲基苯基)膦, 22.5g(61mmol)碘化四丁胺和 3l 乙酸。氢压为 75 巴, 反应温度为 50℃。反应时间 13 小时, 转化完全, 对映体过量为 75%(S)。

#### 实施例 37

*S*—2—氯—*N*—(2,6—二甲基苯基)—*N*—(2—甲氧基—1—甲基乙基)乙酰胺的制备

在搅拌和通入氮气下, 于 15—20℃, 用时 25 分钟将 433g(5.

48mol)吡啶滴加到 833g(4.57mol) *S*-2,6-二甲基-*N*-(2-甲氧基-1-甲基乙基)-苯胺(*ee* 78.2%)的 1.8l 甲苯溶液中。然后,在冰冷至 15-20℃下,用 1.5 小时滴加 547g(4.84mol)氯乙酰氯。滴加完成后,将所得悬浮液在室温下搅拌 1.5 小时。将反应混合物倾入 2l 水中,每次用 200ml 甲苯萃取两次进行处理。合并有机相,用 300ml 2*N* 盐酸洗涤一次,用 300ml 饱和氯化钠溶液洗涤两次,用 600ml 饱和碳酸氢钠溶液洗涤一次,用硫酸钠干燥并过滤,真空除去溶剂。将所得粗产物进行分馏纯化。*B. p.* 138-141℃; 78.1%。

#### 实施例 38

*S*-2-氯-*N*-(2-乙基-6-甲基苯基)-*N*-(2-甲氧基-1-甲基乙基)乙酰胺的制备

将 10.52kg(50.7mol) *S*-2-乙基-*N*-(2-甲氧基-1-甲基乙基)-6-甲基苯胺(*ee* 80.9%);  $[\alpha]_D^{20}$ : 16.43 c; 2.6112 己烷)置于 20l 甲苯中,在 10℃加入 4812g(60.8mol)吡啶。在冰冷至 10-20℃下,用 2.5 小时向所得反应溶液中滴加 6073g(53.7mol)氯乙酰氯。加完后,将所得悬浮液在室温下搅拌 16 小时。将反应混合物倾入 20l 水中,强烈搅拌所得乳液 10 分钟。脱除有机相后,水相用 10l 己烷萃取一次。合并的有机相用 10l 水洗涤一次,用 5l 2*N* 盐酸洗涤一次,再用 10l 水洗涤一次,用硫酸钠干燥并过滤并用旋转蒸发器浓缩。所得粗产物进行分馏纯化。*B. p.* 135-140℃; *ee* 81.0%;  $[\alpha]_D^{20}$ : -6.53 c; 2.2364 己烷。

#### 实施例 39

将 40kg(194mol)式(Vb)的 MEA-亚胺朝向闭合真空吸到一

惰性容器中,用氮气破坏残余真空。然后将容器的内容物在加压下引到一50l 环形反应器(Buss 公司制造)。通过固体进料管将 0.14g ( $2.08 \times 10^{-4} \text{mol}$ )  $[\text{Ir}\{\text{COD}\}\text{Cl}]_2$ , 0.27g ( $4.23 \times 10^{-4} \text{mol}$ ) 配位体{(R)-1-[(S)-2-(二苯基膦基)二茂铁基]}乙基-二(3,5-二甲基苯基)膦和 6.20g ( $1.66 \times 10^{-2} \text{mol}$ ) TBAI(碘化四丁胺)的混合物加入到反应器中后,用 4.1kg(68mol)乙酸(无水)进行冲洗并解除反应器的压力。用氢给反应器加压两次至 5 巴,然后解除压力。同时对反应器的加热设定为  $T_a = 50^\circ\text{C}$ 。用氢将环形反应器加压至 80 巴,然后打开循环泵。观察到氢的快速吸收,大约 1—2 小时后,氢的消耗量达到理论值。当不能检测到氢的进一步吸收时,将反应器的内容物冷却至室温并解除压力。用氮气使反应器成为惰性,然后移出内容物。蒸馏处理氢化的溶液,分离的产物其产率为 98%。

#### 实施例 40

操作方法与实施例 6 相似,但反应条件如下变化:在 1l 的反应容器中使用 413g(2,004mmol)亚胺,2.8mg 铱化合物,6.4mg 二膦配位体和 124.2mg 碘化物。用 0.1g  $\text{H}_2\text{SO}_4$  代替 2ml 乙酸。转化率为 100%。按照实施例 6 分离和纯化后,得到 99%所需的产物,旋光产率为 76.0%(S)。