



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101039894 B

(45) 授权公告日 2011.03.30

(21) 申请号 200580034654.5

007C 35/12(2006.01)

(22) 申请日 2005.10.08

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

102004049631.5 2004.10.11 DE

US 4237072 A, 1980.12.02, 全文.

JP 52078812 A, 1977.07.02, 全文.

EP 1053974 A1, 2000.11.11, 0031-0036.

(85) PCT申请进入国家阶段日

2007.04.11

审查员 周元

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2005/010847 2005.10.08

(87) PCT申请的公布数据

W02006/040096 DE 2006.04.20

(73) 专利权人 巴斯福股份公司

地址 德国路德维希港

(72) 发明人 C·耶克尔 R·帕切洛

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 刘金辉 林柏楠

(51) Int. Cl.

007C 45/62(2006.01)

007C 29/17(2006.01)

007C 47/21(2006.01)

权利要求书 3 页 说明书 19 页

(54) 发明名称

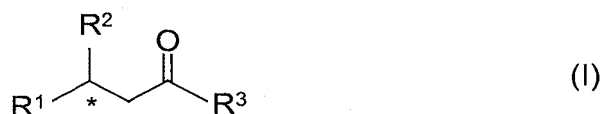
生产光学活性的羰基化合物的方法

(57) 摘要

本发明涉及一种借助在光学活性的过渡金属催化剂存在下不对称氢化 α , β - 不饱和羰基化合物而制备光学活性的羰基化合物的方法, 其中所述催化剂溶于反应混合物且具有至少一个一氧化碳配体。本发明尤其涉及一种借助不对称氢化相应光学活性的 α , β - 不饱和醛或酮而制备光学活性的醛或酮, 尤其是香茅醛的方法。

1. 一种通过在光学活性的过渡金属催化剂存在下不对称氢化 α, β -不饱和羰基化合物而制备光学活性的羰基化合物的方法, 所述催化剂可溶于反应混合物中且具有至少一个一氧化碳配体, 所述方法包括用包含一氧化碳和氢气的气体混合物预处理所述催化剂和 / 或在额外供入所述反应混合物中的一氧化碳存在下进行所述不对称氢化, 其中使用可通过使至少一种可溶于反应混合物的过渡金属化合物与包含两个磷原子的光学活性配体反应而获得的过渡金属催化剂。

2. 根据权利要求 1 的方法, 其中通过不对称氢化式 (II) 的 α, β -不饱和醛或酮而制备式 (I) 的光学活性的醛或酮:



其中

基团 R^1, R^2 各自为具有 1-25 个碳原子的未支化、支化或环状烷基并可任选带有一个或多个烯属双键和 / 或一个或多个相同或不同的选自 OR^4, NR^5R^6 、卤素、 C_6-C_{10} 芳基和 C_3-C_9 杂芳基取代基的取代基, 并且 R^1, R^2 可与 R^3 一起形成 5-25 元环, 条件为 R^1 和 R^2 不同,

基团 R^3 为氢或具有 1-25 个碳原子的未支化、支化或环状烷基并可任选带有一个或多个烯属双键和 / 或一个或多个相同或不同的选自 OR^4, NR^5R^6 、卤素、 C_6-C_{10} 芳基和 C_3-C_9 杂芳基取代基的取代基, 或为 OR^7 或 NR^8R^9 ,

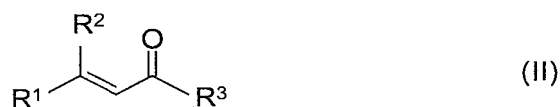
其中

R^4, R^5, R^6 各自独立地为氢、 C_1-C_6 烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_7-C_{12} 芳烷基或 C_7-C_{12} 烷基芳基, 和 R^5 和 R^6 也可一起为具有 2-5 个碳原子的可由 N 或 O 插入的亚烷基链, 和

R^7, R^8 各自为具有 1-25 个碳原子的未支化、支化或环状烷基并可任选带有一个或多个烯属双键和一个或多个相同或不同的选自 OR^4, NR^5R^6 、卤素、 C_6-C_{10} 芳基和 C_3-C_9 杂芳基取代基的取代基, 并且 R^7, R^8 可与 R^1 或 R^2 一起形成 5-25 元环, 和

R^9 为氢, C_1-C_6 烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_7-C_{12} 芳烷基或 C_7-C_{12} 烷基芳基, 和

* 表示不对称碳原子,



其中基团 R^1 至 R^3 各自如上所定义。

3. 根据权利要求 1 或 2 的方法, 其中通过不对称氢化 α, β -不饱和醛或酮而制备光学活性的醛或酮。

4. 根据权利要求 3 的方法, 其中通过不对称氢化式 (IV) 或 (V) 的 α, β -不饱和醛而制备式 (III) 的光学活性的醛:



其中

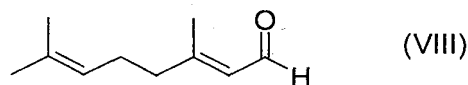
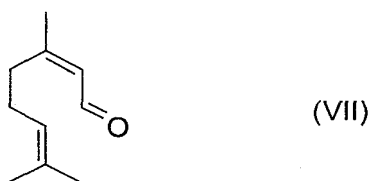
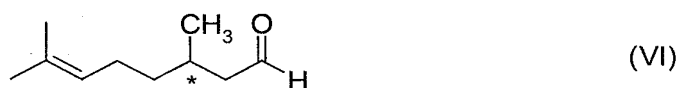
R^{10} 为具有 2-25 个碳原子的未支化或支化的烷基且可任选具有 1-5 个烯属双键, 和

*表示不对称碳原子,



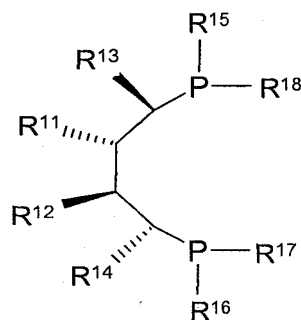
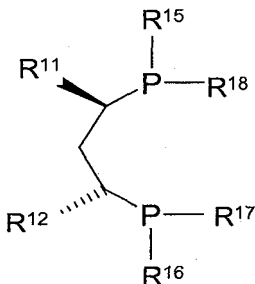
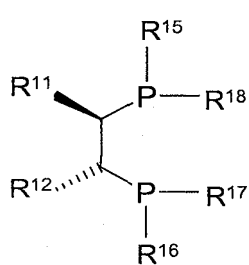
其中基团 R^{10} 如上所定义。

5. 根据权利要求4的方法,其中通过不对称氢化式(VII)的橙花醛或式(VIII)的香叶醛而制备式(VI)的光学活性的香茅醛:



6. 根据权利要求5的方法,其中通过不对称氢化橙花醛而制备 D- 香茅醛。

7. 根据权利要求1-6中任一项的方法,其中所用光学活性的配体为通式(IX)、(X)或(XI)的配体:



其中

R^{11} 、 R^{12} :各自独立地为具有1-20个碳原子的未支化、支化或环状烷基并可任选带有一个或多个烯属双键和/或一个或多个相同或不同的选自 OR^{19} 、 NR^{20} 、 R^{21} 、卤素、 C_6-C_{10} 芳基和 C_3-C_9 杂芳基取代基的取代基,且 R^{11} 和 R^{12} 可一起形成可含有一个或多个氧原子的4-20元

环,和

R^{13} 、 R^{14} :各自独立地为氢或直链或支化的 C_1-C_4 烷基,和

R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} :各自为 C_6-C_{10} 芳基,其各自可任选带有一个或多个选自 C_1-C_4 烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_1-C_4 烷氧基和氨基取代基的取代基,和

R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} :各自独立地为氢、 C_1-C_4 烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_7-C_{12} 芳烷基或 C_7-C_{12} 烷基芳基,其中

R^{20} 、 R^{21} :也可一起为具有 2-5 个碳原子且可由 N 或 O 插入的亚烷基链。

8. 根据权利要求 1-7 中任一项的方法,其中所述过渡金属化合物为元素周期表的 VIII 过渡族的金属的化合物。

9. 根据权利要求 1-8 中任一项的方法,其中使用金属铑或铱的化合物。

10. 根据权利要求 1-9 中任一项的方法,其中将所述催化剂用包含一氧化碳和氢气的气体混合物预处理,并且所述不对称氢化在额外供入反应混合物中的一氧化碳存在下进行。

11. 根据权利要求 1-10 中任一项的方法,其中用包含如下气体的气体混合物预处理所述催化剂:

30-99 体积%氢气,

1-70 体积%一氧化碳,和

0-5 体积%其它气体,

体积%数之和必须为 100 体积%。

12. 根据权利要求 1-11 中任一项的方法,其中将包含 100-10 000ppm 一氧化碳的氢气用于所述不对称氢化。

13. 根据权利要求 1-12 中任一项的方法,其中所述不对称氢化在 10-100 巴的压力下进行。

14. 根据权利要求 1-3 中任一项的方法,其中该方法连续进行。

15. 一种制备光学活性的薄荷醇的方法,包括如下步骤:

a) 根据权利要求 1-14 中任一项的方法制备光学活性的香茅醛,

b) 环化在步骤 a) 中得到的光学活性的香茅醛,得到光学活性的异胡薄荷醇,和

c) 氢化在步骤 b) 中得到的光学活性的异胡薄荷醇得到光学活性的薄荷醇。

生产光学活性的羰基化合物的方法

[0001] 本发明涉及一种通过在光学活性的过渡金属催化剂存在下不对称氢化 α , β -不饱和羰基化合物而制备光学活性的羰基化合物的方法,其中所述催化剂可溶于反应混合物且具有至少一个一氧化碳配体。本发明尤其涉及一种通过不对称氢化相应光学活性的 α , β -不饱和醛或酮而制备光学活性的醛或酮,尤其是香茅醛的方法。

[0002] 许多光学活性的醛和酮构成了用于合成具有有价值且有活性成分的高浓度手性物质的有价值中间体,且其自身经常为有价值的香料和芳香物。

[0003] EP-A 0 000 315 涉及一种通过在催化剂配合物存在下氢化香叶醛或橙花醛而制备光学活性的香茅醛的方法,所述催化剂配合物溶于反应体系且由铑和手性膦组成。

[0004] 在 J. Mol. Cat. 1982, 16, 51-59 中 T. -P. Dang 等人描述了 α , β -不饱和醛的均相催化氢化,并将该方法用于制备光学活性的香茅醛。所用催化剂为羰基铑和手性膦的配合物。

[0005] 在 Helv. Chim. Acta 2001, 84, 230-242, 脚注 4 中 Chapuis 等人描述了将香叶醛或橙花醛在由 $\text{Rh}_4(\text{CO})_{12}$ 和 (R, R)-手性膦、(2R, 3R)-2, 3-双(二苯基膦基)丁烷组成的催化剂存在下不对称氢化为光学活性的香茅醛。

[0006] 当借助可溶性催化剂催化(均相)反应时存在的问题为所用催化剂配合物或者催化活性金属或由其形成的过渡金属配合物经常不够稳定。相对于这类催化剂或催化剂前体的经常高价格的背景,仅可在特定情况下以经济可行的方式在工业规模上使用配合过渡金属催化剂均相催化反应。

[0007] JP-A 52078812 描述了一种在三芳基膦、化学计量的叔胺和一氧化碳存在下,在加氢甲酰化条件下,在均相 Rh 催化剂上氢化 α , β -不饱和醛如巴豆醛、肉桂醛或 α -甲基肉桂醛的方法。

[0008] 本发明的目的为提供一种均相催化不对称氢化 α , β -不饱和醛或酮的方法,该方法显著增加了所用光学活性形式的催化活性的过渡金属配合物的稳定性和寿命,因此尤其适合在工业规模上使用。

[0009] 令人惊讶的是该目的通过提供一种通过在光学活性的过渡金属催化剂存在下不对称氢化 α , β -不饱和羰基化合物而制备光学活性的羰基化合物的方法实现,所述催化剂可溶于反应混合物中且具有至少一个一氧化碳配体,所述方法包括用包含一氧化碳和氢气的气体混合物预处理催化剂和/或在额外供入反应混合物中的一氧化碳存在下进行不对称氢化。

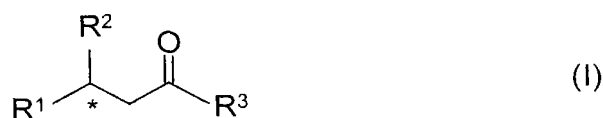
[0010] 本发明方法适合通过不对称地,即对映选择性地氢化在羰基的 α , β -位具有烯属双键的相应羰基化合物而制备光学活性的羰基化合物如醛、酮、酯、内酯或内酰胺。根据本发明,在可溶于反应混合物且具有至少一个一氧化碳,即 CO 配体的光学活性的过渡金属催化剂存在下氢化在羰基的 α , β -位的烯属双键而得到碳-碳单键,其中不对称取代在 β -位新形成的四面体碳原子并得到非外消旋形式的四面体碳原子。因此,在本发明上下文中术语不对称氢化指其中以不相等份数获得两种对映体形式氢化产物的氢化。在本发明方法中,将可溶于反应混合物的,即均相的所用催化剂在不对称氢化前用包含一氧化碳和氢

气的气体混合物预处理（即作为预制（preformation）已知），或在额外供入反应混合物的一氧化碳存在下进行不对称氢化，或进行预制，然后在额外供入反应混合物的一氧化碳存在下进行不对称氢化。

[0011] 可溶于反应混合物且根据本发明使用的过渡金属催化剂至少以在催化循环中通过的形式或以先于实际催化循环的形式具有至少一个 CO 配体，但是所述具有至少一个 CO 配体的催化形式是否构成实际催化活性的催化剂形式并不重要。对本发明方法而言，以有利的方式通过额外供入反应混合物的一氧化碳来稳定具有至少一个 CO 配体的催化剂形式。尤其令人惊讶的是已知为催化剂毒物的一氧化碳也可根据本发明用来促进待进行的反应。

[0012] 本发明方法尤其适合通过不对称氢化式 (II) 的 α ， β -不饱和醛或酮而制备式 (I) 的光学活性的羰基化合物：

[0013]



[0014] 其中

[0015] 基团 R^1 、 R^2 各自为具有 1-25 个碳原子的未支化、支化或环状烷基并可任选带有一个或多个，通常 1 至约 5 个烯属双键和 / 或一个或多个，通常 1 至约 5 个相同或不同的选自 OR^4 、 NR^5R^6 、卤素、 C_6-C_{10} 芳基和 C_3-C_9 杂芳基取代基的取代基，并且 R^1 、 R^2 可与 R^3 一起形成 5-25 元环，条件为 R^1 和 R^2 不同，

[0016] 基团 R^3 为氢或具有 1-25 个碳原子的未支化、支化或环状烷基并可任选带有一个或多个，通常 1 至约 5 个烯属双键和 / 或一个或多个，通常 1 至约 5 个相同或不同的选自 OR^4 、 NR^5R^6 、卤素、 C_6-C_{10} 芳基和 C_3-C_9 杂芳基取代基的取代基，或为 OR^7 或 NR^8R^9 ，

[0017] 其中

[0018] R^4 、 R^5 、 R^6 各自独立地为氢、 C_1-C_6 烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_7-C_{12} 芳烷基或 C_7-C_{12} 烷基芳基，和

[0019] R^5 和 R^6 也可一起为具有 2-5 个碳原子的可由 N 或 O 插入的亚烷基链，和

[0020] R^7 、 R^8 各自为具有 1-25 个碳原子的未支化、支化或环状烷基并可任选带有一个或多个，通常 1 至约 5 个烯属双键和 / 或一个或多个，通常 1 至约 5 个相同或不同的选自 OR^4 、 NR^5R^6 、卤素、 C_6-C_{10} 芳基和 C_3-C_9 杂芳基取代基的取代基，并且 R^7 、 R^8 可与 R^1 或 R^2 一起形成 5-25 元环，和

[0021] R^9 为氢， C_1-C_4 烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_7-C_{12} 芳烷基或 C_7-C_{12} 烷基芳基，和

[0022] * 表示不对称碳原子，

[0023]



[0024] 其中基团 R^1 至 R^3 各自如上所述。

[0025] 在本发明上下文中，通过举例列出所述取代基或基团的如下定义：

[0026] C_1-C_6 烷基例如为甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、丁基、1-甲基丙基、2-甲基丙基、

1,1-二甲基乙基、戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、己基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,1,2-三甲基丙基、1,2,2-三甲基丙基、1-乙基-1-甲基丙基或1-乙基-2-甲基丙基。

[0027] C_6-C_{10} 芳基例如为苯基或萘基。

[0028] C_7-C_{12} 芳烷基例如为苯基甲基、1-苯基乙基、2-苯基乙基、1-苯基丙基、2-苯基丙基或3-苯基丙基。

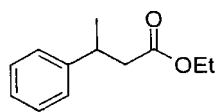
[0029] C_3-C_9 杂芳基例如为2-呋喃基、3-呋喃基、2-吡咯基、3-吡咯基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-咪唑基、3-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基、6-咪唑基、7-咪唑基。

[0030] C_7-C_{12} 烷基芳基例如为1-甲基苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、1-乙基苯基、2-乙基苯基、3-乙基苯基、1-丙基苯基、2-丙基苯基、3-丙基苯基、1-异丙基苯基、2-异丙基苯基、3-异丙基苯基、1-丁基苯基、2-丁基苯基、3-丁基苯基、1-异丁基苯基、2-异丁基苯基、3-异丁基苯基、1-仲丁基苯基、2-仲丁基苯基、3-仲丁基苯基、1-叔丁基苯基、2-叔丁基苯基、3-叔丁基苯基、1-(1-戊烯基)苯基、2-(1-戊烯基)苯基、3-(1-戊烯基)苯基、1-(2-戊烯基)苯基、2-(2-戊烯基)苯基、3-(2-戊烯基)苯基、1-(3-戊烯基)苯基、2-(3-戊烯基)苯基、3-(3-戊烯基)苯基、1-(1-(2-甲基丁基))苯基、2-(1-(2-甲基丁基))苯基、3-(1-(2-甲基丁基))苯基、1-(2-(2-甲基丁基))苯基、2-(2-(2-甲基丁基))苯基、3-(2-(2-甲基丁基))苯基、1-(3-(2-甲基丁基))苯基、2-(3-(2-甲基丁基))苯基、3-(3-(2-甲基丁基))苯基、1-(4-(2-甲基丁基))苯基、2-(4-(2-甲基丁基))苯基、3-(4-(2-甲基丁基))苯基、1-(1-(2,2-二甲基丙基))苯基、2-(1-(2,2-二甲基丙基))苯基、3-(1-(2,2-二甲基丙基))苯基、1-(1-己烯基)苯基、2-(1-己烯基)苯基、3-(1-己烯基)苯基、1-(2-己烯基)苯基、2-(2-己烯基)苯基、3-(2-己烯基)苯基、1-(3-己烯基)苯基、2-(3-己烯基)苯基、3-(3-己烯基)苯基、1-(1-(2-甲基戊烯基))苯基、2-(1-(2-甲基戊烯基))苯基、3-(1-(2-甲基戊烯基))苯基、1-(2-(2-甲基戊烯基))苯基、2-(2-(2-甲基戊烯基))苯基、3-(2-(2-甲基戊烯基))苯基、1-(3-(2-甲基戊烯基))苯基、2-(3-(2-甲基戊烯基))苯基、3-(3-(2-甲基戊烯基))苯基、1-(4-(2-甲基戊烯基))苯基、2-(4-(2-甲基戊烯基))苯基、3-(4-(2-甲基戊烯基))苯基、1-(5-(2-甲基戊烯基))苯基、2-(5-(2-甲基戊烯基))苯基、3-(5-(2-甲基戊烯基))苯基、1-(1-(2,2-二甲基丁烯基))苯基、2-(1-(2,2-二甲基丁烯基))苯基、3-(1-(2,2-二甲基丁烯基))苯基、1-(3-(2,2-二甲基丁烯基))苯基、2-(3-(2,2-二甲基丁烯基))苯基、3-(3-(2,2-二甲基丁烯基))苯基、1-(4-(2,2-二甲基丁烯基))苯基、2-(4-(2,2-二甲基丁烯基))苯基、3-(4-(2,2-二甲基丁烯基))苯基。

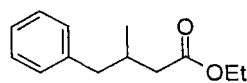
[0031] 在本发明上下文中，卤素指氟、氯、溴或碘，优选氟、氯或溴。

[0032] 因此本发明方法例如适合制备通过举例列出的式(I-1)至(I-25)的光学活性形式的如下化合物：

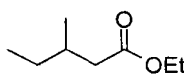
[0033]



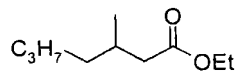
(I-1)



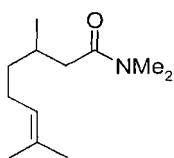
(I-2)



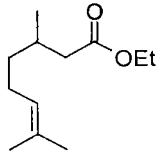
(I-3)



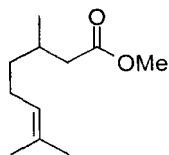
(I-4)



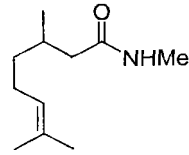
(I-5)



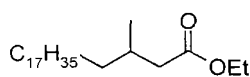
(I-6)



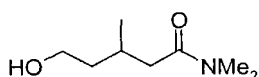
(I-7)



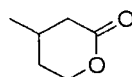
(I-8)



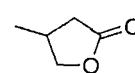
(I-9)



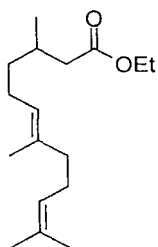
(I-10)



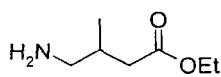
(I-11)



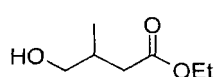
(I-12)



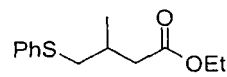
(I-13)



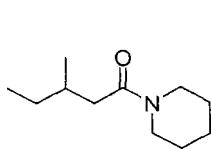
(I-14)



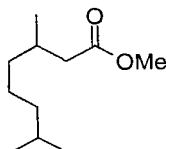
(I-15)



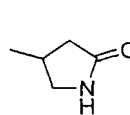
(I-16)



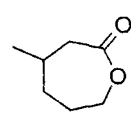
(I-17)



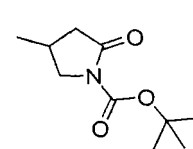
(I-18)



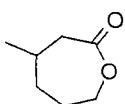
(I-19)



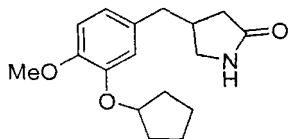
(I-20)



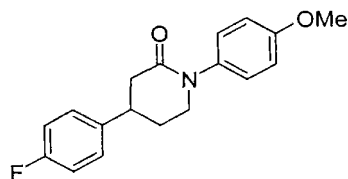
(I-21)



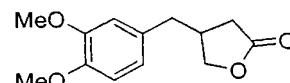
(I-22)



(I-23)



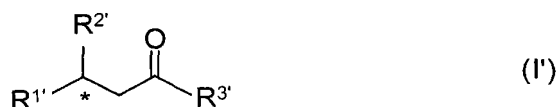
(I-24)



(I-25)

[0034] 本发明方法尤其适合通过不对称氢化 α , β -不饱和醛或酮制备光学活性的醛或酮。因此,该方法尤其适合通过不对称氢化式(II')的 α , β -不饱和醛或酮制备式(I')的光学活性化合物:

[0035]



[0036] 其中

[0037] $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 可各自如上对 R^1 和 R^2 所定义, 和

[0038] $R^{3'}$ 为氢或具有 1-25 个碳原子的未支化、支化或环状烷基并可任选带有一个或多个, 通常 1 至约 5 个烯属双键和 / 或一个或多个, 通常 1 至约 5 个相同或不同的选自 OR^4 、 NR^5R^6 、卤素、 C_6-C_{10} 芳基和 C_3-C_9 杂芳基取代基的取代基,

[0039] 其中 R^4 、 R^5 和 R^6 可各自如上所定义,

[0040]



[0041] 其中基团 $R^{1'}$ 至 $R^{3'}$ 各自如上所定义。

[0042] 本发明方法优选适合通过不对称氢化式 (IV) 或 (V) 的 α , β -不饱和醛而制备在羰基的 β -位上具有甲基的式 (III) 的光学活性的醛:

[0043]



[0044] 其中

[0045] R^{10} 为具有 2-25 个碳原子的未支化或支化的烷基且可任选具有 1-5 个烯属双键, 和

[0046] * 表示不对称碳原子,

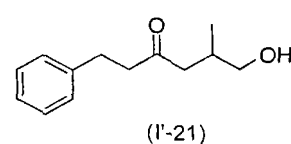
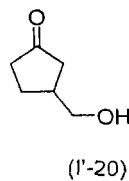
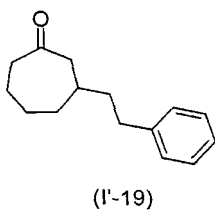
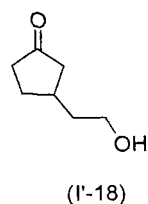
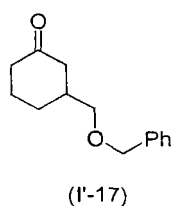
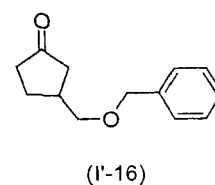
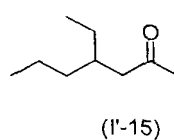
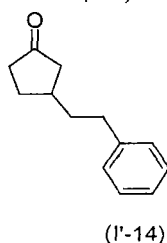
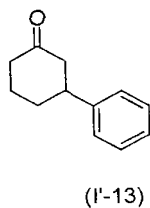
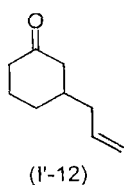
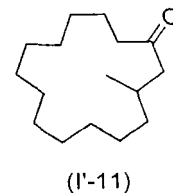
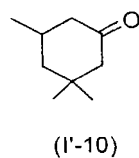
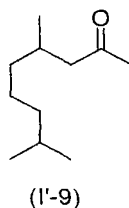
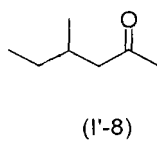
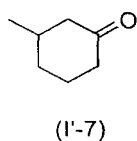
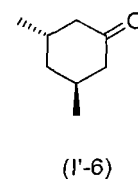
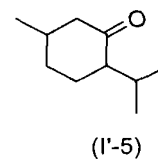
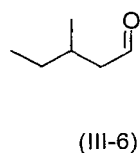
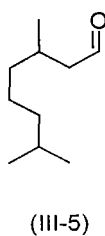
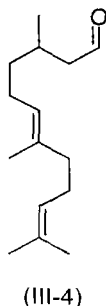
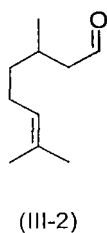
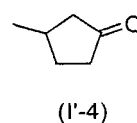
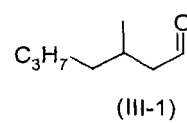
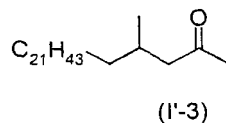
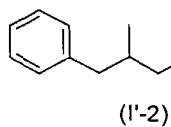
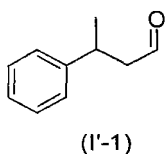
[0047]



[0048] 其中基团 R^{10} 如上所定义。

[0049] 根据本发明可以光学活性形式制备的式 (I') 或 (III) 的醛或酮的实例包括如下化合物:

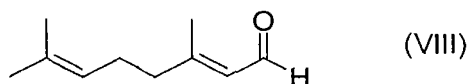
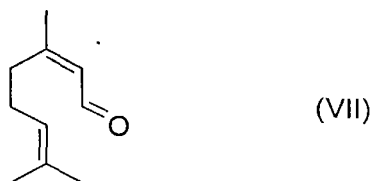
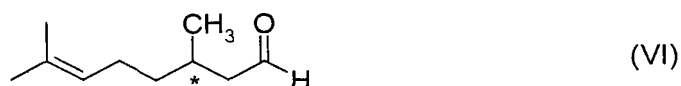
[0050]



[0051] 根据本发明,可通过不对称地,即对映选择性地氢化相应的式(IV)或(V)的 α , β -不饱和醛获得式(III)的醛。式(IV)和(V)的化合物相互构成E/Z双键异构体。原则上,可起始于式(IV)和(V)的两个双键异构体而获得式(III)的光学活性的醛。取决于催化剂的对映体形式的选择,即取决于催化剂的(+)或(-)对映体或所用手性配体的(+)或(-)对映体的选择,优选以本发明方式由所用的E或Z双键异构体获得光学活性醛的对映体中的一种。同样适用于上述底物或产物种类。原则上,还可以本发明方式转化这两种双键异构体的混合物。以这种方式获得所需目标化合物的两种对映体的混合物。

[0052] 本发明方法更优选适合通过不对称氢化式(VII)的橙花醛或式(VIII)的香叶醛而制备式(VI)的光学活性的香茅醛:

[0053]



[0054] 还可以本发明方式转化香叶醛和橙花醛的混合物,此时,如上所述,如果这两种对映体不以相等份数存在,则存在 D- 和 L- 香茅醛的混合物且该混合物为光学活性。

[0055] 在本发明方法中尤其优选通过不对称氢化橙花醛或香叶醛而制备 D- 香茅醛。

[0056] 本发明制备方法在可溶于反应混合物和具有至少一个一氧化碳配体的光学活性过渡金属催化剂存在下进行。

[0057] 这类催化剂例如可通过使至少一种可溶于反应混合物的合适的过渡金属化合物与具有至少一个磷和 / 或砷原子的光学活性配体反应而获得。

[0058] 优选的过渡金属化合物为元素周期表的 VIII 过渡族的金属的那些化合物,尤其是 Ru、Rh、Pd、Ir 和 Pt。根据本发明尤其优选的周期表中 VIII 过渡族的过渡金属为 Rh 和 Ir。

[0059] 所述过渡金属的合适化合物尤其为那些可溶于所选反应介质的化合物,例如盐或与合适配体如羰基、乙酰丙酮化物、羟基、环辛二烯、降冰片二烯、环辛烯、甲氧基、乙酰基或其它脂族或芳族羧酸盐的配合物。在本发明方法中优选的过渡金属化合物为 Rh(I) 和 Rh(III) 和 Rh(0) 化合物, Ir(I)、Ir(III)、Ir(IV) 和 Ir(0) 化合物, Ru(II)、Ru(III)、Ru(IV) 和 Ru(0) 化合物, Pd(II)、Pd(IV) 和 Pd(0) 化合物以及 Pt(II)、Pt(IV) 和 Pt(0) 化合物。优选那些已具有至少一个 CO 配体的过渡金属化合物。此外,还可在本发明方法中将不具有任何 CO 配体的过渡金属化合物用作制备根据本发明使用的催化剂的起始化合物。在根据本发明可任选进行的预制或进行本发明的氢化的条件下,这些化合物随一氧化碳的加入转化为所需催化剂。

[0060] 根据本发明可使用的过渡金属化合物的实例为: RhCl_3 、 $\text{Rh}(\text{OAc})_3$, $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ 、 $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$ 、 $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OH}]_2$ 、 $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OMe}]_2$ 、 $\text{Rh}_4(\text{CO})_{12}$ 、 $\text{Rh}_6(\text{CO})_{16}$ 或 $\text{Ir}_4(\text{CO})_{12}$ 、 $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$, 其中“acac”为乙酰丙酮化物配体且“cod”为环辛二烯配体。

[0061] 所述的过渡金属化合物和配合物以及它们的其它实例是已知的且充分描述在文献中或可由本领域熟练技术人员类似于已知化合物制备。

[0062] 根据本发明,基于待氢化的底物的量,所述过渡金属化合物的用量通常为约 0.01 至约 1mol%, 优选约 0.05 至约 0.5mol%, 尤其是约 0.02 至约 0.2mol% (基于所存在的过渡金属原子)。

[0063] 在连续条件下进行反应的情况下,有利的是以这种方式选择用作本发明均相催化剂前体的过渡金属化合物的量与待氢化的底物的量的比例,从而维持催化剂浓度为约

100ppm 至 10 000ppm, 尤其是约 200ppm 至 5000ppm。

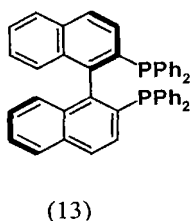
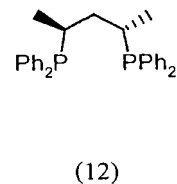
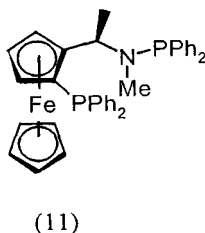
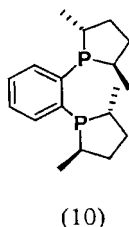
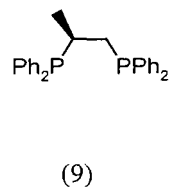
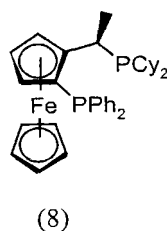
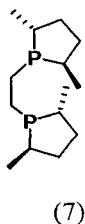
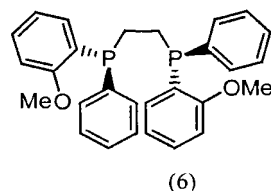
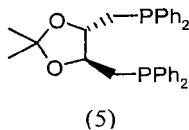
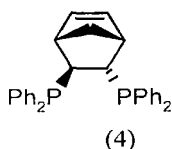
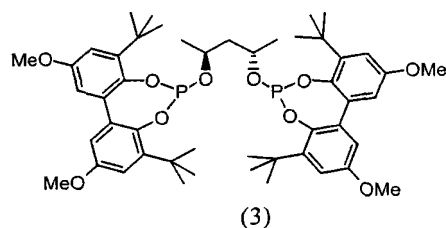
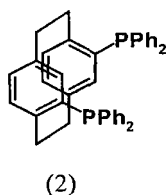
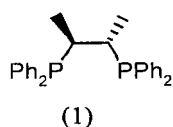
[0064] 根据本发明, 使所述过渡金属化合物与其它光学活性的, 优选基本纯对映体的 (即对映体过量至少约 99%) 且具有至少一个磷和 / 或砷原子, 优选至少一个磷原子的化合物接触。称为手性配体的所述化合物与所用过渡金属化合物形成根据本发明用于反应混合物或预制混合物中的过渡金属催化剂。

[0065] 尤其优选那些具有两个磷原子且与所用过渡金属形成螯合物的手性配体。

[0066] 在本发明上下文中, 合适的手性配体为那些例如描述在如下文献中的化合物: I. Ojima (编辑), *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCh, 第 2 版, 2000 或 E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto (编辑), *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, 2000, Springer, 或 W. Tang, X. Zhang, *Chem. Rev.* 2003, 103, 3029-3069。

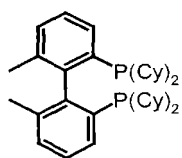
[0067] 通过举例列出的如下化合物为根据本发明可优选使用的手性配体:

[0068]

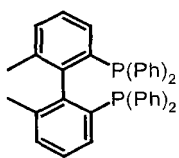


[0069] 根据本发明可使用的通过举例额外列出的手性配体为如下化合物：

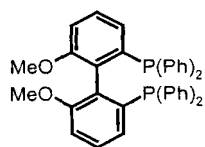
[0070]



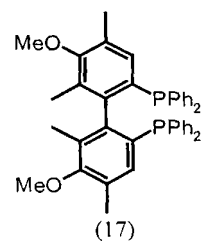
(14)



(15)



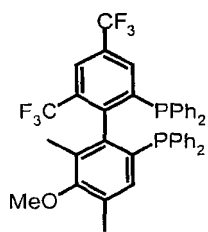
(16)



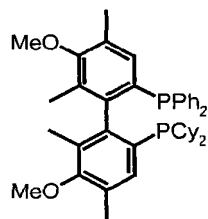
(17)

10

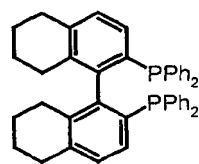
[0071]



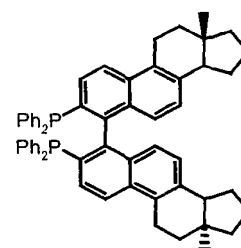
(18)



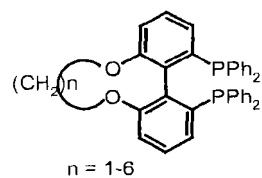
(19)



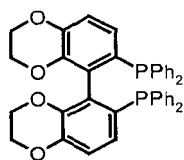
(20)



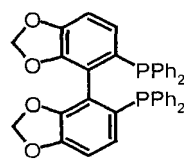
(21)



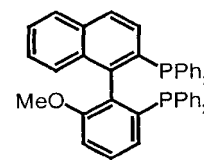
(22)



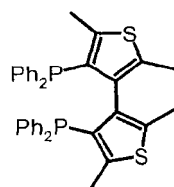
(23)



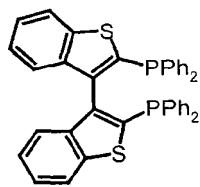
(24)



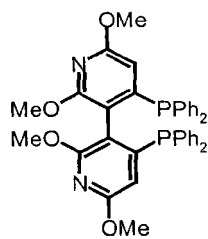
(25)



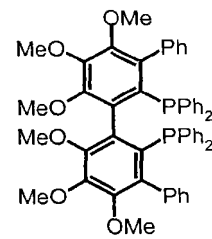
(26)



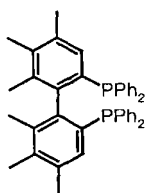
(27)



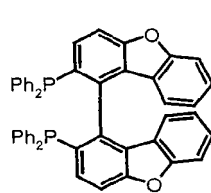
(28)



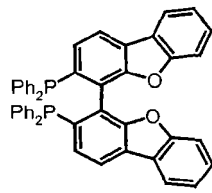
(29)



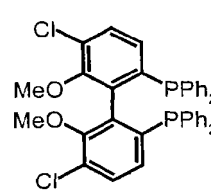
(31)



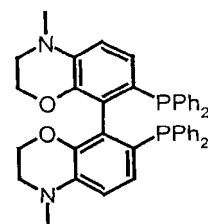
(32)



(33)

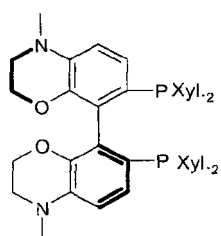


(34)

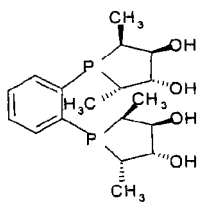


(35)

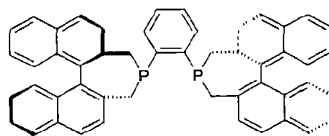
[0072]



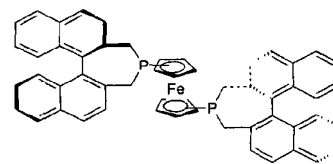
(36)



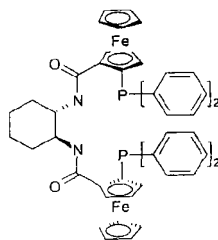
(37)



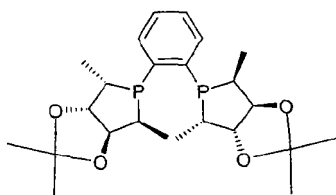
(38)



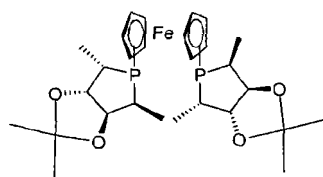
(39)



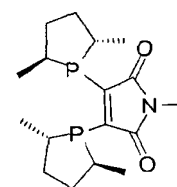
(40)



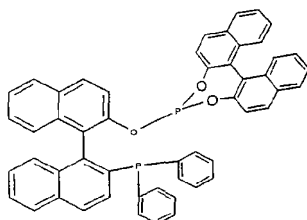
(41)



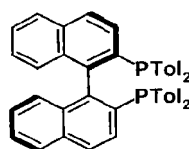
(42)



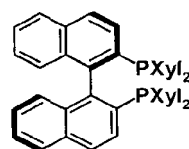
(43)



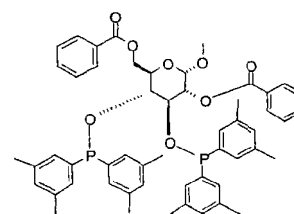
(44)



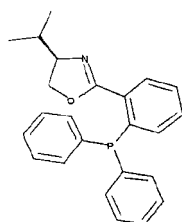
(45)



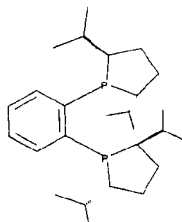
(46)



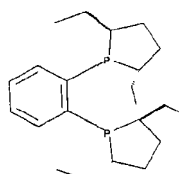
(47)



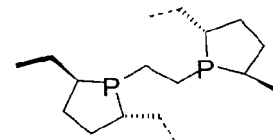
(48)



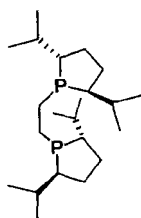
(49)



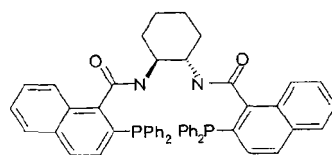
(50)



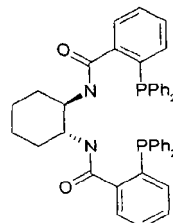
(51)



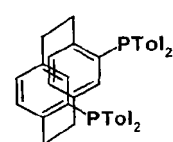
(52)



(53)

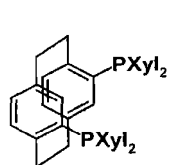


(54)

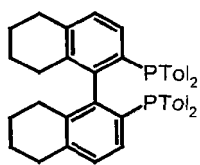


(55)

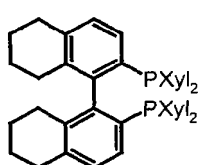
[0073]



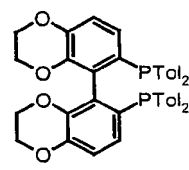
(56)



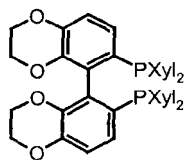
(57)



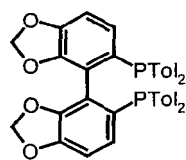
(58)



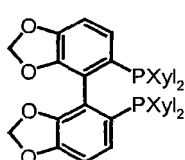
(59)



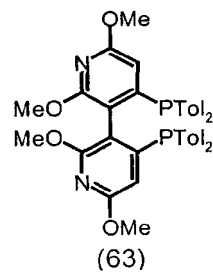
(60)



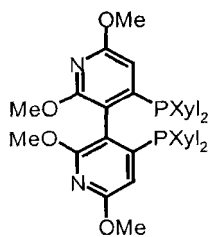
(61)



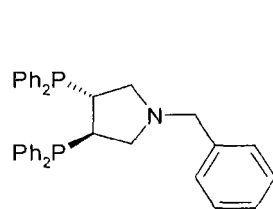
(62)



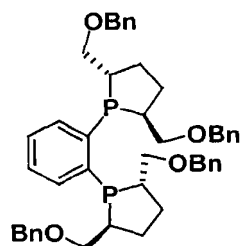
(63)



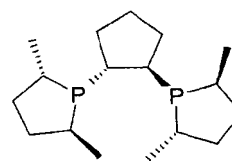
(64)



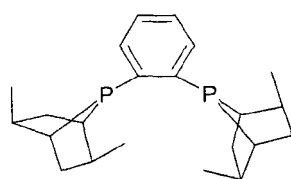
(65)



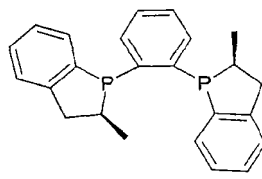
(66)



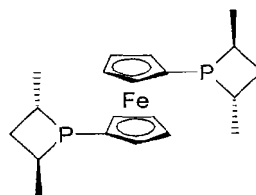
(67)



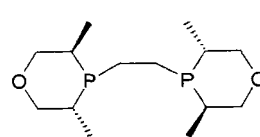
(68)



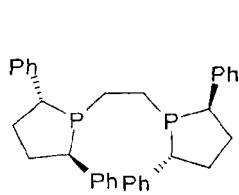
(69)



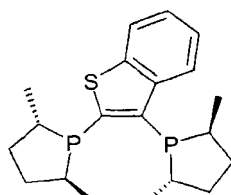
(70)



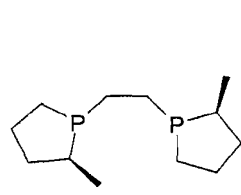
(71)



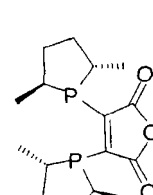
(72)



(73)

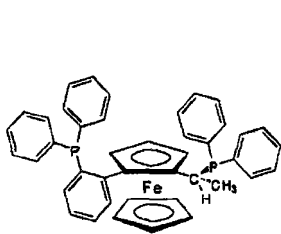


(74)

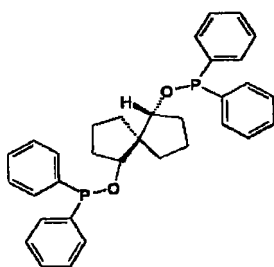


(75)

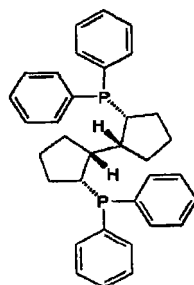
[0074]



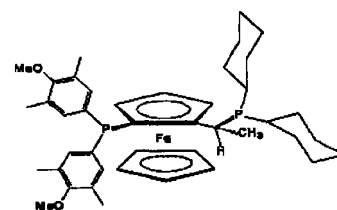
(76)



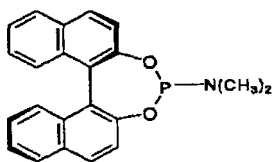
(77)



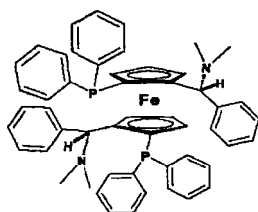
(78)



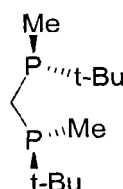
(79)



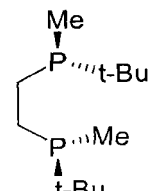
(80)



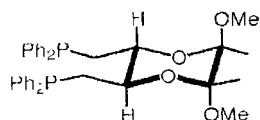
(81)



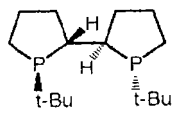
(82)



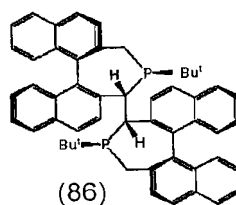
(83)



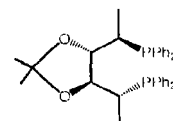
(84)



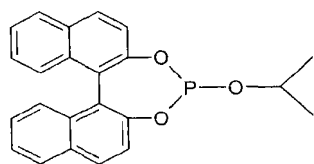
(85)



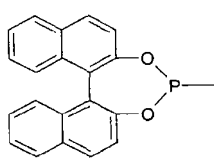
(86)



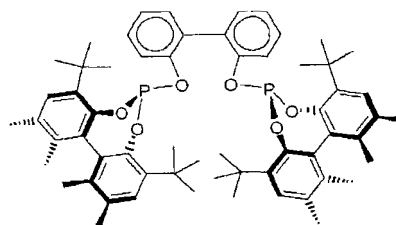
(87)



(88)



(89)



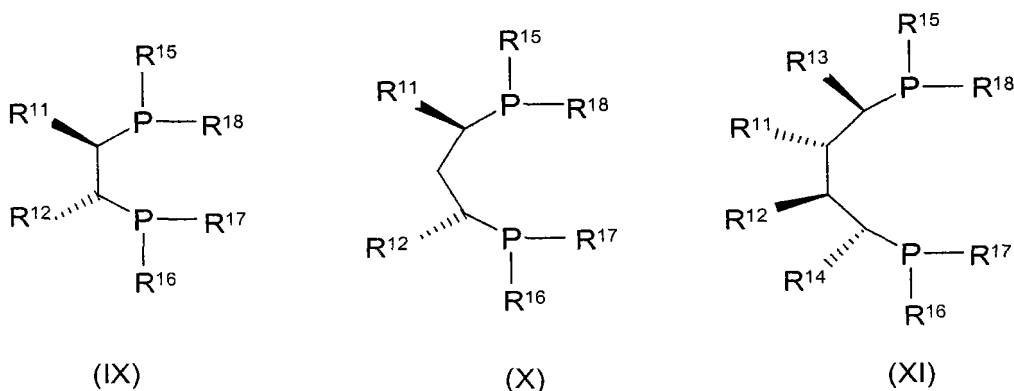
(90)

[0075] 在这些结构中，“Ph”是指苯基，“Cy”是指环己基，“Xyl”是指二甲苯基，“Tol”是指对甲苯基和“Bn”是指苄基。

[0076] 根据本发明尤其优选的配体为结构式(1)至(13)和(37)、(38)、(41)、(43)、(49)、(50)、(51)、(52)、(65)、(66)、(67)、(68)、(69)、(71)、(72)、(73)、(74)、(75)、(83)、(84)、(85)、(86)、(87)的那些配体。

[0077] 尤其优选那些通式(IX)至(XI)的配体：

[0078]



[0079] 其中

[0080] R^{11} 、 R^{12} ：各自独立地为具有 1-20 个碳原子的未支化、支化或环状烷基并可任选带有一个或多个，通常 1 至约 4 个烯属双键和 / 或一个或多个，通常 1 至约 4 个相同或不同的选自 OR^{19} 、 NR^{20} 、 R^{21} 、卤素、 C_6-C_{10} 芳基和 C_3-C_9 杂芳基取代基的取代基，且 R^{11} 和 R^{12} 可一起形成可含有一个或多个，通常 1 或 2 个氧原子的 4-20 元环，和

[0081] R^{13} 、 R^{14} ：各自独立地为氢或直链或支化的 C_1-C_4 烷基，和

[0082] R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} ：各自为 C_6-C_{10} 芳基，其各自可任选带有一个或多个，通常 1-8 个，优选 1-4 个选自 C_1-C_4 烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_1-C_4 烷氧基和氨基取代基的取代基，和

[0083] R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} ：各自独立地为氢、 C_1-C_4 烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_7-C_{12} 芳烷基或 C_7-C_{12} 烷基芳基，其中

[0084] R^{20} 、 R^{21} ：也可一起为具有 2-5 个碳原子且可由 N 或 O 插入的亚烷基链。

[0085] 在本发明方法中尤其优选的配体为通式 (IX) 的那些配体，尤其是在下文中称作“手性膦 (chiraphos)”的式 (1) 的化合物。

[0086] 根据本发明，所选手性配体各自可以其两种对映体的形式使用。

[0087] 当使用具有两个磷原子的手性配体时，有利的是每摩尔所用过渡金属化合物使用约 1 至约 10 摩尔，优选约 1 至约 4 摩尔手性配体。

[0088] 包含至少一个一氧化碳配体的实际预催化剂可通过将所选过渡金属化合物和所选手性配体组合，以及合适的话用氢气和一氧化碳的混合物预制而获得。

[0089] 本发明方法应以如下方式进行：将可溶于反应混合物的，即均相的催化剂需要的话在待氢化的底物存在下，在不对称氢化前用包含一氧化碳和氢气的气体混合物预处理（即进行催化剂的预制），或者在额外供入反应混合物的一氧化碳存在下进行不对称氢化，或者进行预制，然后在额外供入反应混合物的一氧化碳存在下进行不对称氢化。

[0090] 优选以如下方式进行本发明方法：用包含一氧化碳和氢气的气体混合物预处理催化剂（即预制）并在额外供入反应混合物的一氧化碳存在下进行不对称氢化。

[0091] 当进行预制时，通常使所选过渡金属化合物和所选手性配体和需要的话通常将待不对称氢化的底物溶于合适的在反应条件下呈惰性的溶剂或溶液介质如醚、四氢呋喃、甲苯、氯苯、十八醇、联苯醚、Texanol、Marlotherm、Oxo oil 9N（异构辛烯的加氢甲酰化产物，BASF Aktiengesellschaft）等。所用溶液介质还可为待反应的底物、反应中产生的产物或任何高沸点副产物。有利的是在合适的加压反应器或高压釜中，在通常约 5 至约 350 巴，优选约 20 至约 200 巴，更优选约 50 至约 100 巴的压力下将包含氢气和一氧化碳的气体混合

物注射入所得溶液中。对预制而言,优选使用包含如下气体的气体混合物:

[0092] 约 30-99 体积%氢气,

[0093] 约 1-70 体积%一氧化碳,和

[0094] 约 0-5 体积%其它气体,

[0095] 体积%数之和必须为 100 体积%。

[0096] 对预制而言,特别优选使用包含如下气体的气体混合物:

[0097] 约 40-80 体积%氢气,

[0098] 约 20-60 体积%一氧化碳,和

[0099] 约 0-5 体积%其它气体,

[0100] 体积%数之和必须为 100 体积%。

[0101] 尤其优选用于预制的气体混合物为以合成气体已知的混合物,该合成气体通常由约 35 至 55 体积%一氧化碳以及氢气和痕量其它气体组成。

[0102] 本发明的催化剂预制通常在约 25℃至约 100℃,优选约 40℃至约 80℃的温度下进行。当在待不对称氢化的底物存在下进行预制时,有利的是这样选择温度以使待氢化双键的异构化不产生至麻烦的程度。通常在约 1h 至约 24h 后,经常在约 1 至约 12h 后完成预制。

[0103] 在任选进行的预制后,根据本发明进行所选底物的不对称氢化。在预先进行的预制之后,通常在供入或不供入额外一氧化碳下非常成功地进行所选底物的氢化。当不进行预制时,本发明的不对称氢化应在额外供入反应体系的一氧化碳存在下进行。尤其有利的是如上所述进行预制并在不对称氢化过程中将额外的一氧化碳供入反应混合物。

[0104] 额外一氧化碳的加入可以各种方式进行:例如可将一氧化碳加入待用于不对称氢化的氢气中或以气体形式直接计量加入反应溶液中。还可将易于释放一氧化碳的化合物如甲酸盐或乙二酰化合物加入反应混合物中。

[0105] 优选将一氧化碳加入用于不对称氢化的氢气中。所用氢气中一氧化碳的比例通常为约 100 至约 10 000ppm,优选约 500 至约 5000ppm,更优选约 600 至约 3000ppm。

[0106] 有利的是本发明的不对称氢化在约 1 至约 300 巴,优选约 10 至约 100 巴,尤其是约 50 至约 100 巴的压力和通常约 0℃至约 100℃,优选约 0℃至约 30℃,尤其是约 10℃至约 30℃的温度下进行。

[0107] 待用于进行本发明不对称氢化的溶剂的选择并不重要。合适的溶剂例如为对进行本发明预制提及的那些溶剂。尤其有利的是如果合适的话在和预先进行的预制相同的溶剂中进行不对称氢化。

[0108] 本发明方法可在加入或不加入叔胺的条件下非常成功地进行。优选本发明方法在不存在,即不加入叔胺的条件下或仅在催化量的额外叔胺存在下进行。

[0109] 适合进行本发明的不对称氢化的反应容器原则上为所有允许在所述条件,尤其是压力和温度下反应且适合氢化反应的那些容器,例如高压釜、管式反应器、泡罩塔等。

[0110] 有利的是当目标化合物以所需产率和所需光学活性,即以所需的对映体过量(ee)存在于反应混合物中时终止反应,对映体过量可由本领域熟练技术人员通过常规分析方法如借助色谱法测定。通常而言,氢化在约 1h 至约 150h 后,经常在约 2h 至约 24h 后完成。

[0111] 本发明方法成功地以高产率和对映体过量地提供了光学活性的羰基化合物,尤其是光学活性的醛。通常而言,所需不对称氢化的化合物以至少 80ee%,经常约 85 至约

99ee%对映体过量地获得。应注意的是可获得的最大对映体过量可取决于所用底物的纯度,尤其是关于待氢化的双键异构体纯度。

[0112] 因此,合适的起始物质尤其为基于 E/Z 双键异构体具有至少约 90 : 10,优选至少约 95 : 5 异构体比例的那些物质。

[0113] 本发明方法的显著之处在于通过将一氧化碳额外引入反应体系而稳定所用均相催化剂,其首先显著增加了催化剂的寿命,其次使得可再利用均相催化剂。

[0114] 例如可通过本领域熟练技术人员本身已知的方法如蒸馏从反应混合物中取出所得反应产物,且如果合适的话在重复预制之后可将剩余催化剂用于其它反应中。

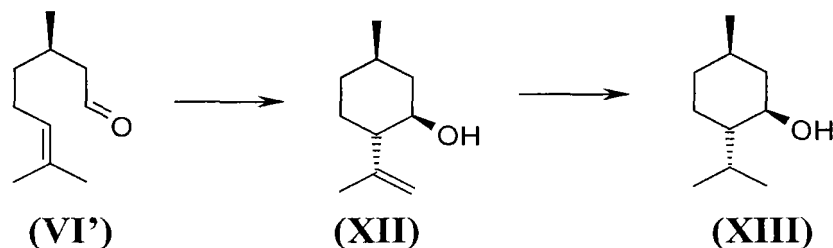
[0115] 因此本发明方法可分批或半连续或连续地操作,且尤其适合工业规模的反应。

[0116] 在本发明方法的尤其优选的实施方案中,将各自包含至多约 5mol%,优选至多约 2mol% 特定双键异构体的橙花醛或香叶醛转化为光学活性的香茅醛。为形成催化剂,优选使用可溶于反应混合物中的铑化合物,尤其是 $\text{Rh}(\text{OAc})_3$ 、 $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ 、 $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$ 、 $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OH}]_2$ 、 $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OMe}]_2$ 、 $\text{Rh}_4(\text{CO})_{12}$ 或 $\text{Rh}_6(\text{CO})_{16}$,并且使用 (R,R)-手性膦或 (S,S)-手性膦(分别为 (2R,3R)-(+)-2,3-双(二苯基膦基)丁烷和 (2S,3S)-(-)-2,3-双(二苯基膦基)丁烷)作为手性配体,铑化合物和手性配体的摩尔比为约 1 : 1 至约 1 : 4。在本发明方法的尤其优选的实施方案中,在 $\text{Rh}(\text{OAc})_3$ 、 $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ 、 $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$ 、 $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OH}]_2$ 、 $[\text{Rh}(\text{cod})\text{OMe}]_2$ 、 $\text{Rh}_4(\text{CO})_{12}$ 或 $\text{Rh}_6(\text{CO})_{16}$ 和 (R,R)-手性膦存在下将包含至多约 5mol%,优选至多约 2mol% 香叶醛的橙花醛转化为 D-香茅醛。优选在上述条件下预制催化剂,随后在包含约 600 至约 3000ppm 一氧化碳的氢气存在下进行不对称氢化。在优选实施方案中,有利的是不加入溶剂,且所述反应在作为溶液介质的待转化底物或产物和合适的话高沸点副产物中进行。尤其优选再利用或再循环根据本发明稳定的均相催化剂的连续反应。

[0117] 本发明的另一方面涉及一种使用由本发明方法制备的光学活性香茅醛来制备光学活性的薄荷醇的方法。由光学活性的香茅醛制备光学活性的薄荷醇是已知的。就此而言,关键步骤例如如 EP-A 1 225 163 中所述为将光学活性的香茅醛环化为光学活性的异胡薄荷醇。

[0118] 如下文对制备式 (XIII) 的 L-薄荷醇的示意图所示,可根据本发明制备的光学活性香茅醛在合适的酸,尤其是路易斯酸存在下环化而得到式 (XII) 的 L-异胡薄荷醇,并随后氢化得到 L-薄荷醇。

[0119]



[0120] 因此本发明的另一方面涉及由本发明方法制备的光学活性香茅醛在制备光学活性薄荷醇中的用途。具体而言,本发明涉及由本发明方法制备的 D-香茅醛在制备光学活性的 L-薄荷醇中的用途。

[0121] 以下实施例用于说明本发明而不是以任何方式限值它:

[0122] 实施例 1 :在一氧化碳存在下不对称氢化顺式柠檬醛

[0123] 在保护气体气氛下将 17.9mg $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$ 和 38.5mg (R,R)-手性膦溶于 20g 甲苯并将其转移至已预先用一氧化碳和氢气 (1 : 1 体积 / 体积) 混合物吹扫 3 次的 100ml 高压釜中。在 8 巴的 1 : 1 CO/H_2 压力和 60℃ 下将混合物搅拌 3h 并随后将其冷却至室温。然后借助气压阀将 10.94g 橙花醛 (橙花醛 / 香叶醛双键异构体的比例 = 99.1 : 0.9 ;底物 / 催化剂比例 = 1000) 用 15 巴的 H_2 注入。通过注射氢气将反应压力调节至 80 巴。为降低 CO 分压,将压力降低至 8 巴三次并通过注射氢气恢复至 80 巴三次,并在 3h 后再次降至 8 巴。18h 后,使用气相色谱法测得转换率为 99.9%,光学纯度为 90ee% 的 D- 香茅醛的产率为 99.8%。

[0124] 实施例 2 :在一氧化碳存在下不对称氢化橙花醛

[0125] 将 17.0mg $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$ 和 43.8mg (R,R)-手性膦溶于 0.8ml THF 并在 80 巴合成气体 ($\text{H}_2/\text{CO} = 1 : 1$, 体积 / 体积) 和 60℃ 下将其在高压釜中搅拌 8h。随后使 39.00g 橙花醛溶解 (橙花醛 / 香叶醛双键异构体的比例 = 95.2 : 4.8 ;底物 / 催化剂比例 = 4000) 并将其和催化剂溶液一起引入已预先用 1 : 1 CO/H_2 (体积 / 体积) 吹扫 3 次的 100ml 高压釜中。通过注射包含 1000ppm 一氧化碳的氢气将反应压力调节至 80 巴。144h 后,通过气相色谱法测得转换率为 84.3%,光学纯度为 64ee% 的 D- 香茅醛的产率为 80.9%。

[0126] 实施例 3 :用再利用催化剂不对称氢化橙花醛

[0127] 在保护气体气氛下将 23.7mg $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$ 和 55.7mg (R,R)-手性膦溶于 24g THF 中并将其引入已预先用 1 : 1 CO/H_2 (体积 / 体积) 吹扫 3 次的 100ml 高压釜中。在 80 巴的 1 : 1 CO/H_2 压力和 60℃ 下将混合物搅拌 3h。随后将混合物冷却至室温并减压至 8 巴的 1 : 1 CO/H_2 压力。借助气压阀将 13.2g 橙花醛 (橙花醛 / 香叶醛双键异构体的比例 = 99.4 : 0.6) 用 15 巴 H_2 注入。通过注射氢气将反应压力调节至 80 巴。为降低 CO 分压,将压力降低至 8 巴 5 次并通过注射氢气恢复至 80 巴 5 次。由气相色谱法测得顶部空间中 CO 的含量为 510ppm。在 20h 和 40h 后的各自情形下,分别再加入 13.20g 和 19.80g 橙花醛。66h 后,通过气相色谱法测得转换率为 75.8%,光学纯度为 87ee% 的 D- 香茅醛的产率为 72.8%。

[0128] 基于 D- 香茅醛产率的整个周转数为 1030。

[0129] 实施例 4 :不对称氢化顺式柠檬醛,并蒸馏出产物和再利用催化剂,

[0130] 将 8.4mg $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$ 和 21.6mg (R,R)-手性膦溶于 0.8ml THF 并在 80 巴合成气体 ($\text{H}_2/\text{CO} = 1 : 1$, 体积 / 体积) 和 60℃ 下将其在高压釜中搅拌 8h。随后,将 9g 橙花醛 (橙花醛 / 香叶醛双键异构体的比例 = 95.2 : 4.8) 引入高压釜中。通过注射包含 1000ppm 一氧化碳的氢气将反应压力调节至 80 巴。24h 后,已达到 99% 的转换率 ;所得 D- 香茅醛的 ee 为 83%。

[0131] 蒸出产物后,再加入 8.5g 橙花醛 (橙花醛 / 香叶醛双键异构体的比例 = 95.2 : 4.8) 并在包含 1000ppm 一氧化碳的氢气的 80 巴压力下氢化 48h。转化率为 36% ;所得 D- 香茅醛的 ee 为 54%。

[0132] 再次蒸出产物后,再力入 6.8g 橙花醛 (橙花醛 / 香叶醛双键异构体的比例 = 95.2 : 4.8) 并在 80 巴包含 1000ppm 一氧化碳的氢气的压力下氢化 72h。转化率为 13% ;所得 D- 香茅醛的 ee 为 30%。

[0133] 基于 D- 香茅醛产率的整个周转数为 2312。

[0134] 实施例 5 :带有预制、取出产物和催化剂再利用的橙花醛的不对称氢化

[0135] 将 30mg $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$ 和 75mg (R,R)-手性膦溶于 3ml THF 并在 80 巴合成气体 ($\text{H}_2/\text{CO} = 1 : 1$, 体积 / 体积) 存在下在 60℃ 下将其在高压釜中搅拌 20h。随后, 加入 37g 橙花醛 (橙花醛 / 香叶醛双键异构体的比例 = 96.6 : 3.4) 并将溶液引入已预先用 1 : 1 CO/H_2 (体积 / 体积) 吹扫 3 次的 100ml 高压釜中。通过注射包含 1000ppm 一氧化碳的氢气将反应压力调节至 80 巴。24h 后, 已达到 > 99% 的转换率; 所得 D- 香茅醛的 ee 为 87%。

[0136] 蒸出产物后, 用 THF 稀释蒸馏残余物并在 80 巴合成气体 ($\text{H}_2/\text{CO} = 1 : 1$, 体积 / 体积) 压力和 60℃ 下将其在高压釜中搅拌 20h。随后, 再加入 32g 橙花醛 (橙花醛 / 香叶醛双键异构体的比例 = 96.6 : 3.4) 并在 80 巴包含 1000ppm 一氧化碳的氢气的压力下氢化 24h。转化率为 > 99%; 所得 D- 香茅醛的 ee 为 87%。

[0137] 再次蒸出产物后, 用 THF 稀释蒸馏残余物并在 80 巴合成气体 ($\text{H}_2/\text{CO} = 1 : 1$, 体积 / 体积) 压力和 60℃ 下将其在高压釜中搅拌 20h。随后, 再加入 32.96g 橙花醛 (橙花醛 / 香叶醛双键异构体的比例 = 96.6 : 3.4) 并在 80 巴包含 1000ppm 一氧化碳的氢气的压力下氢化 24h。转化率为 90%; 所得 D- 香茅醛的光学纯度为 88ee%。

[0138] 加入 33g 橙花醛 (橙花醛 / 香叶醛双键异构体的比例 = 96.6 : 3.4), 再次重复实验。在转化率为 17% 时, 获得光学纯度为 89ee% 的 D- 香茅醛。

[0139] 基于 D- 香茅醛整个产率的整个周转数为 4975。

[0140] 实施例 6 :连续不对称氢化橙花醛

[0141] 在连续的实验室设备中, 引入已在 60℃ 和 80 巴 1 : 1 CO/H_2 (体积 / 体积) 压力下预先搅拌的 2.13g $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$ 和 6.00g (R,R)-手性膦在 70g THF 和 60g Oxo oil 9N (BASF Aktiengesellschaft) 中的溶液和 170g 橙花醛 (橙花醛 / 香叶醛双键异构体的比例约为 95 : 5), 然后将设备的预制反应器中的气体混合物调节至氢气 (80 巴) 中有 10000ppm 一氧化碳, 温度调为 60℃。在氢化反应器中, 设置氢气 (80 巴) 中有 1000ppm 一氧化碳的气体混合物和 25℃ 的温度。

[0142] 将新鲜反应物的进料调节为 6g/h。在减压下以使设备内容物基本保持恒定的方式连续蒸出含有产物的馏分。在 19 天的过程中, 获得 6.01mol (927.7g) D- 香茅醛。基于 D- 香茅醛产率的整个周转数为 10914。

[0143] 实施例 7 :在一氧化碳存在下不对称氢化 3- 甲基环戊 -2- 烯酮

[0144] 在保护气体气氛下将 0.3049g $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$ 和 0.7767g (R,R)-手性膦溶于 15g 四氢呋喃中并将其转移至已预先用一氧化碳和水 (1 : 1, 体积 / 体积) 混合物吹扫 3 次的 100ml 高压釜中。在 8 巴的 1 : 1 CO/H_2 压力和 60℃ 下将其搅拌 24h, 然后冷却至室温。在保护气体气氛下从所得储备溶液中取出 2.48g 并将其溶于 35ml 四氢呋喃中。借助注射器加入 2.0g 3- 甲基环戊 -2- 烯酮并使混合物在 50℃ 和 60 巴包含 2000ppm 一氧化碳的氢气下反应 21h。3- 甲基环戊酮的转化率为 99%; 对映体过量为 87%。

[0145] 对比例 1 :不对称氢化橙花醛

[0146] 在保护气体气氛下将 12.3mg $\text{Rh}_4(\text{CO})_{12}$ 和 31.5mg (R,R)-手性膦溶于 15g 甲苯中并将其转移至已预先用 H_2 吹扫 3 次的 100ml 高压釜中。将混合物在 1.5 巴 H_2 下搅拌 1.5h 并减压至标准压力, 借助注射器加入 1g 溶于 15g 甲苯中的橙花醛 (橙花醛 / 香叶醛双键异

构体的比例 = 98.7 : 1.3 ;底物 / 催化剂比例 = 100)。通过注射氢气将反应压力调节为 90 巴。气相色谱监测显示 15h 后完全转化且由气相色谱法测得具有 96ee% 光学纯度的 L- 香茅醛的产率为 98%。