

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

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

C07D311/22

C07D311/58 C07D405/12



# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 99814224.7

[45] 授权公告日 2004 年 3 月 3 日

[11] 授权公告号 CN 1140522C

[22] 申请日 1999.12.1 [21] 申请号 99814224.7

[30] 优先权

[32] 1998.12.17 [33] DE [31] 19858341.9

[86] 国际申请 PCT/EP99/09333 1999.12.1

[87] 国际公布 WO00/35901 德 2000.6.22

[85] 进入国家阶段日期 2001.6.7

[71] 专利权人 默克专利股份公司

地址 德国达姆施塔特

[72] 发明人 H·H·博克尔 P·马克尔特

C·米尔曼 N·施维克尔特

审查员 王勤耕

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

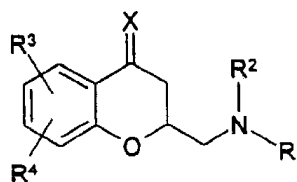
代理人 马崇德 谭明胜

权利要求书 2 页 说明书 12 页

[54] 发明名称 苯并二氢吡喃衍生物

[57] 摘要

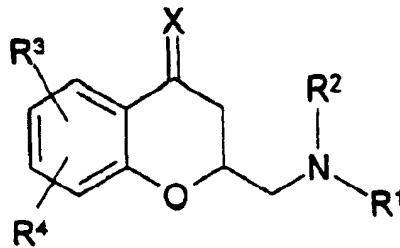
公开的是通式(I)的苯并二氢吡喃衍生物,其中R<sup>1</sup>代表具有1至6个碳原子的酰基、-CO-R<sup>5</sup>或氨基保护基;R<sup>2</sup>代表H或具有1至6个碳原子的烷基;R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>各自分别代表H、具有1至6个碳原子的烷基、氰基、卤素或COOR<sup>2</sup>;R<sup>5</sup>代表未被取代的苯基或被具有1至6个碳原子的烷基、OR<sup>2</sup>或卤素单取代或双取代的苯基;X代表H、H或O;卤素代表F、Cl、Br或I。所述衍生物及其盐可以作为药物合成的中间产物使用。



1

ISSN 1008-4274

## 1. 通式 I 的苯并二氢吡喃衍生物及其盐



5 其中

$R^1$  是具有 1 至 6 个碳原子的酰基,

$R^2$  是 H,

$R^3$  是 H,

$R^4$  是 H,

10 X 是 H、H 或 O,

其中不包括 N-(苯并二氢吡喃-2-基甲基)环丙酰胺。

2. 根据权利要求 1 的通式 I 的化合物的对映体。

3. 根据权利要求 1 的通式 I 的化合物及其盐,

15 a) (S)-N-(4-氧代苯并二氢吡喃-2-基甲基)乙酰胺;

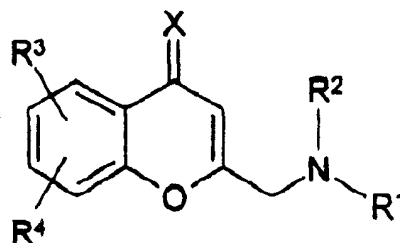
b) (R)-N-(4-氧代苯并二氢吡喃-2-基甲基)乙酰胺;

c) (S)-N-(苯并二氢吡喃-2-基甲基)乙酰胺;

d) (R)-N-(苯并二氢吡喃-2-基甲基)乙酰胺。

4. 权利要求 1 的具有通式 I 的苯并二氢吡喃衍生物以及它们的盐的制备方法, 通式 I 中 X 是 O, 其特征为:

20 通式 II 化合物

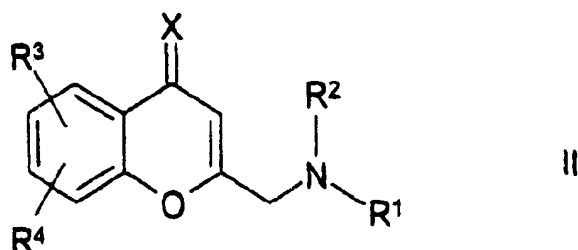


其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  具有权利要求 1 中指出的意义, 且 X 是 O,

借助金属铑或铱与手性二磷烷配体所形成的复合物进行氢化，氢化是在 1 - 200 bar 和 0 - 150℃ 的条件下进行的。

5. 权利要求 1 的具有通式 I 的苯并二氢吡喃衍生物以及它们的盐的制备方法，通式 I 中 X 是 H、H，其特征为：

5 通式 II 化合物



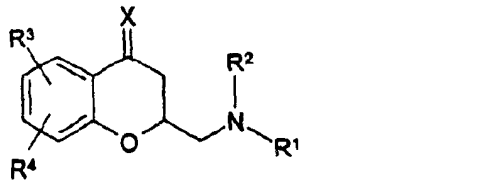
其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  具有权利要求 1 中指出的意义，且 X 是 O，  
借助金属铑或铱与手性二磷烷配体所形成的复合物进行氢化，氢化是在 1 - 200 bar 和 0 - 150℃ 的条件下进行的，然后以常规方法还原，其中还原是用氢气在过渡金属催化下在惰性溶剂中进行。

10

## 苯并二氢吡喃衍生物

## 技术领域

5 本发明涉及通式 (I) 的苯并二氢吡喃衍生物及其盐,



其中 R<sup>1</sup> 是具有 1 至 6 个碳原子的酰基、-CO-R<sup>5</sup> 或氨基保护基,  
 R<sup>2</sup> 是 H 或具有 1 至 6 个碳原子的烷基,  
 R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 各自分别代表 H、具有 1 至 6 个碳原子的烷基、CN、卤素或 COOR<sup>2</sup>,  
 10 R<sup>5</sup> 是未被取代的苯基或被具有 1 至 6 个碳原子的烷基、OR<sup>2</sup> 或卤素单  
 取代或双取代的苯基, X 是 H、H 或 O,  
 卤素是 F、Cl、Br 或 I,

本发明还涉及这些化合物的光学活性体、消旋体、对映异构体以及  
 水合物和溶剂化物, 例如醇化物。

15 背景技术

类似化合物在 EP 0 707 007 中公开。

## 发明内容

本发明基于发现新型化合物的目的, 该化合物可被特别是作为药物  
 合成的中间体使用。

20 已经发现通式 (I) 的化合物及其盐是药物制备中重要的中间体, 特  
 别是那些显示例如在中枢神经系统中起作用的药物。

本发明涉及通式 (I) 的苯并二氢吡喃的衍生物及其盐。

如果没有其它特别说明, 本文上下所述的基团 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 和  
 X 具有通式 (I) 和 (II) 中指出的意义。

25 在上述通式中, 烷基具有 1 至 6 个碳原子, 优选 1、2、3 或 4 个碳  
 原子。烷基优选甲基或乙基, 此外优选丙基、异丙基, 另外还有丁基、  
 异丁基、仲丁基或叔丁基。酰基具有 1 至 6 个碳原子, 优选具有 1、2、3  
 或 4 个碳原子。酰基特别优选乙酰基、丙酰基或丁酰基。

R<sup>2</sup> 优选 H, 另外还有甲基、乙基或丙基。

$R^3$  和  $R^4$  优选 H.

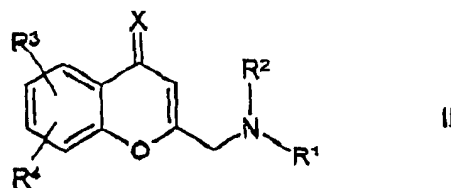
$R^5$  优选, 例如苯基, 邻、间或对甲苯基, 邻、间或对羟基苯基, 邻、间或对甲氧基苯基, 邻、间或对氟苯基. 基团  $R^1$  为酰基、 $-\text{CO}-R^5$  或其它本身已知的氨基保护基, 特别优选乙酰基.

- 5 表示的“氨基保护基”通常是已知的, 并且涉及用于保护(用于封锁)氨基、使之不发生化学反应的基团, 但是在分子的其它位置上期望的化学反应完成之后, 该氨基保护基很容易脱除. 这一类典型的基团特别是, 未取代的酰基、芳基、芳烷氧甲基或芳烷基. 因为这些氨基保护基在期望的反应(或反应系列)结束后被除去, 所以它们的
- 10 性质和大小不是严格限定的. 然而, 这些基团优选具有 1 至 20 个碳原子, 优选具有 1 至 8 个碳原子. 表示的“酰基”在与本方法和本化合物有关方面要做最广义的解释. 它包括从脂肪酸、芳香脂肪酸、芳香酸或杂环羧酸或磺酸衍生的酰基, 并且特别包括烷氧羰基、芳氧羰基, 尤其是芳烷氧羰基. 该类型酰基的例子是, 烷羰基例如乙酰基、
- 15 丙酰基、丁酰基; 芳烷羰基例如苯乙酰基; 芳羰基例如苯甲酰基或甲苯甲酰基; 芳氧烷羰基; 例如苯氧乙酰基; 烷氧羰基例如甲氧羰基、乙氧羰基、2, 2, 2-三氯乙氧羰基, BOC(叔丁氧羰基)、2-碘乙氧羰基; 芳烷氧羰基; 例如 CBZ(苄氧羰基, 也叫做“Z”)、4-甲
- 20 氧苄氧羰基、FMOC(9-芴基甲氧羰基); 芳基磺酰基例如 Mtr(4-甲氧-2, 3, 6-三甲基苯基磺酰基). 优选氨基保护基是 BOC 和 Mtr, 此外 CBZ 或 FMOC.

通式 I 的化合物具有 1 个或多个手性中心, 因此存在各种立体异构体. 通式 I 包括所有这些异构体.

- 25 此外本发明涉及根据权利要求 1 的通式 I 的苯并二氢吡喃衍生物及其盐的制备方法, 通式 I 中 X 是 O, 其特征为:

通式 II 的化合物



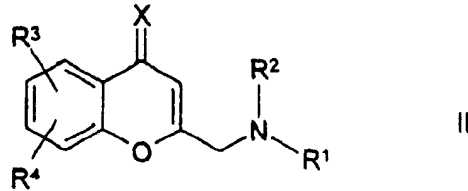
其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  具有权利要求 1 中指出的意义, 且 X 是 O, 借助

对映异构富集的催化剂的辅助进行氢化。

本发明还涉及根据权利要求 1 的通式 I 的苯并二氢吡喃衍生物及其盐的制备方法，通式 I 中 X 是 H, H，其特征为：

通式 II 的化合物

5



其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>具有权利要求 1 中指出的意义，且 X 是 O，借助对映异构富集的催化剂进行氢化，然后以常规方式还原。

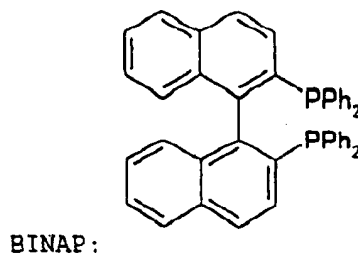
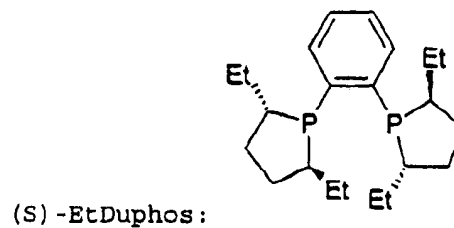
尤其是，已经发现（2-乙酰氨基甲基）苯并吡喃-4-酮可以用  
10 各种对映异构纯二磷酸铈复合物氢化得到对映异构富集的（2-乙酰氨基甲基）苯并二氢吡喃-4-酮。

本发明还涉及通式 I 的苯并二氢吡喃衍生物的制备方法，其特征为对映异构富集的催化剂是过渡金属复合物。

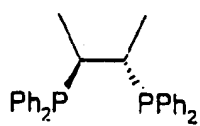
特别优选，催化剂是含选自铈、铈、钕和钐的金属的过渡金属复  
15 合物。

本发明进一步涉及通式 I 的苯并二氢吡喃衍生物的制备方法，其特征是催化剂是过渡金属复合物，其中过渡金属是与手性二磷烷配位体复合的。

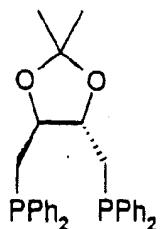
下述配位物可以实例的方式说明：



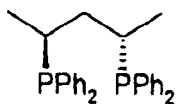
20



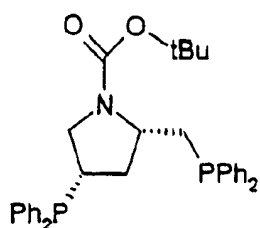
(S,S)-Chiraphos:



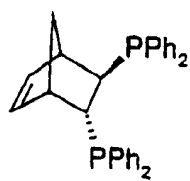
(S,S)-DIOP:



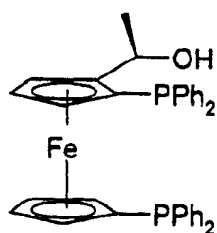
(S,S)-Skewphos (BDPP):



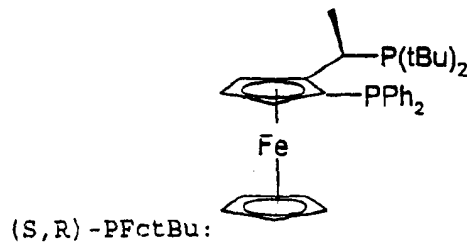
(S,S)-BPPM:



(R,R)-Norphos:



(S,R)-BPPFOH:



取决于催化剂中配位物的 (R) 或 (S) 对映体的选择, (R) 或 (S) 对映体以过量得到。

- 5 用于手性配位物的前体是下面一些化合物, 例如,  $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{OTf}$  (环辛二烯三氟甲磺酸(triflate)铑)、 $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ ,  $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$ ,  $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ ,  $\text{Rr}(\text{COD})_2\text{BF}_4$  或  $[\text{Ru}(\text{COD})\text{Cl}_2]_x$ 。

10 通式 I 的化合物以及制备它们的原料通过本身已知的方法另行制备, 例如如文献 (即如 Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry), Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) 上描述的, 主要在已知的和适合于提到的反应的反应条件下进行。在这种情况下, 还可以利用本身已知的、在此未详述的变通方法。

15 如果期望, 原料也可以“一勺烩”的方式形成, 即它们不从反应混合物中分离, 而是立即进一步反应得到通式 I 的化合物。

有些情况中的通式 II 的化合物是已知的; 未知化合物可以类似已知化合物的方法很容易地制备。

20 X 为 0 的通式 II 的化合物转变为 X 为 0 的通式 I 的化合物是根据本发明用氢气以借助对映异构富集的催化剂在惰性溶剂, 例如甲醇或乙醇中进行的。

25 适合的情性溶剂还有例如烃类化合物如己烷、石油醚、苯、甲苯或二甲苯; 氯化烃类如三氯乙烷、1, 2-二氯乙烷、四氯化碳、氯仿或二氯甲烷; 醇类如异丙醇、正丙醇、正丁醇或叔丁醇; 醚类如乙醚、二异丙醚、四氢呋喃 (THF) 或二氧六环; 乙二醇醚类如乙二醇单甲醚或单乙醚 (乙二醇甲醚或乙二醇乙醚), 乙二醇二甲醚 (二甘醇二甲醚); 酮类如丙酮或丁酮; 酰胺类如乙酰胺, 二甲基乙酰胺或二甲基甲酰胺 (DMF); 腈类如乙腈; 亚砷类如二甲基亚砷 (DMSO); 二硫化碳; 硝基化合物如硝基甲烷或硝基苯; 酯类如乙酸乙酯, 以及任

选的提到的溶剂彼此间的混合物或溶剂与水的混合物。

对映选择性氢化的反应时间取决于使用的条件，介于几分钟至 14 天之间；反应温度在 0 至 150℃ 之间，通常在 20 至 130℃ 之间。

常规地，催化剂/底物的比例在 1: 2000 至 1: 50 之间，特别优  
5 选 1: 1000 和 1: 100。反应时间，例如在 3 至 20 小时之间。氢化在  
1 至 200 bar 氢气压，优选 3-100 bar 中进行。

X 为 O 的通式 II 的化合物转变为 X 为 H，H 的通式 I 的化合物是  
根据本发明用氢气以借助对映异构富集的催化剂在惰性溶剂，例如甲  
醇或乙醇中进行，例如如上描述，随后根据已知条件使 4-氧代基团  
10 转变为亚甲基。还原优选用氢气在过渡金属催化剂上进行（例如在  
Raney 镍或钨/碳上、在惰性溶剂，例如甲醇或乙醇中氢化）。

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 为 COO 烷基的通式 I 的化合物转变为 R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 为 COOH 的通式  
I 的化合物，例如在 NaOH 或 KOH、水/THF 或水/二氧六环中进行，温  
度在 0 至 100℃。

15 基团 R<sup>1</sup> 从通式 I 的化合物中除去的反应取决于所使用的保护基，  
例如用强酸，方便地使用 TFA（三氟乙酸）或高氯酸，而且也可用其  
它强无机酸，例如盐酸或硫酸，强有机羧酸，例如三氟乙酸或磺酸，  
例如苯磺酸或对甲苯磺酸。附加的惰性溶剂的存在是可能的，但不是  
总是必须的。适合的惰性溶剂是优选有机溶剂，例如羧酸如乙酸，醚  
20 类如四氢呋喃或二氧六环，酰胺类如二甲基甲酰胺，卤化烃如二氯甲  
烷，此外还有醇类如甲醇、乙醇或异丙醇以及水。另外，上述提到的  
溶剂的混合物是可能的。没有其它溶剂加入时优选 TFA 过量使用，高  
氯酸呈乙酸与 70% 高氯酸比例为 9: 1 的混合物形式。有利的反应温  
度大约在 0 和大约 50℃ 之间，反应温度优选在 15 至 30℃ 之间。

25 BOC 基团优选用 TFA 在二氯甲烷中或用大约 3N 至 5N 盐酸在二氧  
六环中在 15 至 30℃ 之间脱除。

乙酰基的脱除根据常规方法（P. J. Kocienski, Protecting  
Groups, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1994）进行。

30 氢解可除去的保护基（例如 CBZ 或苄基）可以被除去，例如，通  
过在催化剂（例如贵金属催化剂如钨，有利的是在如碳的载体上）存  
在下与氢反应。在这种情况下适合的溶剂是上述表示的那些，特别  
是，例如醇如甲醇或乙醇，或酰胺如 DMF。通常，氢解在温度为大约

1 与 100℃ 之间和压力在大约 1 与 200 bar 之间进行, 优选在 20 至 30℃ 和 1-10 bar 之间。

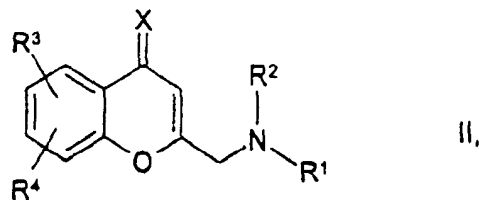
通式 I 的碱可以用酸转变为相关的酸加合盐, 例如通过当量的碱和酸在惰性溶剂如乙醇中反应, 随后蒸发。对于这一反应, 特别适合的酸是那些产生生理可以接受的盐的酸。因此, 无机酸可以使用, 例如硫酸、硝酸、氢卤酸如盐酸或氢溴酸、磷酸如正磷酸、氨基磺酸, 此外, 有机酸, 特别是脂肪的、脂肪环的、芳香脂肪的、芳香的或杂环单或多元羧酸, 磺酸或硫酸, 如甲酸、乙酸、丙酸、新戊酸、二乙基乙酸、丙二酸、丁二酸、庚二酸、富马酸、马来酸、乳酸、酒石酸、苹果酸、柠檬酸、葡萄糖酸、抗坏血酸、烟酸、异烟酸、甲磺酸或乙磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、萘单磺酸和萘二磺酸以及月桂基硫酸。与生理可以接受的酸形成的盐, 如苦味酸盐可被用于通式 I 的化合物的分离和/或纯化。

另一方面, 通式 I 的化合物用碱 (如氢氧化钠或氢氧化钾或碳酸钠或碳酸钾) 可转变为相应的金属盐, 尤其是碱金属盐或碱土金属盐, 或转变为相应的铵盐。

本发明进一步涉及通式 I 的化合物作为药物合成中间体的应用, 适合的药物, 例如在 EP 0 707 007 中描述。

因此本发明特别涉及根据权利要求 1 的通式 I 的化合物在 (R)-2-[5-(4-氟苯基)-3-吡啶甲氧甲基]-苯并二氢吡喃及它们的盐的合成中的应用, 特征是

a) 通式 II 的化合物



25 其中 R<sup>1</sup> 具有权利要求 1 表示的意义,

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 是 H, 且 X 是 O,

借助对映异构富集的催化剂进行氢化,

b) 特征还有, 从获得的通式 I 的化合物对映异构富集的 (R)

和 (S) 的混合物中, 其中

$R^1$  具有权利要求 1 表示的意义,

$R^2$ 、 $R^3$  和  $R^4$  是 H, 且 X 是 O,

通过结晶方法得到通式 I 的对映异构纯的 (R) 化合物, 其中

5  $R^1$  具有权利要求 1 表示的意义,

$R^2$ 、 $R^3$  和  $R^4$  是 H, 且 X 是 O,

特征还有

c) 然后以常规方法使通式 I 的对映异构纯的 (R) 化合物还原,

其中

10  $R^1$  具有权利要求 1 表示的意义,

$R^2$ 、 $R^3$  和  $R^4$  是 H, 且 X 是 O,

特征还有

d) 从得到的通式 I 的 (R) 化合物中除去基团  $R^1$ , 其中

$R^1$  具有权利要求 1 表示的意义,

15  $R^2$ 、 $R^3$  和  $R^4$  是 H, 且 X 是 H, H,

特征还有

e) 上述得到的 (R) - (苯并二氢吡喃-2-基甲基) 胺转变为它的酸加成盐, 该反应以已知的方式得到 (R) - 2 - [5 - (4 - 氟苯基) - 3 - 吡啶甲氨基甲基] 苯并二氢吡喃, 如果合适, 转变为它的酸加成盐, 其中也可以在 c) 阶段或 d) 阶段之后从对映异构富集的 (R, S) 混合物中通过结晶回收 (R) 对映体。

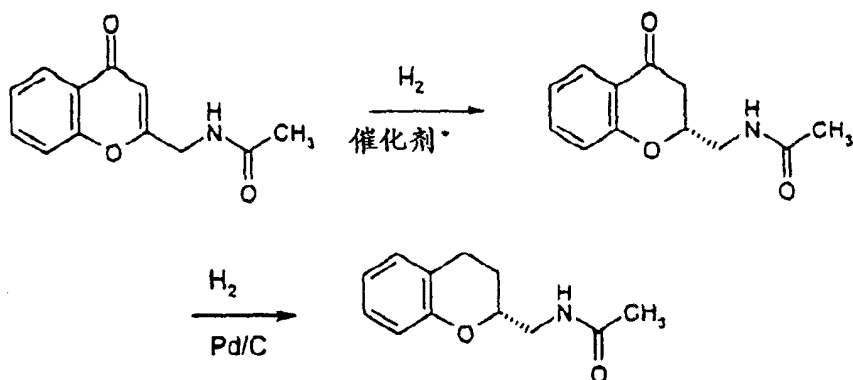
本发明进一步还涉及通式 I 的化合物作为显示中枢神经系统作用的药物的合成中间体的应用。

25 本文上下所述的所有温度以  $^{\circ}\text{C}$  表示, 在下述实施例中, “常规后处理” 的意义为: 如果必要, 加入水, 取决于最终产物的结构, 如果必要, 调混合物的 pH 在 2 至 10 之间, 用乙酸乙酯或二氯甲烷萃取, 分离有机相, 用硫酸钠干燥, 蒸发, 残留物用硅胶柱层析和/或结晶纯化,  $R_f$  为在硅胶板上的值。

具体实施方式

30 实施例

实验数据 (复合物制备、氢化、分析方法):



所有反应在惰性条件下进行（即无水和无氧反应条件）

5 1. 催化剂/底物溶液的制备:

1. 1 实施例:

11.2 mg Rh(COD)<sub>2</sub>OTf (环辛二烯 triflate (三氟甲磺酸) 铑) 溶解在 5 ml 甲醇中, 冷却至 0°C, 然后加入冷的 1.1 当量的二磷烷 [例如, 12.6 mg 的 (R, R) - Skewphos] 的 5 ml 甲醇溶液. 室温搅拌  
10 10 分钟后, 混合物溶液用由 110 mg 的 (2-乙酰氨基甲基) 苯并吡喃-4-酮和 10 ml 的甲醇底物组成的溶液处理。

1. 2 实施例

51.4 mg [Rh(COD)<sub>2</sub>Cl]<sub>2</sub> 溶解在 4 ml 甲苯/甲醇 5:1 的混合溶剂  
15 中, 混合物溶液用由 5 ml 甲苯, 1 ml 甲醇和 1.1 当量的二磷烷 [例如 130.6 mg 的 (R) -BINAP] 组成的溶液处理. 1 ml 该催化剂复合物溶液加至 510.8 mg 的 (2-乙酰氨基甲基) 苯并吡喃-4-酮溶解在 15 ml 的甲苯和 3 ml 甲醇的溶液中。

20 2. 对映选择性氢化

用于氢化的催化剂/底物溶液置于高压锅内逆流保护气体中, 保护  
气氛用氢气 (1-5 bar 氢气压) 灌充几次. 物料类似于 1.1, 在室温  
及 5 bar 氢气压下进行反应, 以类似于 1.2 的催化剂在 50°C 和 80 bar  
的氢气中得到最好的结果. 根据规律, 氢化在 15 小时后结束。

25

### 3. 取样和分析方法

样品置于逆流保护气氛中,对映体过量(enantiomeric excesses)测定之前,复合物通过硅胶柱层析(洗脱剂:乙酸乙酯)分离,氢化产物的对映体过量在手性 HPLC 柱上测定。

柱: Daicel Chiralcel OJ (I.D. × 长/mm: 4.6 × 250)  
洗脱剂: 正己烷: 异丙醇 = 9: 1  
流速: 0.8 ml/min (18 bar, 28℃)  
检测器: UV 250 nm  
保留时间:  $R_t$  (R) = 27 min;  $R_t$  (S) = 29 min

5

粗氢化溶液的浓缩可导致产物的沉淀,对映体过量的增加通过部分结晶测定。

### 4. 进一步还原

10 完全转化测定之后,酮基还原通过钨/碳以“一锅反应”进行。均相氢化得到的粗酮溶液用 10% 重量水-湿 Pd/C (例如 100 mg 水-湿 Pd/C 至 1 g (2-乙酰氨基甲基) 苯并吡喃-4-酮) 和 1 ml 冰醋酸处理,氢化在 7 bar 氢气压下和 50℃ 进行 14 小时。

### 15 5. 后处理和分析方法

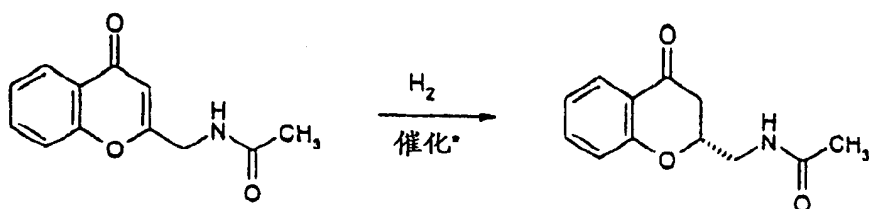
过滤除去钨/碳,氢化产物的对映体过量在手性 HPLC 柱上测定。

柱: Daicel Chiralcel OJ (I.D. × 长/mm: 4.6 × 250)  
洗脱剂: 正己烷: 异丙醇 = 9: 1  
流速: 0.8 ml/min (18 bar, 28℃)  
检测器: UV 250 nm  
保留时间:  $R_t$  (R) = 27 min;  $R_t$  (S) = 27 min

Pd/C 还原过程中,对映体过量保持不变。

粗氢化溶液的浓缩导致产物的沉淀,对映体过量的增加通过部分结晶测定。

20 均相氢化的对映选择性:



合成 编号	复合物: 金属阴离子 配体 (加合物)	溶剂	压力	% ee
1.	18 Rh-OTf-( <i>R,R</i> )-EtDuphos	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1	55 S
2.	13 Rh-OTf-( <i>R,R</i> )-EtDuphos	THF	1	44 S
3.	14 Rh-OTf-( <i>R,R</i> )-EtDuphos	MeOH	1	64 S
4.	15 Rh-OTf-( <i>R,R</i> )-EtDuphos	EE	1	33 S
5.	6 Rh-OTf-( <i>R,R</i> )-EtDuphos	<i>i</i> PrOH	1	20 S
6.	23a Rh-OTf-( <i>R,R</i> )-EtDuphos	MeOH	1	34 S
7.	23b Rh-OTf-( <i>R,R</i> )-EtDuphos	MeOH	1	36 S
8.	23c Rh-OTf-( <i>R,R</i> )-EtDuphos	MeOH	5	45 S
9.	23d Rh-OTf-( <i>R,R</i> )-EtDuphos	MeOH	5	31 S
10.	12 Ru-Cl <sub>2</sub> -( <i>R</i> )-BINAP (AgOCCF <sub>3</sub> )	<i>i</i> PrOH	5	50 S
11.	19 Rh-ClO <sub>4</sub> -( <i>S,S</i> )-Chiraphos	<i>i</i> PrOH	1	-
12.	20 Rh-OTf-( <i>S,S</i> )-DIOP	THF	1	消旋
13.	20 Rh-OTf-( <i>S,S</i> )-DIOP	THF	3	8 R
14.	21 Rh-OTf-( <i>R,R</i> )-Skewphos	THF	1	-
15.	22b Rh-OTf-( <i>S,S</i> )-BPPM	MeOH	1	7 S
16.	24a Rh-OTf-( <i>R,S</i> )-BPPFOH	MeOH	1	54 R
17.	24b Rh-OTf-( <i>R,S</i> )-BPPFOH	MeOH	1	54 R
18.	24c Rh-OTf-( <i>R,S</i> )-BPPFOH	MeOH	5	63 R
19.	25a Rh-OTf-( <i>R</i> )-BINAP	MeOH	1	1 R
20.	25b Rh-OTf-( <i>R</i> )-BINAP	MeOH	5	消旋
21.	26a Rh-OTf-( <i>S,S</i> )-Norphos	MeOH	1	42 R
22.	26b Rh-OTf-( <i>S,S</i> )-Norphos	MeOH	5	60 R
23.	26c Rh-OTf-( <i>S,S</i> )-Norphos	<i>i</i> PrOH	5	12 R
24.	26d Rh-OTf-( <i>S,S</i> )-Norphos	THF	5	3 R
25.	27a Rh-OTf-( <i>S,S</i> )-Norphos	MeOH	8	64 R
26.	27b Rh-Cl-( <i>S,S</i> )-Norphos	MeOH	8	40 R
27.	27c Rh-OTf-( <i>S,S</i> )-Norphos	MeOH	30	65 R
28.	27d Rh-OTf-( <i>S,S</i> )-Norphos	MeOH	60	64 R
29.	28a Rh-OTf-( <i>R,R</i> )-EtDUPhos	MeOH	10	16 S
30.	28b Rh-OTf-( <i>R,R</i> )-EtDUPhos	MeOH	30	28 S
31.	29a Rh-OTf-( <i>R,S</i> )-BPPFOH	MeOH	10	55 R
32.	29b Rh-OTf-( <i>R,S</i> )-BPPFOH	MeOH	30	56 R
33.	37 Rh-ClO <sub>4</sub> -( <i>S,S</i> )-Chiraphos	MeOH	10	30 R
34.	38 Rh-OTf-( <i>S,S</i> )-DIOP	MeOH	10	消旋
35.	39 Rh-OTf-( <i>R,R</i> )-Skewphos	MeOH	10	46 S
36.	40 Rh-OTf-( <i>S,S</i> )-BPPM	MeOH	10	9 S
37.	41 Ir-Cl-( <i>S,S</i> )-DIOP	MeOH	10	8 R
38.	42 Ir-Cl-( <i>S,S</i> )-DIOP	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	10	7 S

0.	43	Ir-Cl-( <i>S,S</i> )-DIOP (+ I)	MeOH	10	-
1.	44	Ir-Cl-( <i>S,S</i> )-DIOP (+ I)	MeOH	30	-
2.	45	Ir-Cl-( <i>S,S</i> )-DIOP (+ I +CH <sub>3</sub> COOH)	MeOH	10	-
3.	46	Ir-OTf-( <i>S,S</i> )-DIOP	MeOH	10	11R
4.	47	Ir-OTf-( <i>S,S</i> )-DIOP (+ I)	MeOH	10	39 R
5.	49	Rh-OTf-( <i>S,S</i> )-Norphos	MeOH	10, RT	57 R
6.	50	Rh-OTf-( <i>S,S</i> )-Norphos	MeOH	10, 50°C	60 R
7.	52	Rh-BF <sub>4</sub> -( <i>R,S</i> )-PFctB	MeOH	10, 50°C	33 S
8.	54	Rh-Cl-( <i>R</i> )-BINAP	Tol:MeOH 5:1	80, 50°C	91S
9.	59	Rh-Cl-( <i>S,S</i> )-Norphos	Tol:MeOH 5:1	80, 50°C	19 R
10.	62	粗 59//Pd/C	Tol:MeOH 5:1	7, 50°C	18 R