

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03811737.1

[51] Int. Cl.

C07B 53/00 (2006.01)

C07F 15/00 (2006.01)

C07B 37/04 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009 年 6 月 10 日

[11] 授权公告号 CN 100497271C

[22] 申请日 2003.3.20 [21] 申请号 03811737.1
[30] 优先权

[32] 2002.5.23 [33] EP [31] 02100556.6

[86] 国际申请 PCT/NL2003/000211 2003.3.20

[87] 国际公布 WO2003/099745 英 2003.12.4

[85] 进入国家阶段日期 2004.11.23

[73] 专利权人 DSM IP 财产有限公司

地址 荷兰海尔伦

[72] 发明人 A·J·明纳亚尔德 B·费林加

R·英博斯 J·-G·博伊特奥

[56] 参考文献

BINOL - based Diphosphinites as Ligands in the Asymmetric Rh - Catalyzed Conjugate Addition of Arylboronic Acids. Manfred T. Reetz 等. Organic Letters; , Vol. 3 No. (25) . 2001

Highly Enantioselective Catalytic Conjugate Addition and Tandem Conjugate Addition - Aldol Reactions of Organozinc Reagents. Ben L. Feringa 等. Angew. Chem. Int. Ed., Vol. 36 No. 23. 1997

审查员 赵凤阁

[74] 专利代理机构 北京东方亿思知识产权代理有限公司

代理人 肖善强

权利要求书 2 页 说明书 21 页

[54] 发明名称

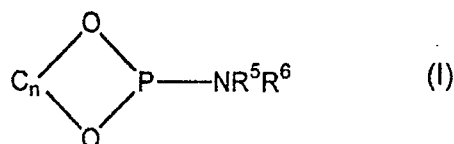
富集了对映异构体的化合物的制备方法

[57] 摘要

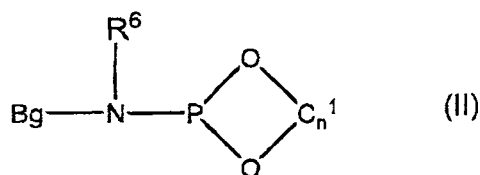
制备式 $\text{Ar}-\text{C}(\text{R}^1)-\text{C}(\text{R}^2)-\text{Z}$ 的富集对映异构体的化合物的方法, 其中 Ar 表示未被取代或被取代的(杂)芳基, R^1 和 R^2 各自独立地表示 H、烷基、(杂)芳基、二烷基氨基、酰氨基、硫醚、烷氧基或芳氧基, 前提是 R^1 和 R^2 不能都表示 H, 或者 R^1 和 R^2 和与其相连的 C - 原子一起形成一个(杂)烷基或(杂)链烯基环, Z 表示一个吸电子基团, 在该方法中, 将式 $\text{Ar}-\text{B}(\text{OR}^3)\text{OR}^4$ 的羟基硼酸衍生物或其酸酐与式 $\text{R}^2-\text{C}=\text{C}-\text{R}^1\text{Z}$ 的不饱和烯属化合物在存在过渡金属催化剂的情况下进行反应, 其中 Ar 如上所述并且 R^3 和 R^4 各自独立地表示 H 或烷基, R^1 、 R^2 和 Z 的定义如上所述, 所说的过渡金属催化剂包含一种选自 Cu 和元素周期表的第 VIII 族元素的过渡金属和富集对映异构体的配体 L, 具有式(I)的结构, 其中 C_n 与两个 O - 原子和 P - 原子一起形成一

个被取代或未被取代的具有 2 - 6 个 C - 原子的环, R^5 和 R^6 各自独立地代表 H、被取代或未被取代的烷基、芳基、烷芳基、或芳烷基, 或者表示式(II)的基团, 其中 C_n^1 可以具有与上面所给出的 C_n 的含义相同的含义, B 表示桥连基, 或者 R^5 和 R^6 可以和其所连接的 N - 原子一起形成一个杂环。

1. 一种制备富集对映异构体的具有式 $\text{Ar}-\text{C}(\text{R}^1)-\text{C}(\text{R}^2)-\text{Z}$ 的化合物的方法, 其中 Ar 表示任选被取代的芳基或杂芳基, R^1 和 R^2 各自独立地表示 H、烷基、芳基、杂芳基、二烷基-氨基、酰氨基、硫醚、烷氧基或芳氧基, 前提是 R^1 和 R^2 不能都表示 H, 或 R^1 和 R^2 和与其相连的 C-原子一起形成一个烷基环、杂烷基环、链烯基环或杂链烯基环, Z 表示一个吸电子基团, 在该方法中将其中 Ar 与上面所述的相同并且 R^3 和 R^4 各自独立地表示 H 或烷基的式 $\text{Ar}-\text{B}(\text{OR}^3)\text{OR}^4$ 的烃基硼酸衍生物或其酸酐与其中 R^1 、 R^2 和 Z 具有上述含义的式 $\text{R}^2-\text{C}=\text{C}-(\text{R}^1)\text{Z}$ 的不饱和烯属化合物在过渡金属催化剂存在下反应, 该催化剂包含选自 Cu 和元素周期表的第 VIII 族元素的一种过渡金属和富集对映异构体的配体 L, 其特征在于 L 是具有式 (I) 的富集对映异构体的配体



其中 C_n 和两个 O-原子和 P-原子一起形成一个被取代或未被取代的具有 2-6 个 C-原子的环, R^5 和 R^6 各自独立地代表 H、被取代或未被取代的烷基、芳基、烷芳基或芳烷基, 或者 R^5 表示式 (II) 的基团



其中 C_n^1 具有与上面所给出的 C_n 相同的含义, Bg 表示一个桥连基, 或 R^5 和 R^6 和与其相连的 N-原子一起形成一个杂环。

2. 如权利要求 1 所述的方法, 其中所说的过渡金属是 Rh。

3. 如权利要求 2 所述的方法, 其中所说的过渡金属催化剂是用 $\text{Rh}(\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2)_2$ 乙酰丙酮酯作为催化剂前体来进行制备的。

4. 如权利要求 1 至 3 中任意一项所述的方法, 其中 C_n 代表一种构型为 95% 以上的手性 C_4 链。

5. 如权利要求 4 所述的方法, 其中 C_n 和两个 O-原子和 P-原子一起形成一个具有 4 个碳原子的环, 这些碳原子两两一起形成芳基的一部分。

6. 如权利要求 1-5 中任意一项所述的方法, 其中 R^5 和 R^6 各自独立地表示一个烷基。

7. 如权利要求 6 所述的方法, 其中 R^5 和 R^6 都表示乙基。

8. 如权利要求 1-7 中任意一项所述的方法, 其中所说的反应是在存在二噁烷和水的混合物的情况下进行的。

9. 如权利要求 1-7 中任意一项所述的方法, 其中所说的反应是在存在离子液体的情况下进行的。

10. 如权利要求 1-9 中任意一项所述的方法, 其中所说的催化剂是在原位制备的。

11. 如权利要求 1-10 中任意一项所述的方法, 其中首先将其中 Ar 的定义如上所述的 $ArMgBr$ 和其中 R 表示烷基的硼酯或 $B(OR)_3$ 进行反应形成烃基硼酸衍生物, 然后, 不经中间的纯化或分离, 将该硼酸衍生物与式 $R^2-C=C-(R^1)Z$ 的不饱和烯属化合物进行反应。

12. 如权利要求 5 所述方法, 其中所述芳基是萘基或四氢萘基。

富集了对映异构体的化合物的制备方法

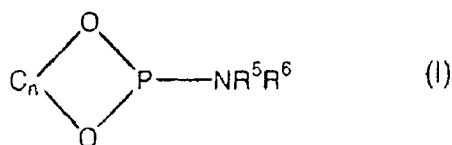
本发明涉及一种制备富集对映异构体的具有式 $\text{Ar}-\text{C}(\text{R}^1)-\text{C}(\text{R}^2)-\text{Z}$ 的化合物的方法,其中 Ar 表示(杂)芳基, R^1 和 R^2 各自独立地表示 H、烷基、(杂)芳基、二烷基-氨基、酰氨基、硫醚、烷氧基或芳氧基,前提是 R^1 和 R^2 不能都表示 H,或者 R^1 和 R^2 、或 R^1 和 Z 或 R^2 和 Z 和与之相连的 C 原子一起形成一个(杂)烷基或(杂)链烯基环,例如具有 2-20 个 C-原子的(杂)烷基或(杂)链烯基环,并且 Z 表示一个吸电子基团,在该方法中将其中 Ar 与上面所述含义相同并且 R^3 和 R^4 各自独立地表示 H 或烷基,例如具有 1-6 个 C-原子的烷基的式 $\text{Ar}-\text{B}(\text{OR}^3)\text{OR}^4$ 的羟基硼酸(boronic acid)衍生物或其酸酐,与其中 R^1 、 R^2 和 Z 具有上述含义的式 $\text{R}^1-\text{C}=\text{C}-(\text{R}^2)\text{Z}$ 的不饱和烯属化合物在一种过渡金属催化剂存在下反应,该催化剂包含选自 Cu 和元素周期表的第 8、9 和 10 族元素的一种过渡金属和富集对映异构体的配体 L。

Hayashi 在 Synlett 2001, No. SI, 879-887 中和 M. Reetz 在 Org. Lett., 2001, 3, 4083-4085 中对铑催化的有机硼酸形成烯烃的不对称 1,4 加成进行了描述,前者使用 Binap 作为富集对映异构体的配体,后者使用的是以 BINOL-为基础的二亚膦酸盐。

已知方法的缺陷是该反应相当缓慢,因此需要较高的反应温度和/或较长的反应时间。

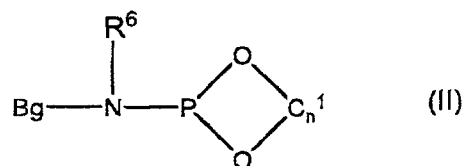
本发明现在提供了一种具有更高反应速率的将不饱和烯属化合物不对称芳基化的方法。

本发明是通过使用式 (I) 的富集对映异构体的配体作为配体 L 来实现这一点的



其中 C_n 与两个 O-原子和 P-原子一起形成一个被取代或未被取代的具有 2-6 个 C-原子的环, R^5 和 R^6 各自独立地代表 H、被取代或未被取代

的烷基、芳基、烷芳基或芳烷基，或者 R^5 代表式 (II) 的基团



其中 C_n^1 在整篇说明书中具有与所给出的 C_n 的含义相同的含义，并且 B_g 表示一个桥连基或 R^5 和 R^6 可以和其所连接的 N-原子一起形成一个杂环。因此，该富集对映异构体的配体可以是单-、双或三齿配体。当以具有高 ee 的芳基化产物为目标时，优选使用单齿配体。

本发明方法的另一个优点是配体 L 通常可以简单地用一步或两步反应由可以通过商业途径获得的起始材料制备。

在不饱和烯属化合物的不对称芳基化中使用本发明的催化剂可以以 >60%，特别是 >80%，更特别是 >95% 的 ee 获得富集对映异构体的化合物。

R^5 和 R^6 中的烷基、芳基、芳烷基和烷芳基以及 R^5 和 R^6 和与之相连的 N-原子一起形成的环优选地具有 1-20 个 C-原子并且可以任选地被例如一个或多个酮基、羟基、烷氧基、腈或羧酸酯基团、或卤素所取代。 R^5 和 R^6 优选地各自独立地表示烷基，例如具有 1-6 个 C-原子，特别是 1-3 个碳原子的烷基， R^5 和 R^6 最好是表示乙基。 R^5 和/或 R^6 可以是聚合体主链的一部分。

桥连基 B_g 可以是例如 CO、亚烷基、亚链烯基、亚芳基、亚萘基 (naphthalene) 或杂亚芳基、或其组合，所说基团可具有例如 1-20 个 C-原子，优选 1-8 个 C-原子。该亚烷基、亚链烯基、亚芳基、亚萘基或杂亚芳基可以包含一个或多个杂原子，例如 N、O、P 或 S，和/或被一个或多个在反应系统中为惰性的取代基所取代。优选地具有 0-60 个 C-原子的适宜的取代基有例如烷基、芳基、烷氧基、酮基、芳氧基、酯、醚、腈、酰氨基或氨基甲酸酯基。各对取代基可以和与之相连的 C-原子一起形成一个可以与其它环稠合的 4-8 员环。 B_g 的适宜实例有 CO、草酰基、马来酰基、琥珀酰基、1,2-亚乙基、1,2-亚丙基、1,3-亚丙基、1,4-亚丁基、1,2-亚环丙基、1,2-亚环丁基、1,3-亚环丁基、

1,2-亚环戊基、2,3-降冰片亚基、2,5-降冰片亚基、邻-、间-或对-亚苯基、1,2-亚呋喃基、 $-(CH_2CH_2OCH_2CH_2)-$ 、赖氨酸或鸟氨酸的酯。该桥连基可以是手性或非-手性的。

根据 Handbook of Chemistry and Physics, 第 70 版, CRC Press, 1989-1990 封皮中表格列出的新 IUPAC 标志法, 本发明所用的过渡金属催化剂包含选自 Cu 和元素周期表的第 8、9 和 10 族的过渡金属, 例如 Rh、Ru、Ir、Pt、Pd 或 Cu, 优选 Rh 或 Ir。本发明的催化剂可以由预先形成的络合物所组成或者可以在原位制备。例如可以通过将富集对映异构体的配体与催化剂前体相结合来制备适宜的催化剂。

该催化剂前体可以是例如金属或盐、金属的络合物或团簇、或金属或盐的低聚或聚合形式、或其络合物或团簇的形式。该催化剂前体优选地是一种络合物, 例如如式 Mx_aS_b 所示的物质, 其中 a 和 b 各自独立地位于 0-5 之间, 包括 0 和 5 在内。

S 表示可以存在或不存在并且可以是手性或非手性的额外的配体。适宜的配体 S 有以磷为基础的配体, 如膦、亚磷酸根、次膦酸根、亚膦酸根或氨基磷酸根; 烯烃, 例如马来酸酐或乙烯; 二烯烃, 例如 1,5-环辛二烯、1,3-丁二烯和 2,5-降冰片二烯; 芳族化合物, 例如苯、六甲基苯、伞花烃和枯烯、 $\eta-5$ 配位的环戊二烯基配体, 例如环戊二烯基和五甲基-环戊二烯基; 或 CO, 或一种溶剂, 例如丙烯腈。

抗衡离子 X 可以是阴离子或阳离子。适宜阴离子的实例有 Cl⁻、Br⁻、I⁻、OAc⁻、BF₄⁻、PF₆⁻、SbF₆⁻、ClO₄⁻、对-甲苯磺酸根、苯磷酸酯、四-五氟苯基硼酸根, 或, 优选是可任选被取代的乙酰丙酮根(acac⁻)。如果该催化剂是阴离子型的, 则 X 是阳离子。适宜阳离子的实例有碱金属, 例如 Li、Na 或 K、碱土金属如 Mg 或 Ca、或铵、或烷基取代的铵。

该催化剂可以通过向催化剂前体的溶液中加入富集对映异构体的配体而在原位形成。在与反应物接触前, 优选将该催化剂前体和富集对映异构体的配体和存在或不存在的额外的配体(配体们)一起在溶液中搅拌一定的时间, 该时间可以从几分钟到几小时, 例如 5 至 30 分钟。一般 10-20 分钟就足够了。还可以将该催化剂前体和手性配体相结合。接下来, 在搅拌一段时间后, 通过蒸发或通过过滤除去溶剂。随后, 可以将残余物溶解于相同或不同的溶剂中。该催化剂可以任选地以二聚体的形式被加入, 随后, 该二聚体整个或部分地在原位变成单体形

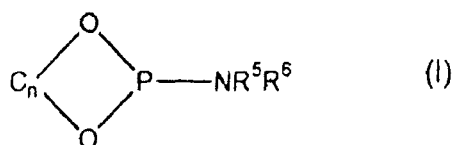
式。

相对于所说的金属而言, 所加入的富集对映异构体的单齿配体的数量例如可以为 0.5 至 5, 优选 2 至 4 当量。所加入的富集对映异构体的二-或三齿配体的数量例如可以为 0.25 至 2, 优选 0.6 至 1.2 当量。相对于该催化剂中所需要的旋性配体的数量而言, 优选使用少量过量的旋光性配体。旋光性配体与催化剂中的金属的最佳比例可以随旋光性配体和金属而异, 并且可以容易地通过实验来决定。在某些情况中使用 1 种以上旋光性配体的混合物可能有利。可以通过加入还原剂, 如 NaBH_4 、 Zn 或格氏试剂调整催化剂的氧化状态可能会有好处。

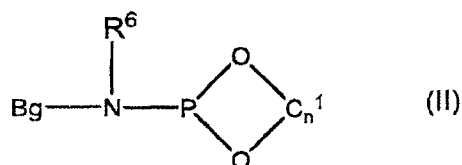
与手性配体一起形成该催化剂的适宜催化剂前体的实例有 (acac = 乙酰丙酮, COD = 1,5 环辛二烯; COE = 环辛烯, nbd = 降冰片二烯 L = 本发明的配体 I, S = 上面所定义的配体, $n=0-12$): $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{C}_2\text{H}_4)_2]$, $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{COE})_2]$, $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$, $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{MeCN})_2]\text{BF}_4$, $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$, $[\text{Rh}(\text{nbd})_2]\text{BF}_4$, $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$, $[\text{Rh}(\text{nbd})_2]\text{ClO}_4$, $\text{Ir}(\text{acac})(\text{CO})_2$, $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$, $[\text{Ir}(\text{COD})_2]\text{X}$ ($\text{X}=\text{BF}_4, \text{PF}_6, \text{ClO}_4, \text{SbF}_6, \text{CF}_3\text{SO}_3, \text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4$), $[\text{Ru}(\text{COD})\text{Cl}_2]_n$, $[\text{Ru}(\text{伞花烃})\text{Cl}_2]_2$, $\text{Ni}(\text{acac})_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, $\text{Ni}(\text{COD})_2$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$, PtCl_2 , $\text{Pt}(\text{acac})_2$, $\text{Pt}(\text{COD})\text{Cl}_2$, CuI , CuOTf , $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$, $\text{Cu}(\text{acac})_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, $\text{Cu}(\text{CF}_3\text{COCHCOCF}_3)_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, $\text{Co}(\text{acac})_2$,

预先形成的络合物的实例有 $[\text{RhL}_2(\text{acac})]$, $\text{Rh}(\text{COD})\text{L}_2\text{BF}_4$, $\text{RuL}_2(\text{OAc})_2$, RuL_2Br_2 , $\text{Ru}(\text{甲基烯丙基})_2\text{L}_2$, $\text{Ru}(\eta-6\text{-苯})\text{L}_2\text{Br}_2$, $\text{Ru}(\eta-5\text{-环戊二烯基})\text{L}_2\text{Cl}$, RuLSCl_2 , $\text{Ru}(1,2\text{-二苯基-1,2-二氨基乙烷})\text{LCl}_2$, $\text{IrL}_2(\text{CH}_3\text{OH})_2\text{PF}_6$, $\text{Ir}(\text{COD})\text{L}_2\text{BF}_4$, CuL_3I 。在配体是双齿的情形, L_2 在这些预先形成的络合物中变成 L 。 L_2 也可以是两种不同的旋光性配体的混合物。

特别优选的催化剂是包含过渡金属 M 、富集对映异构体的配体 L 、额外的配体 S 和抗衡离子 X 的催化剂, 其中 M 是 Rh , S 是 $(\text{C}_2\text{H}_4)_2$, X 是乙酰丙酮根和 L 是式 I 的配体

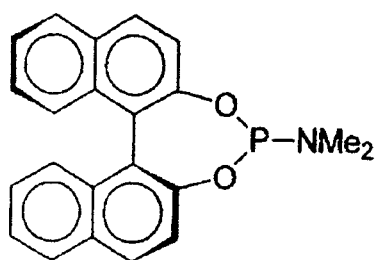


其中 C_n 与两个 O-原子和 P-原子一起形成一种具有 2-6 个 C-原子的被取代或未被取代的环, R^5 和 R^6 各自独立地代表 H、被取代或未被取代的烷基、芳基、烷芳基或芳烷基, 或者 R^5 代表式 (II) 的基团

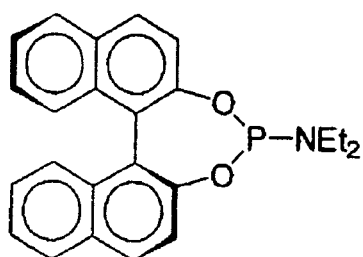


其中 C_n^1 可以具有与上面所给出的 C_n 的含义相同的含义, 并且 Bg 表示桥连基, 或者 R^5 和 R^6 可以和其所连接的 N-原子一起形成一个杂环, 例如被取代或未被取代的 4-8 员环, 具有例如 3-20 个 C-原子。因此, 本发明还涉及该类催化剂。

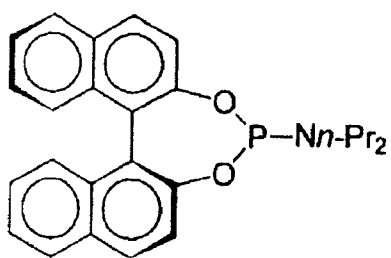
在式 (I) 的富集对映异构体的配体 L 中, C_n 和/或 R^5 和/或 R^6 是手性的或者是手性实体的一部分。 C_n 优选地表示主要是一种构型的被取代的手性 C_4 链 (具有 4 个未被取代或被取代的 C-原子的链), 例如对映体过量 95% 以上, 特别是 99% 以上, 尤其是 99.5% 以上。 C_n 可以被一个或多个在反应系统中是惰性的取代基所取代。适宜的取代基优选具有 0-60 个 C-原子。 C_n 的该类取代基的实例有, 例如烷基、芳基、烷氧基、芳氧基、(不饱和的) 酯、醚、腈、硝基、酰氨基或氨基甲酸酯基、 CF_3 或卤素。各对取代基可以和与其相连的 C-原子 (原子们) 一起形成一个可以与其它环相稠合的 4-8 员环。 C_n 优选与两个 O-原子和 P-原子一起形成一种具有 4 个 C-原子的 7-员环, 该碳原子两两地形成 (杂) 芳基或萘基, 最优选地是四氢萘基的一部分。用一种富集对映体的式 I 配体得到了很好的结果, 该配体中 C_n 和与之相连的两个 O-原子和该 O-原子连接的 P-原子一起形成一个具有 4 个 C-原子的 7-员环, 该碳原子两两地形成一个四氢萘基 (例如下面的式 22 的一部分)。并且其中 R^5 和 R^6 各自独立地表示具有例如 1-3 个 C-原子的低级烷基, 特别是其中 R^5 和 R^6 表示乙基。本发明的适宜的富集对映异构体的实例有



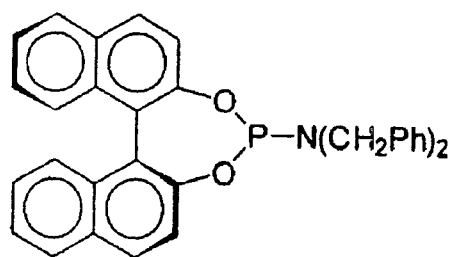
1



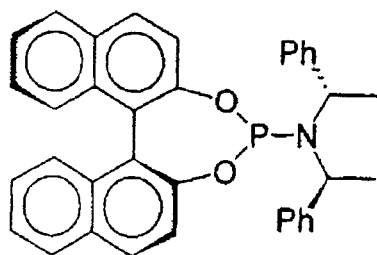
1a



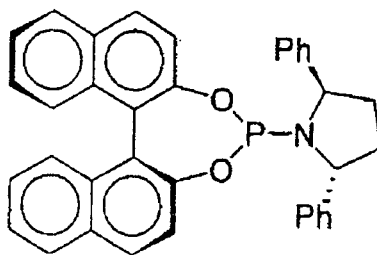
1b



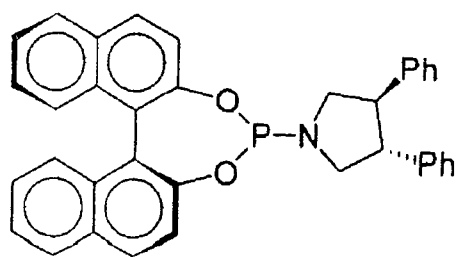
2



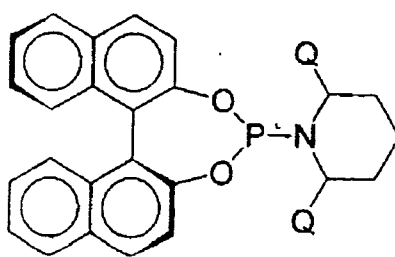
3



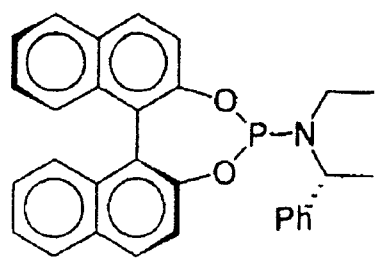
4



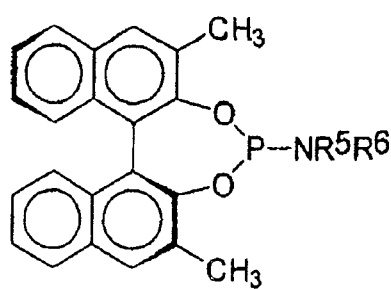
5



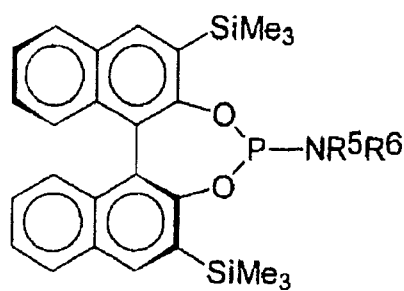
6a Q = H
6b Q = Me



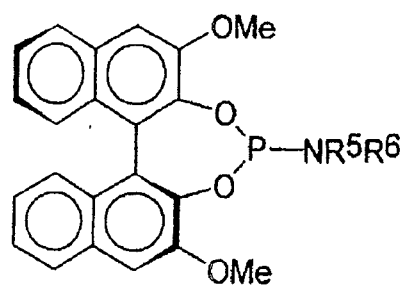
2a



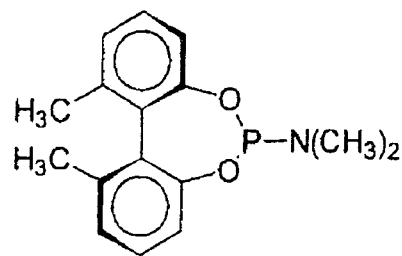
7 (R⁵ 和 R⁶ 见上文)



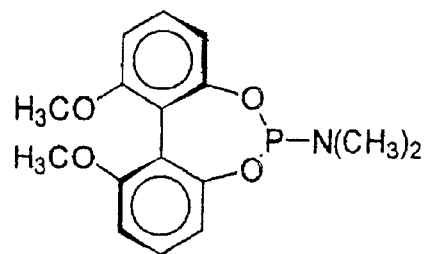
8 (R⁵ 和 R⁶ 见上文)



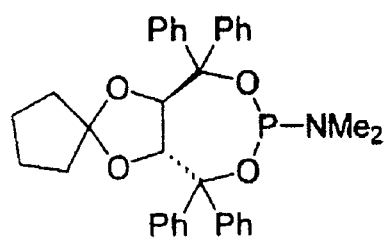
9 (R⁵ 和 R⁶ 见上文)



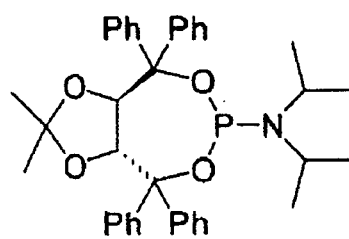
10



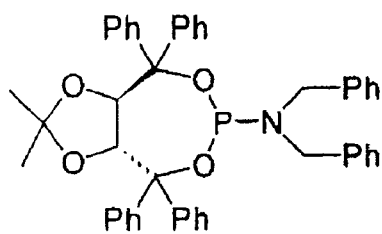
11



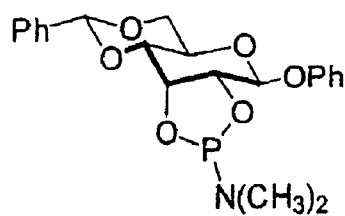
12



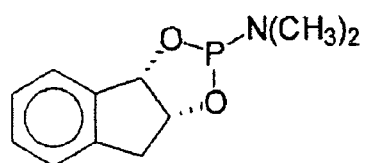
13



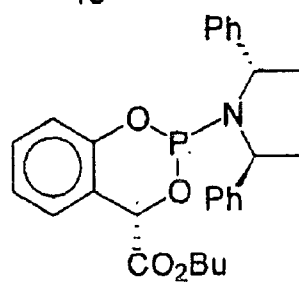
14



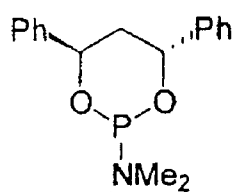
15



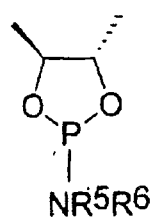
16

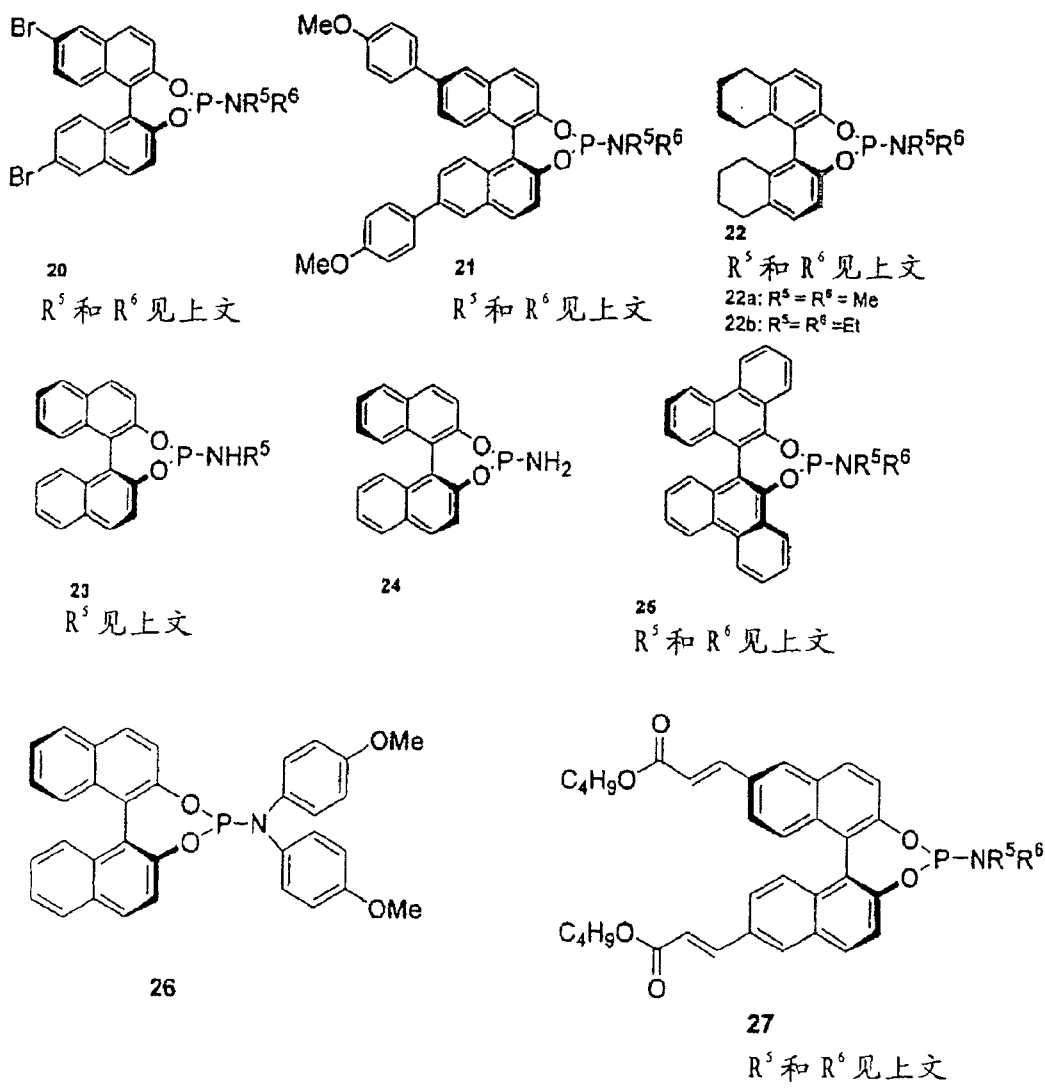


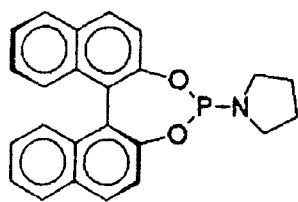
17



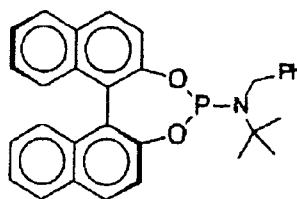
18

19 (R⁵, R⁶ 见上文)

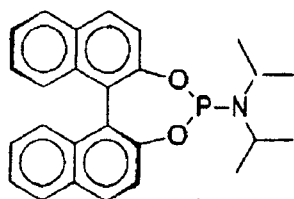




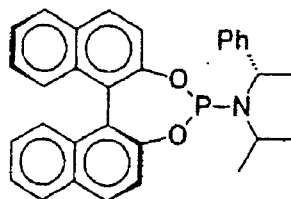
28



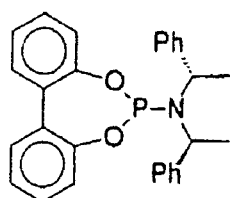
29



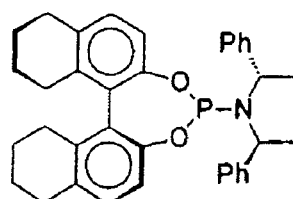
30



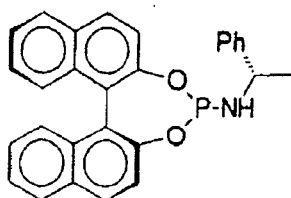
31



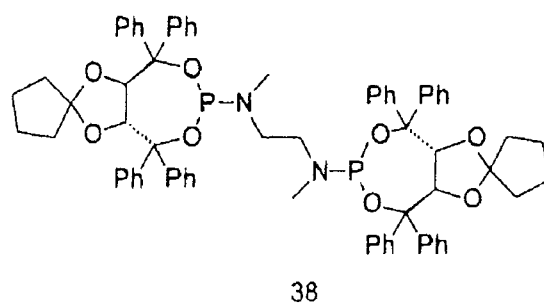
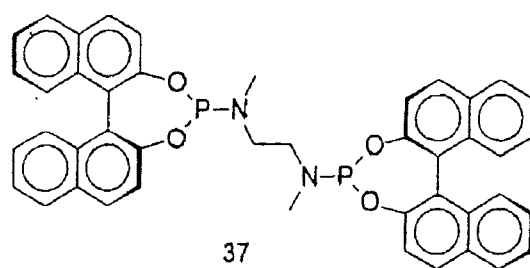
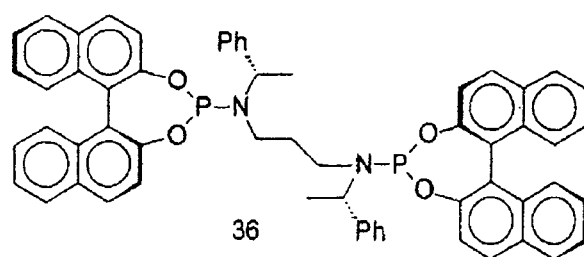
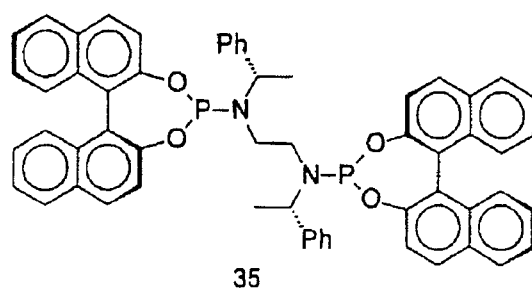
32



33

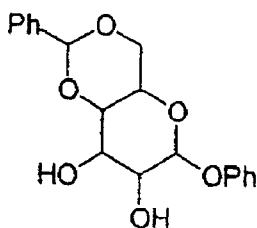


34



应当清楚的是,在提到一种对映异构体的情形,同样适用于其它的对映异构体。

式(I)的该类配体可以如例如在 Houben-Weyl Methoden der Organischen Chemie Band X11/2. Organische phosphorverbindungen. G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1964, Teil 2(第4版),第99-105页中所述的那样来简单地制备。优选的制备方法是以 $\text{HO-C}_n\text{-OH}$ 化合物与 $\text{P}(\text{NMe}_2)_3$ 或 $\text{P}(\text{NEt}_2)_3$ (Me = 甲基, Et = 乙基) 的反应为基础的,随后将其与 $\text{R}^5\text{R}^6\text{NH}$ 进行反应,优选在沸点 $>80^\circ\text{C}$ 的溶剂,例如甲苯中进行反应。用于后面的反应的适宜催化剂的实例有氯化铵、四唑或苯并咪唑鎓三氟甲磺酸盐。 $\text{HO-C}_n\text{-OH}$ 的实例有手性二萘酚例如 (R)-或 (S)-1,1'-二-(2-萘酚)、手性双酚例如 (R)-或 (S)-6,6'-二甲氧基-2,2'-双酚、二元醇类,例如 (R,R)-或 (S,S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4,5-二-(1,1-二苯基) 甲醇 (TADDOL)、或 (S,R) 或 (R,S)-茛满-1,2-二醇;以糖为基础的 1,2-二醇类和 1,3-二醇类,例如具有下式的二醇类物质:

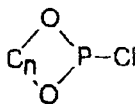


$\text{R}^5\text{R}^6\text{NH}$ 的实例有苄胺、二苄胺、二异丙胺、(R)-或 (S)-1-甲基-苄胺、哌啶、吗啉、(R,R)-或 (S,S)-二-(1-甲基苄基) 胺。

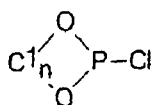
第二种优选的制备是以 HO-CN-OH 化合物与 PCl_3 的反应为基础的,随后将其与 $\text{R}^5\text{R}^6\text{NH}$ 进行反应,优选地在存在碱,例如 Et_3N , 和存在溶剂,例如甲苯的情况下进行反应。 $\text{HO-C}_n\text{-OH}$ 的实例原则上与上面第一种优选的制备中所提及的实例相同。 $\text{R}^5\text{R}^6\text{NH}$ 的实例有氨、苄胺、二苄胺、二异丙胺、(R)-或 (S)-1-甲基-苄胺、哌啶、吗啉、(R,R)-或 (S,S)-二-(1-甲基苄基) 胺。

可以用相似的方式,通过用桥接的二胺化合物 $(\text{R}^6)\text{HN-B-NH}(\text{R}^6)$ 代替胺 $\text{R}^5\text{R}^6\text{NH}$ 来制备本发明的二-或三齿配体。还可以制备不对称的双齿

氨基磷酸根配体。其可以通过将 $(R^6)NH-BNH(R^6)$ 先与 1 当量下式所示物质进行反应来进行。



在这种反应后，将剩余的氨基与 1 当量下式所示的物质进行反应。



本发明还涉及式 I 的富集对映异构体的配体的制备。

用于该不对称芳基化反应的适宜底物有式 $R^1-C=C-(R^2)Z$ 的不饱和化合物，其中 R^1 和 R^2 各自独立地表示 H、烷基、(杂)芳基、二烷基氨基、酰氨基、烷氧基、芳氧基或硫醚基，具有例如 1-20 个 C-原子(包括任何取代基)，前提是 R^1 和 R^2 不能都表示 H，或 R^1 和 R^2 和与之相连的 C-原子一起形成一个(杂)烷基或(杂)链烯基环，例如包括任何取代基在内具有 2-20 个碳原子的(杂)烷基或(杂)链烯基环，或者 R^1 和 Z，或 R^2 和 Z 和与其结合的 C-原子(C-原子们)一起形成一个环，优选 5-12 员环，例如环酮、内酯或内酰胺。 R^1 和 R^2 的实例有：氢、烷基，例如甲基、乙基、异丙基、丁基；(杂)芳基，例如苯基、4-联苯基、1-萘基、2-萘基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-茚基、2-二氢吲哚基或 2-喹啉基；二取代的胺基例如二甲基氨基、二苄基氨基、甲基苄基氨基、甲基苯胺基、N-哌啶基或 N-吡咯基、或 N-吡咯烷基或 N-吗啉基；酰胺基，例如氨基羧基、乙基氨基羧基、二甲基氨基羧基或苄基氨基羧基；硫醚基例如甲基硫基、苄基硫基、苯基硫基；烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、苄氧基；或(杂)芳氧基例如苯氧基、2-氟苯氧基或 2-呋喃氧基。 R^1 和/或 R^2 可以任选地被一个或多个在反应系统中为惰性的取代基所取代。适宜的取代基优选具有 0-60 个 C-原子。 R^1 和 R^2 的该类取代基的实例有例如卤素；具有 1-10 个 C-原子的烷基、具有 1-10 个 C-原子的芳基，例如苯基、具有 1-10 个 C-原子的烷氧基、具有 6-10 个 C-原子的芳氧基、(不

饱和的)酯、醚、腈、硝基、酰氨基或氨基甲酸酯基(carbamate group), Z 表示一个吸电子基团。Z 的适宜实例有酯基例如甲氧基羰基、乙氧基羰基、异丙氧基羰基、苄氧基羰基、苯氧基羰基或 2-甲氧基乙氧基羰基; 酰胺基例如氨基羰基、乙基氨基羰基、二甲基氨基羰基或苄基氨基羰基; 酰基, 例如乙酰基、丙酰基、苯甲酰基、1-萘甲酰基、2-萘甲酰基、2-吡啶甲基、4-苯基苯甲酰基、4-硝基苯甲酰基或间-氟苯甲酰基; 硝基或腈或膦酸酯, 例如膦酸二乙酯或膦酸二苄酯、亚砷例如甲基亚磺酰基或苯基亚磺酰基; 砷, 例如甲基磺酰基或苯基磺酰基、2-萘基磺酰基或 2-呋喃基磺酰基。应当清楚的是上述所有基团都可以进一步被取代。

底物的实例有 2-和/或 3-取代的丙烯酸酯的 Z 和 E 异构体, 例如甲基丙烯酸甲酯、2-戊烯酸丙酯、巴豆酸丁酯、衣康酸乙酯或肉桂酸丁酯; α - β -不饱和的内酯, 例如 δ 2-丁烯酸内酯或 ϵ 2-戊烯酸内酯; 环酸酐, 例如马来酸酐或 2-甲基马来酸酐; α - β 不饱和的酰胺, 例如巴豆酰胺或肉桂酰胺、或 α - β 不饱和的内酰胺, 例如 N-苄基 5,6-二氢-2-(1H)-吡啶酮或 5,6-二氢-2-(1H)-吡啶酮、硝基-烯烃, 例如 2-硝基-丙烯或 1-硝基-环己烯; α - β 不饱和的酮, 例如甲基乙烯基酮、3-壬烯-2-酮或 5-甲基-3-己烯-2-酮, 环状烯酮, 例如 2-环戊烯酮、2-环己烯酮、2-环庚烯酮或 5,6-二氢-4(1H)-吡啶酮; $\alpha\beta$ 不饱和的腈, 例如巴豆腈或甲基丙烯腈或 2-氟基环戊烯, α - β 不饱和的膦酸酯, 例如 1-丙烯膦酸二乙酯或 1-环己烯膦酸二甲酯; 1,2-脱氢氨基酸衍生物, 例如 2-乙酰氨基-丙烯酸甲酯、2-N-苄氧基氨基甲酰基-肉桂酸乙酯、或 3-乙酰氨基-肉桂酸乙酯。

芳基化剂是式 $\text{Ar-B}(\text{OR}^3)\text{OR}^4$ 的烃基硼酸衍生物或其酸酐, 其中 R^3 和 R^4 各自独立地表示 H 或烷基, 例如具有 1-6 个 C-原子的烷基, 例如甲基、乙基、丙基或与 BO_2 一起形成一个环, 例如具有 1-6 个 C-原子的环, 在这种情形 R^3R^4 可以表示, 例如, 亚乙基、亚丙基或 2,3-二甲基 2,3-亚丁基。Ar 表示一个(杂)芳基, 例如具有 3-20 个 C-原子, 优选 4-10 个 C-原子的(杂)芳基。Ar 的适宜实例有苯基、(邻-、间-或对-)硝基-苯基、(邻-、间-或对-)氟苯基、(邻-、间-或对-)甲基苯基、(邻-、间-或对-)三氟甲基-苯基、(邻-、间-或对-)茴香基、(邻-、间-或对-)羟基苯基、(邻-、间-或对-)氰基-苯基、(邻-、间-或对-

-) 甲氧基羰基-苯基、二甲苯基、2,4,6-三甲苯基、1-萘基、2-萘基、6-甲氧基萘基、菲基、蒽基、(2-、3-、或 4-)吡啶基, (2-、3-、4-、5-、6-、7-或 8-,) 喹啉基, (1-、3-、4-、5-、6-、7-或 8-,) 异喹啉基, 2-或 3-呋喃基, 2-或 3-噻吩基, 2-或 3-吡咯基, (2-、3-、4-、5-、6-、或 7-,) 吡啶基。应当清楚的是, 所有这些芳基都可以被一个或多个取代基所取代。

R. Köster 在 "Houben-Weyl Methoden der Organischen Chemie" Vol 13/3a, R Köster 主编, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1982, 第 489-852 页中对芳族硼酸的制备进行了描述。一种特别方便的方法是将芳族卤化物如 ArCl 或 ArBr 与 Mg 屑进行反应来制备格氏试剂。加入硼酸酯如 $\text{B}(\text{OMe})_3$ 并在 Grignard 已经完全与硼酸酯进行反应后用水进行水解将以良好的收率得到芳族硼酸。通过用适宜溶剂进行结晶来进行纯化。

在本发明优选的实施方案中, 所说的芳基硼酸衍生物(或其酸酐)是由 ArMgBr 和式 $\text{B}(\text{OR})_3$ 的硼酯制备的, 其中 Ar 的定义如上所述, R 表示烷基, 优选是具有 1-6 个 C-原子的烷基, 特别是甲基。根据本发明, 所得的硼酸衍生物优选随后在同一罐中, 不经纯化或分离, 直接与式 $\text{R}^2-\text{C}=\text{C}-(\text{R}^1)\text{Z}$ 的不饱和烯属化合物进行反应。

本发明的方法还适用于从在分子的别处中包含手性中心并且两个对映异构体中优选有一个被芳基化的烯烃(烯烃对映异构体的混合物)开始来制备光学活性的化合物。

该芳基化反应所用的存在于催化剂中的金属与底物的摩尔比优选为 1:10 至 1:1,000,000, 特别是 1:50 至 1:100,000。烃基硼酸与不饱和烯属化合物的比例可以在很宽的范围内变化, 例如为 0.8 至 10, 优选为 1.0 至 5。该芳基化反应可以使用相对较低的硼酸与不饱和烯属化合物比例。优选的比例为 1 至 2 当量硼酸比不饱和烯属化合物。

该不对称芳基化反应进行的温度通常是反应速度和对映选择性之间的折中方案。该温度可以是例如 0 至 160℃, 优选地为 20 至 140℃, 特别是 40 至 130℃。令人吃惊的是可以在较高的温度下进行该反应而不会显著降低对映选择性。该不对称芳基化反应优选在排除氧的情况下进行。所说的底物和溶剂最好不包含任何氧、过氧化物或其它氧化物质。

可使用的溶剂有:醇类,例如甲醇、乙醇或异丙醇;酯类,例如乙酸乙酯或乙酸丁酯;酰胺类,例如 DMF、NMP 或 DMA;醚类,例如乙醚、四氢呋喃、DME、或二噁烷;酮类,例如丙酮、丁酮或环己酮、芳族烃类,例如甲苯、卤化的烃类,例如氯苯或水。在用水作为溶剂的情况中,加入相转移剂,例如十二烷基硫酸钠,可能有利。如果需要,可以通过提供具有极性基团的配体例如羧酸盐或磺酸盐来增加催化剂在水中的溶解度。向其它溶剂中加入少量的水通常会有好处,水的数量优选为烷基硼酸数量的一或多个当量,更优选为其 1-20 当量。当所用的水/二噁烷混合物的二噁烷/水的比例为 5:1 至 20:1 时可以获得良好的结果。还可以如 T. Welton, Chem. Rev., 99, 2071-2083 (1999) 所述的那样在离子液体中进行该芳基化反应,从而简化产物的分离。如果必需的话,可以通过提供具有极性基团的配体例如羧酸盐来增加配体在离子液体中的溶解度。如果所说的底物是液体,则该芳基化反应也很适合在没有溶剂的情况下进行;在这种情况下,需要如上所述的那样加入水。如果底物和/或产物难于溶解在溶剂中,则还可以以浆液的形式进行不对称芳基化反应。如果产物形成浆液,则其分离将大大简化。

有时还可以通过加入一种碱来加速该不对称的芳基化反应。适宜的碱有氮碱例如三乙胺、被取代或未被取代的吡啶和无机碱例如 NaHCO_3 、 K_2CO_3 、 KOtBu 或 Cs_2CO_3 。

将参考下面的实施例对本发明进行说明,但是本发明不受这些实施例的限制。

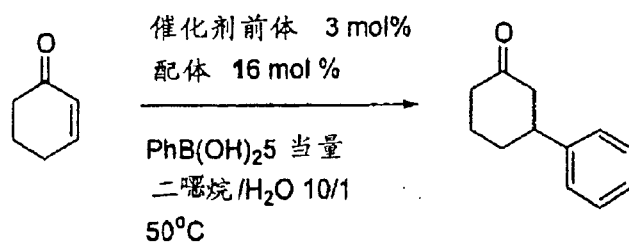
实施例 1

在氩气下将一根 Schlenk 管填充上 $\text{Rh}(\text{acac})(\text{C}_2\text{H}_4)_2$ (3.1 mg 12 μmol)、对映纯的配体 1 (2.5 当量) 和 1 mL 无水二噁烷。将其在室温下搅拌 10 分钟。向其中加入 2-环己烯酮 (0.4 mmol)、2 mmol $\text{PhB}(\text{OH})_2$ 和 0.1 mL H_2O , 然后将该混合物在 100°C 下搅拌 5 小时, 冷却至室温。向其中加入 5 mL 饱和 NaHCO_3 并用 EtOAc 或乙醚 (2x 5 mL) 对该混合物进行萃取。将有机层用 Na_2SO_4 进行干燥并蒸发掉溶剂。向其中加入 2 mL 庚烷/异丙醇 (IPA) 90/10 并将该溶液用一根短 SiO_2 柱进行过滤。用 NMR 和 HPLC 或 GC 对所得的溶液进行分析。

实施例 2-4

分别用配体 2、28 和 30 重复进行实施例 1, 结果如表 1 所示。

表 1



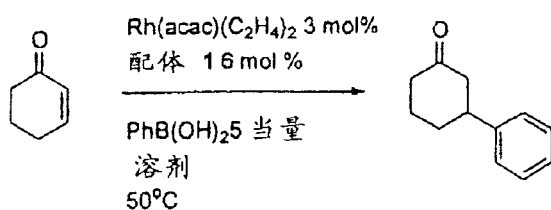
实验	配体	收率 (%)	Ee (%)
1	1	100	80
2	2	89	57
3	28	80*	80
4	30	<10	78

* 72h在100°C

实施例 5-11

在实施例 5-11 中, 进行与实施例 1 相同的操作, 只是改变了溶剂。结果如表 2 所示。

表 2



实验	溶剂	收率 (%)	e.e. (%)
5	<i>i</i> PrOH	100 (98)	79 (84)
6	DMF	70	64
7	DME	92 (93)	84 (87)
8	MeOH	100 (100)	80 (82)
9	THF	90 (93)	83 (86)
10	NMP	80	67
11	Dioxane	100 (100)	80 (86)

当使用 2.5 的配体/铑比例时得到圆括号中的值。

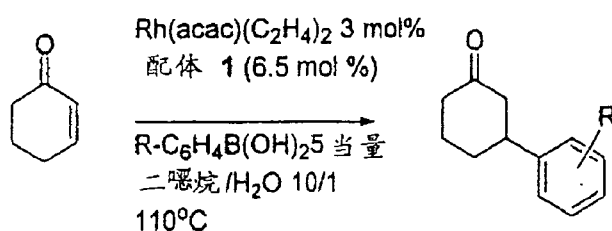
实施例 12

应用与实施例 1 的条件相同的条件，只是用 $\text{Rh}(\text{nbd})\text{BF}_4$ 作为催化剂前体，以 80% 的 ee 和 13% 的收率得到 3-苯基-环己酮。

实施例 13-16

现在用不同的芳基硼酸来重复实施例 1。结果如表 3 所示。

表 3

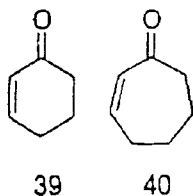


实验	R	收率 (%)	e.e. (%)
1	H	100	86
13	<i>o</i> -Me	82	63
14	<i>o</i> -MeO	52	40
15	<i>p</i> -MeO	78	69
16	<i>m</i> -NO ₂	32	84

实施例 17

用其它烯属底物重复实施例 1。结果如表 4 所示。

表 4



实验	烯酮	浓度 (%)	e.e. (%)
1	39	100	86
17	40	64	71

实施例 18

重复进行实施例 1 所述的实验，只是使用配体 22 (R^5 和 R^6 都是 Me)。在 1 h 后，获得完全转化。3-苯基环己酮的 e. e. 为 88 %。

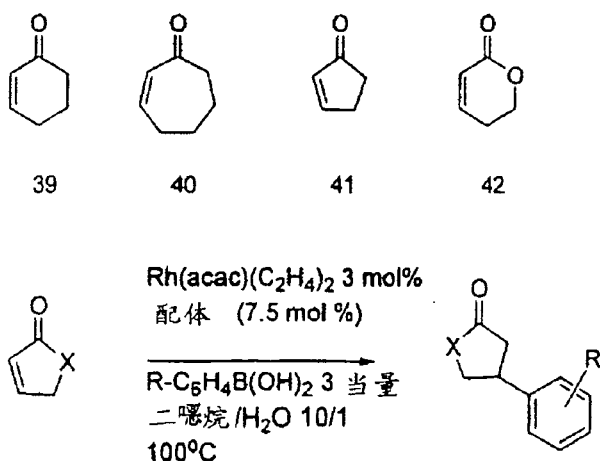
实施例 19

大规模实验

此试验是以与实验 1 相似的方式来进行的。其中使用 2.00g (21 mmol) 环己烯酮、1.2 当量 PhB(OH)_2 、0.6 mol % 在位由 $\text{Rh(acac)(C}_2\text{H}_4)_2$ 和 1.5 mol % MonoPhos 产生的催化剂。在 100℃ 下反应 1 小时后实现完全转化。将产物分离出来，收率为 92 % 并且具有 85 % 的 e. e.。

本实验表明，因为该反应的高速率，所以可以使用比 Hayashi 等人的研究中所使用的 5 当量低得多的 PhB(OH)_2 /烯烃比例。

实施例 20-29



实施例	烯酮	$\text{R}-\text{C}_6\text{H}_4\text{B}(\text{OH})_2$ 中的 R-基团	配体	转化率 (%)	e.e. (%)
1	39	H	1	100	86
20	39	H	1a	100	94
21	39	H	22a	100	89
22	39	H	22b	100	>98
23	41	H	22b	100	85
24	40	H	22b	95	96
25	42	H	22b	100	87
26	39	2-F	22b	60	95
27	39	3-OMe	22b	100	98
28	39	3-Me	22b	100	96
29	39	4-Me	22b	100	98

比较实验

为了进行比较, 用 Hayashi 所报道的配体 (BINAP) 和 Reetz 所报道的配体 (亚膦酸盐) 重复实施例 1。图 1 描述了三种反应的速率。从其中可以清楚地看出, 在相同的条件下, 本发明的反应快得多。

图 1

