(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 1988954 B
(45)授权公告日 2012.01.18

(21)申请号 200580019749.X

(22)申请日 2005.06.14

(30)优先权数据
MI2004A001211 2004.06.16 IT

(85)PCT申请进入国家阶段日
2006.12.15

(86)PCT申请的申请数据
PCT/EP2005/052740 2005.06.14

(87)PCT申请的公布数据
WO2005/123254 EN 2005.12.29

(73)专利权人 恩德拉(共同)股份公司
地址 意大利博洛尼亚

(72)发明人 西尔维娅·卡洛尼
瓦莱里奥·波扎塔 雷尼·莫罗尼
加达·坦茨 吉奥瓦尼·萨托利
雷蒙多·马吉

(74)专利代理机构 北京金之桥知识产权代理有限公司 11137
代理人 耿慕白

(51)Int.Cl.
B01J 31/18(2006.01)
B01J 31/16(2006.01)
C07C 51/487(2006.01)

(56)对比文件

US 5298623 A,1994.03.29, 第10栏第40行-第11栏第45行.

LOWENTHAL R. E. 等.Asymmetric Copper-Catalyzed Cyclopropanation ofTrisubstituted and Unsymmetrical Cis-1,2-DisubstitutedOlefins: Modified Bis-Oxazoline Ligands.TETRAHEDRON LETTERS32 50.1991,32(50),7373-7376.

--.--.---- --.--.

BURGUETE M I等.Bis(oxazoline) copper complexes covalently bondedtoinsoluble support as catalysts in cyclopropanation reactions.J. ORG .CHEM.66.2001,668894-8899.

CAI L等.Binuclear versus mononuclear cpooer complexes ascatalystsfor asymmertic cyclopropanation of styrene.TETRAHEDRON: ASYMMETRY10 3.1999,10(3),416-417.

审查员 张麦红

权利要求书 6 页 说明书 24 页

(54)发明名称

用于合成光学活性菊酸的金属络合物基催化剂

(57)摘要

本发明描述了基于金属络合物的催化剂,络合物来自光学活性化合物,光学活性化合物选自由有机或无机底物负载的二噁唑啉和水杨醛二胺,该催化剂特别用于合成光学活性的菊酸。

CN 1988954 B

1. 用于制备对映体浓缩的 (+) 反式菊酸的方法，包括：

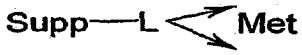
a. 结构式 (H) 的重氮基乙酸酯与 2,5- 二甲基 -2,4- 己二烯反应：

$N_2 = CH-COOR_1$

(H)

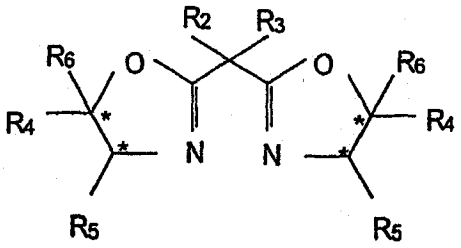
其中 R_1 为可被一个或两个 C_5-C_{10} 脂环基取代的直链或支链的 C_1-C_8 烷基、未取代或用 1 个、2 个、3 个 C_1-C_4 烷基取代的 C_6-C_{10} 芳基、未取代或在环上用 1 个、2 个、3 个 C_1-C_4 烷基取代的 C_7-C_{11} 芳烷基、未取代或用 1 个、2 个、3 个 C_1-C_4 烷基取代的 C_5-C_{10} 脂环基或环己基；

其特征在于：在步骤 a) 中，使用一种结构式 (A) 的负载型络合物



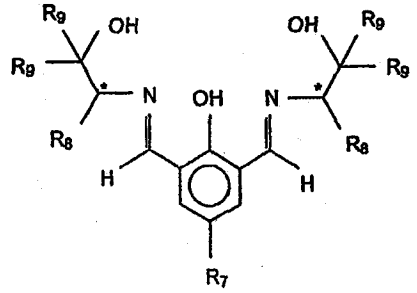
(A)

其中 Supp 为有机或无机型底物，Met 是 Cu(II) 或 (I)，L 为包含至少一个不对称碳原子和至少一个间隔基链的配体，配体与所述有机或无机型底物形成共价键，所述配体通过络合至前述 Met 而被配位；所述配体 L 源自配体 La，La 选自一个组，该组包括：(1) 通式 (B) 的光学活性二噁唑啉



(B)

和 (2) 通式 (C) 的光学活性水杨醛二胺：



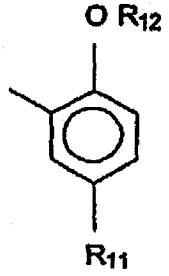
(C)

其中 * 表示立体异构的中心，

R_2 和 R_3，可以相同或不同，选自：氢、甲基、C_3-C_{11} 烯基、4- 乙烯基苄基，

条件是 R_2 和 R_3 中至少一个的官能团能够聚合或能够结合到有机或无机聚合物底物；R_4 是氢、R_5 和 R_6 相同且选自苯基、萘基、苄基，或 R_5 和 R_6 结合在一起形成 1,2- 茚二基，

R_7 选自氢、甲基、叔丁基、苯基、乙烯基苯基、$-OR_{10}$ 基团，其中 R_{10} 为 C_3-C_{11} 烯基、乙烯基苯基、4- 乙烯基苄基；R_8 选自甲基、苄基；R_9 为结构式 (D) 的基团，



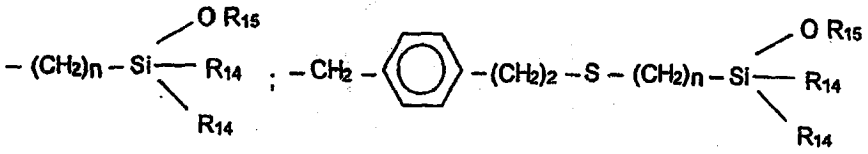
(D)

其中 R_{11} 为叔丁基、叔辛基；R_{12} 为正丁基、正辛基、C_3-C_{11} 烯基、苄基、乙烯基苄基，条件是 R_7 和 R_9 中至少一个具有烯基官能团，该官能团能够聚合或能够绑定到已成型的有机或无机聚合物底物；

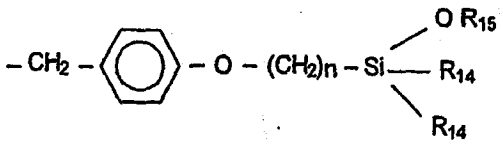
b. 菊酸酯与酸或碱反应，形成所述的 (+) 反式对映体浓缩的菊酸。

2. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于：当 Supp 为无机型底物时，它包括二氧化硅底物。

3. 如权利要求 2 所述的方法，其特征在于：Supp 为无机型二氧化硅底物，配体 L 源自通式 (B) 的配体 La，其中 R_2 和 R_3，可以相同或不同，选自具有下列通式的基团：



(E) (F)



(G)

其中 n 为 3-11 的整数，R_{14} 为 C_1-C_2 烷基或 $-OR_{15}$ 基团，其中 R_{15} 为 C_1-C_2 烷基。

4. 如权利要求 3 所述的方法，其特征在于：通式 (E)、(F) 和 (G) 中 n 是 3。

5. 如权利要求 2 所述的方法，其特征在于 L 为源自通式 (B) 的配体 La，其中 $R_2 = R_3 =$ 4- 乙烯基苄基，$R_4 = H$，$R_5 = R_6 =$ 苯基；L 还源自 3- 巯丙基三甲氧基硅烷。

6. 如权利要求 2 所述的方法，其特征在于 L 为源自通式 (B) 的配体 La，其中 $R_2 = R_3 =$ 烯丙基，$R_4 = H$，$R_5 = R_6 =$ 苯基；L 还源自 3- 巯丙基三甲氧基硅烷。

7. 如权利要求 2 所述的方法，其特征在于 L 为源自通式 (B) 的配体 La，其中 $R_2 = R_3 =$ 十一碳烯 -1- 基，$R_4 = H$，$R_5 = R_6 =$ 苯基；L 还源自 3- 巯丙基三甲氧基硅烷。

8. 如权利要求 2 所述的方法，其特征在于 L 为源自通式 (B) 的配体 La，其中 $R_2 = R_3 =$ 4- 乙烯基苄基，$R_4 = H$，R_5 绑定到 $R_6 =$ 1,2- 茚二基；L 还源自 3- 巯丙基三甲氧基硅烷。

9. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于：当 Supp 为有机型底物时，它包括聚合物底物。

10. 如权利要求 9 所述的方法，其特征在于：所述聚合物底物选自苯乙烯聚合物、苯乙

烯 / 二乙烯基苯共聚物、氢化聚硅氧烷。

11. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于当 La 属于 (1) 类时，它选自结构式 (B) 的化合物，其中：

$-R_2 = R_3 =$ 4- 乙烯基苄基，$R_4 =$ H，R_5 绑定到 $R_6 =$ 1,2- 茚二基；

$-R_2 = R_3 =$ 4- 乙烯基苄基，$R_4 =$ H，$R_5 = R_6 =$ 苯基；

$-R_2 = R_3 =$ 烯丙基，$R_4 =$ H，R_5 绑定到 $R_6 =$ 1,2- 茚二基；

$-R_2 = R_3 =$ 烯丙基，$R_4 =$ H，$R_5 = R_6 =$ 苯基；

$-R_2 = R_3 =$ 6- 庚烯 -1- 基，$R_4 =$ H，$R_5 = R_6 =$ 苯基；

$-R_2 = R_3 =$ 10- 十一碳烯 -1- 基，$R_4 =$ H，$R_5 = R_6 =$ 苯基。

12. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于：当 La 选自 (2) 类时，同样选自具有通式 (C) 的化合物，其中：

$-R_7 = R_8 =$ 甲基，R_9 为结构式 (D) 的基团，其中 $R_{11} =$ 叔丁基，$R_{12} =$ 烯丙基；

$-R_7 = R_8 =$ 甲基，R_9 为结构式 (D) 的基团，其中 $R_{11} =$ 叔丁基，$R_{12} =$ 6- 庚烯 -1- 基；

$-R_7 = R_8 =$ 甲基，R_9 为结构式 (D) 的基团，其中 $R_{11} =$ 叔丁基，$R_{12} =$ 10- 十一碳烯 -1- 基；

$-R_7 = R_8 =$ 甲基，R_9 为结构式 (D) 的基团，其中 $R_{11} =$ 叔丁基，$R_{12} =$ 苄基乙烯基；

$-R_7 = -OR_{10}$，$R_{10} =$ 4- 乙烯基苄基，$R_8 =$ 甲基，R_9 为结构式 (D) 的基团，其中 $R_{11} =$ 叔丁基，$R_{12} =$ 辛基；

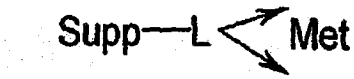
$-R_7 =$ 乙烯基苯基，$R_8 =$ 甲基，R_9 为结构式 (D) 的基团，其中 $R_{11} =$ 叔丁基，$R_{12} =$ 辛基；

$-R_7 = -OR_{10}$，$R_{10} =$ 烯丙基，$R_8 =$ 甲基，R_9 为结构式 (D) 的基团，其中 $R_{11} =$ 叔丁基，$R_{12} =$ 辛基；

$-R_7 = -OR_{10}$，$R_{10} =$ 10- 十一碳烯 -1- 基，$R_8 =$ 甲基，R_9 为结构式 (D) 的基团，其中 $R_{11} =$ 叔丁基，$R_{12} =$ 辛基。

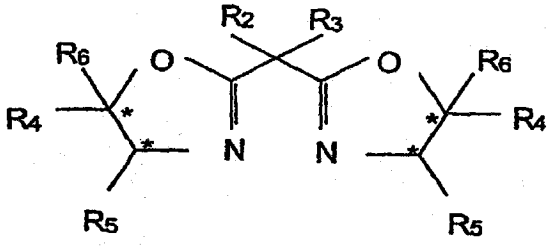
13. 如权利要求 1-12 中任一项所述的方法，其特征在于：在结构式 (H) 的重氮基乙酸酯中，R_1 为直链或支链的 C_1-C_4 的烷基、苯基、苄基、二甲基苄基、环己基、环庚基、环辛基、二环己基甲基、(d,1)- 薄荷基。

14. 一种如结构式 (A) 的负载型金属络合物



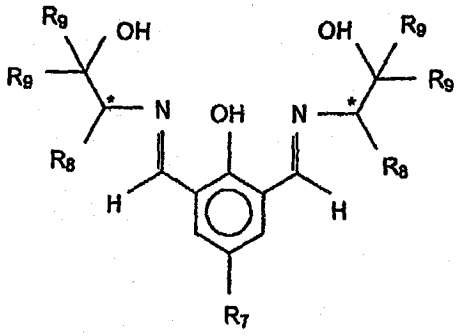
(A)

其中 Supp 为聚合型底物，选自氢化聚硅氧烷，Met 是 Cu(II) 或 (I)，L 为包含至少一个不对称碳原子和至少一个间隔基链的配体，配体与所述底物形成共价键，所述配体通过络合至前述 Met 而被配位；所述配体 L 源自配体 La，La 选自 (1) 通式 (B) 的光学活性二噁唑啉



(B)

和 (2) 通式 (C) 的光学活性水杨醛二胺：

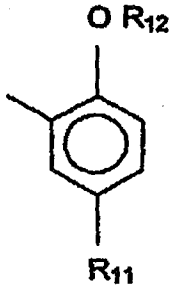


(C)

其中 * 表示立体异构的中心，

R_2 和 R_3，可以相同或不同，选自：氢、甲基、C_3-C_{11} 烯基、4- 乙烯基苄基、条件是 R_2 和 R_3 中至少一个的官能团能够聚合或能够结合到聚合物底物；R_4 是氢、R_5 和 R_6 相同且选自苯基、萘基、苄基，或 R_5 和 R_6 结合在一起形成 1,2- 茚二基，

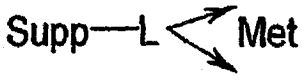
R_7 选自氢、甲基、叔丁基、苯基、乙烯基苯基、OR_{10} 基团，其中 R_{10} 为 C_3-C_{11} 烯基、乙烯基苄基、4- 乙烯基苯基；R_8 选自甲基、苄基；R_9 为结构式 (D) 的基团，



(D)

其中 R_{11} 为叔丁基、叔辛基；R_{12} 为正丁基、正辛基、C_3-C_{11} 烯基、苄基、乙烯基苄基。

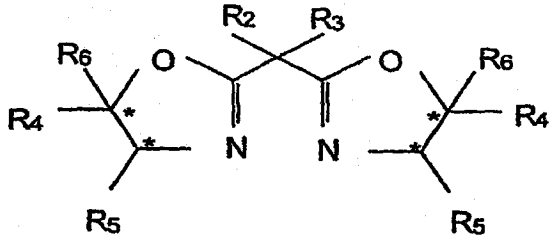
15. 一种如结构式 (A) 的负载型金属络合物



(A)

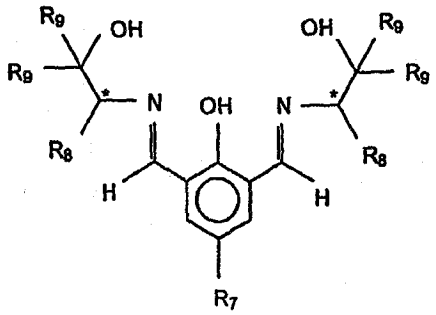
其中 Supp 为聚合型底物，选自氢化聚硅氧烷，Met 是 Cu(II) 或 (I)，L 为包含至少一个不对称碳原子和至少一个间隔基链的配体，配体与所述底物形成共价键，所述配体通过络合至前述 Met 而被配位；所述配体 L 源自配体 La，La 选自下述类别

(1) 通式 (B) 的光学活性二噁唑啉



(B)

和 (2) 通式 (C) 的光学活性水杨醛二胺：

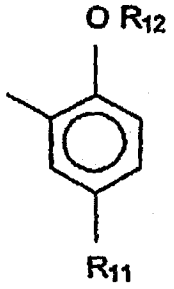


(C)

其中 * 表示立体异构的中心，

R_2 和 R_3，可以相同或不同，选自：甲基、烯丙基、6- 庚烯 -1- 基、10- 十一碳烯 -1- 基、4- 乙烯基苄基；R_4 是氢、R_5 和 R_6 相同且选自苯基、萘基、苄基，或 R_5 和 R_6 结合在一起形成 1，2- 茚二基，

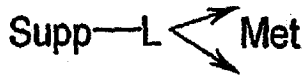
R_7 选自甲基、叔丁基、苯基、乙烯基苯基或 OR_{10} 基团，其中 R_{10} 为烯丙基、6- 庚烯 -1- 基、10- 十一碳烯 -1- 基、乙烯基苄基；R_8 选自甲基、苄基；R_9 为结构式 (D) 的基团，



(D)

其中 R_{11} 为叔丁基、叔辛基；R_{12} 为正丁基、正辛基、烯丙基、6- 庚烯 -1- 基、10- 十一碳烯 -1- 基、苯基、乙烯基苄基。

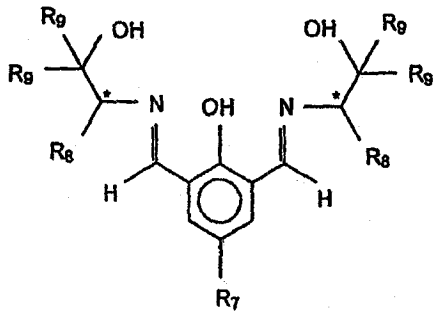
16. 一种如结构式 (A) 的负载型金属络合物



(A)

其中 Supp 为聚合型底物，选自苯乙烯 / 二乙烯基苯共聚物，Met 是 Cu(II) 或 (I)，L 为包含至少一个不对称碳原子和至少一个间隔基链的配体，配体与所述底物形成共价键，所

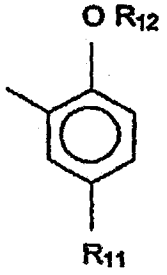
述配体通过络合至前述 Met 而被配位；所述配体 L 源自配体 La，La 选自通式 (C) 的光学活性水杨醛二胺：



(C)

其中 * 表示立体异构的中心，

R_7 选自氢、甲基、叔丁基、苯基、乙烯基苯基、$-OR_{10}$ 基团，其中 R_{10} 为乙烯基苄基、4- 乙烯基苯基；R_8 选自甲基、苄基；R_9 为结构式 (D) 的基团，



(D)

其中 R_{11} 为叔丁基、叔辛基；R_{12} 为正丁基、正辛基、苄基、乙烯基苄基。

用于合成光学活性菊酸的金属络合物基催化剂

技术领域：

[0001] 本发明涉及：

[0002] - 基于金属络合物的催化剂，络合物具有源自光学活性化合物的配体，光学活性化合物选自由有机或无机底物负载的二噁唑啉和水杨醛二胺，该催化剂特别用于合成光学活性菊酸酯；

[0003] - 用于制备所述催化剂的方法；

[0004] - 用所述催化剂制备光学活性菊酸酯的方法。

背景技术：

[0005] 光学活性菊酸的衍生物是杀虫剂的重要中间体。

[0006] 例如，(+)- 反式 -2,2- 二甲基 -3-(2- 甲基 -1- 丙烯基）环丙烷羧酸是合成拟除虫菊酯的成分。对应的反式酯（拟除虫菊酯）的杀虫活性通常高于对应的顺式异构体。尤其是 (+)- 反式菊酸酯（拟除虫菊酯）或浓缩的 (+)- 反式菊酸酯（拟除虫菊酯）具有优良的杀虫活性。

[0007] 已知能通过许多合成方法制备光学活性的菊酸。具体已知的方法是使具有恰当的非对映异构反式 / 顺式比率的外消旋菊酸与合适的解析剂如光学活性的胺反应，以获得对映体浓缩的菊酸。

[0008] 例如在 FR 1,536,458 中描述了用于分离外消旋反式 / 顺式菊酸的方法，该方法使用合适的光学活性解析胺来获得 (+)- 反式菊酸；在 GB 1,364,730 和 US 3,879,451 中也描述了用于分离外消旋反式 / 顺式菊酸的方法，该方法使用合适的光学活性解析胺来获得 (+)- 反式 /(+)- 顺式菊酸的混合物。

[0009] 在 Tetrahedron Lett. 1991,32,7373 中描述了用于获得对映体浓缩的菊酸的方法，该方法通过在不对称铜络合物存在的情况下，使用光学活性的配体如二噁唑啉使前手性烯烃与重氮基乙酸乙酯反应。

[0010] 在 EP 933349 A1 中描述了用于获得对映体浓缩的菊酸的方法，该方法通过在不对称铜络合物存在的情况下，使用光学活性的配体如水杨醛二胺使前手性烯烃与重氮基乙酸乙酯反应。

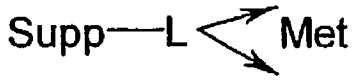
[0011] 但是，所有这些方法都具有如下缺点：通过光学活性的解析胺分离对映体浓缩的菊酸包括使用各种溶剂来结晶相应的非对映异构的盐，然后回收解析胺，这导致具有许多途径的昂贵方法。通过手性催化剂合成对映体浓缩的菊酸是昂贵的，因为催化剂仅能使用一次，因此这种方法在工业上是不利的。

发明内容：

[0012] 申请人惊讶地发现，具有手性配体的催化剂能够与过渡金属离子络合，能通过合适的“间隔基”链将自身锚定到有机或无机型底物上，在通过前手性烯烃与合适的重氮基乙酸乙酯的反应制备对映体浓缩的菊酸酯时，该催化剂能用于许多反应循环。

[0013] 因此本发明提供了式 (A) 的负载型络合物：

[0014]



(A)

[0015] 其中 Supp 为有机或无机型底物，Met 为选自 VIII 和 Ib 族的过渡金属离子，L 为包含至少一个不对称碳原子和至少一个间隔基链的配体，配体能与所述有机或无机底物形成共价键，所述配体通过络合至前述过渡金属离子而被配位。配体 L 源自配体 La，配体 La 选自 (1) 光学活性的二噁唑啉和 (2) 光学活性的水杨醛二胺。

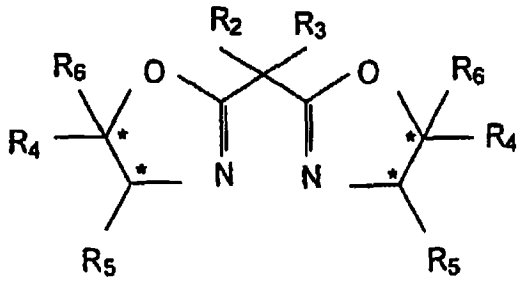
具体实施方式：

[0016] Met 优选为选自包括 Cu、Co、Ru、Pt、Rh、Ir 的金属离子组，更优选为 Cu^{++}。

[0017] 当 Supp 为无机型底物时，它优选为二氧化硅底物；当 Supp 为有机型底物时，它优选为聚合物底物，更优选选自包括苯乙烯聚合物、苯乙烯 / 二乙烯基苯共聚物、氢化聚硅氧烷。

[0018] 当 La 选自光学活性的二噁唑啉类 (1) 时，La 优选具有通式 (B)：

[0019]



(B)

[0020] 其中 * 表示立体异构的中心，

[0021] 其中 R_2 和 R_3 可以相同或不同，可以为氢、C_1-C_{12} 直链或支链烷基、C_3-C_{11} 烯基、未取代或用能够聚合的基团或能够结合至有机或无机聚合物底物的基团取代的 C_7-C_{11} 芳烷基，条件是 R_2 和 R_3 中至少一个的官能团能够聚合或能够结合到有机或无机聚合物底物；

[0022] R_4、R_5 和 R_6 可以相同或不同，可以为氢、C_4-C_8 直链或支链的烷基、未取代或用一个、两个、三个 C_1-C_4 烷基取代的苯基、C_7-C_{11} 芳烷基、萘基，或者 R_4 和 R_5 结合起来作为 1,2- 茚二基。

[0023] 对于相同或不同的 R_2 和 R_3，特别优选的含义是 C_1-C_4 直链或支链的烷基、C_3-C_{11} 烯基、C_1-C_2 三烷氧基甲硅烷基丙基、苄基、乙烯基苄基、用 3- 硫代 -1- 己基 C_1-C_2 三烷氧基甲硅烷基取代的苄基。

[0024] 对于相同或不同的 R_4、R_5 和 R_6，特别优选的含义是氢、C_1-C_4 烷基、苯基、萘基、C_7-C_{11} 芳烷基、1,2- 茚二基。

[0025] 甚至更优选 La 为结构式 (B) 的配体。

[0026] R_2 和 R_3 可以相同或不同，选自：甲基、烯丙基、6- 庚烯 -1- 基、10- 十一碳烯 -1- 基、

乙烯基苄基、4-(3- 硫代 -1- 己基 -6- 三甲氧基甲硅烷基）苄基；

[0027] R_4、R_5、R_6 可以相同或不同，选自：氢、苯基、萘基、苄基、1,2- 茚二基。

[0028] 甚至更优选的 (1) 类化合物是如下化合物，其中 La 选自结构式 (B) 的化合物，其中：

[0029] $-R_2 = R_3 =$ 4- 乙烯基苄基，$R_4 =$ H，R_5 结合至 $R_6 =$ 1,2- 茚二基，

[0030] $-R_2 = R_3 =$ 4- 乙烯基苄基，$R_4 =$ H，$R_5 = R_6 =$ 苯基，

[0031] $-R_2 = R_3 =$ 烯丙基，$R_4 =$ H，R_5 结合至 $R_6 =$ 1,2- 茚二基，

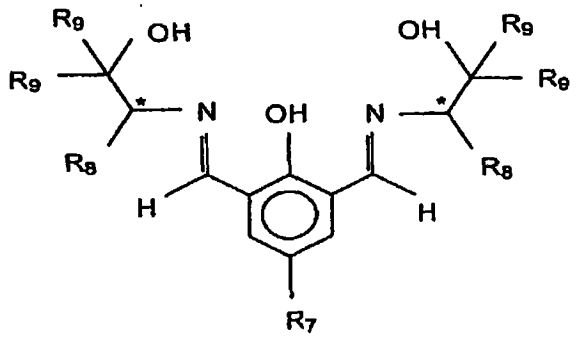
[0032] $-R_2 = R_3 =$ 烯丙基，$R_4 =$ H，$R_5 = R_6 =$ 苯基，

[0033] $-R_2 = R_3 =$ 6- 庚烯 -1- 基，$R_4 =$ H，$R_5 = R_6 =$ 苯基，

[0034] $-R_2 = R_3 =$ 10- 十一碳烯 -1- 基，$R_4 =$ H，$R_5 = R_6 =$ 苯基。

[0035] 当 La 选自光学活性的水杨醛二胺类 (2) 时，它优选具有通式 (C)：

[0036]



(C)

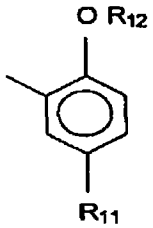
[0037] 其中 * 表示立体异构的中心；

[0038] 其中 R_7 为氢、C_1-C_{12} 烷基、C_2-C_{11} 烯基、未取代或用 C_1-C_4 烷基或 C_2-C_{11} 烯基取代的苯基，或者 R_7 为 $-OR_{10}$，其中 R_{10} 为 C_1-C_8 烷基、C_3-C_{11} 烯基、未取代或用 C_2-C_{11} 烯基取代的苯基、未取代或用 C_2-C_{11} 烯基取代的苄基；

[0039] R_8 为 C_1-C_4 烷基、苯基、苄基；

[0040] R_9 为结构式 (D) 的基团：

[0041]



(D)

[0042] 其中 R_{11} 为氢、C_1-C_8 烷基；R_{12} 为 C_1-C_8 烷基、C_3-C_{11} 烯基、未取代或用乙烯基取代的苄基。

[0043] 当 R_7 或 R_9 具有烯基官能团时，结构式 (C) 的化合物能够聚合以形成聚合物底物，或者能够结合至已经形成的有机或无机聚合物底物。

[0044] 对于 R_7 特别优选的含义为：氢、直链或支链的 C_1-C_4 烷基、C_2-C_{11} 烯基、未取代或用

C_2-C_3 烯基取代的苯基、或 -OR_{10}，其中 R_{10} 为 C_3-C_{11} 烯基、用 C_2-C_3 烯基取代的苯基、用 C_2-C_3 烯基取代的苄基。

[0045] 对于 R_8 特别优选的含义为：C_1-C_4 线形或支链或支链的烷基、苄基。

[0046] 对于 R_9 特别优选的含义为结构式 (D) 的基团，其中 R_{11} 为 C_1-C_8 直链或支链的烷基，R_{12} 为 C_4-C_8 直链或支链的烷基、C_3-C_{11} 烯基、未取代或用乙烯基取代的苄基。

[0047] 甚至更优选的 R_7 选自：甲基、叔丁基、苯基、乙烯基苯基、或 -OR_{10}，其中 R_{10} 为烯丙基、6- 庚烯 -1- 基、10- 十一碳烯 -1- 基、乙烯基苯基、乙烯基苄基；R_8 选自甲基、苄基；R_9 为式 (D) 的基团，其中 R_{11} 为叔丁基、叔辛基；R_{12} 为正丁基、正辛基、烯丙基、6- 庚烯 -1- 基、10- 十一碳烯 -1- 基、苄基、乙烯基苄基。

[0048] 甚至更优选的 (2) 类化合物是如下化合物，其中 La 为选自结构式 (C) 的一种化合物，其中：

[0049] -R_7 = R_8 = 甲基，R_9 为结构式 (D) 的基团，其中 R_{11} = 叔丁基，R_{12} = 烯丙基，

[0050] -R_7 = R_8 = 甲基，R_9 为结构式 (D) 的基团，其中 R_{11} = 叔丁基，R_{12} = 6- 庚烯 -1- 基，

[0051] -R_7 = R_8 = 甲基，R_9 为结构式 (D) 的基团，其中 R_{11} = 叔丁基，R_{12} = 10- 十一碳烯 -1- 基，

[0052] -R_7 = R_8 = 甲基，R_9 为结构式 (D) 的基团，其中 R_{11} = 叔丁基，R_{12} = 苄基乙烯基，

[0053] -R_7 = -OR_{10}，R_{10} = 4- 乙烯基苄基，R_8 = 甲基，R_9 为式 (D) 的基团，其中 R_{11} = 叔丁基，R_{12} = 辛基，

[0054] -R_7 = 乙烯基苯基，R_8 = 甲基，R_9 为结构式 (D) 的基团，其中 R_{11} = 叔丁基，R_{12} = 辛基，

[0055] -R_7 = -OR_{10}，R_{10} = 烯丙基，R_8 = 甲基，R_9 为结构式 (D) 的基团，其中 R_1 = 叔丁基，R_{12} = 辛基，

[0056] -R_7 = -OR_{10}，R_{10} = 10- 十一碳烯 -1- 基，R_8 = 甲基，R_9 为结构式 (D) 的基团，其中 R_{11} = 叔丁基，R_{12} = 辛基。

[0057] 本发明的其它方面是用于制备结构式 (A) 催化剂的方法，该方法包括下列步骤：

[0058] a) 将配体 La 多相化以获得中间加合物 (A′)，

[0059] Supp-L

[0060] (A′)

[0061] 其中 L 与 La 的含义相同，仅有的区别在于空间链与有机或无机底物形成共价键；

[0062] b) 用过渡金属的盐溶液处理在前面步骤中获得的加合物 (A′)，以获得结构式 (A) 的络合物。

[0063] 在本发明的方法中，可以按照下列替代方法中的一种方法进行步骤 a)，例如在 Tetrahedron：Asymm.，1996，7，2293 和 J. Org. Chem.，2001，66，8893 中所述：

[0064] a1) 与合适的单体如苯乙烯 / 二乙烯基苯共聚；

[0065] a2) 与氢化聚硅氧烷共聚；

[0066] a3) 绑定到无机二氧化硅底物上。

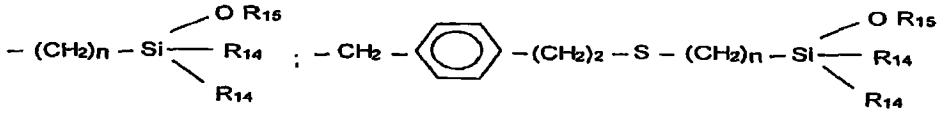
[0067] 可以在合适的芳族溶剂如甲苯中，在溶剂本身的回流温度下，使用优选选自偶氮异丁腈 (AIBN) 或过氧化物叔丁基过氧化物或月桂基过氧化物的自由基助催化剂，在结构式 (B) 的产物上进行与苯乙烯 / 二乙烯基苯的共聚 [方法 a1)]，在式 (B) 中 R_2 和 / 或 R_3

优选为 4- 乙烯基苄基，或者在结构式 (C) 的产物上进行苯乙烯 / 二乙烯基苯的共聚 [方法 a1)]，在结构式 (C) 中 R_7 和 / 或 R_9 优选包含苄基乙烯基残基。用这种方法获得共聚物，其中通过元素分析确定 L 的数量。

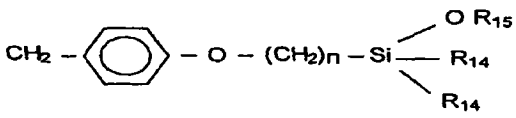
[0068] 可以在氢化硅烷化催化剂如二乙烯基四甲基二硅氧烷铂 (0) 存在的情况下，在合适的有机溶剂如甲苯中，在室温下，在结构式 (B) 的产物上进行与氢化聚硅氧烷的共聚 [方法 a2)]，在结构式 (B) 中 R_2 和 / 或 R_3 为 C_3-C_{11} 烯基，优选烯丙基、6- 庚烯 -1- 基和 10- 十一碳烯 -1- 基，和在结构式 (C) 的产物上进行与氢化聚硅氧烷的共聚 [方法 a2)]，在结构式 (C) 中 R_7 和 / 或 R_9 包含 C_3-C_{11} 烯基官能团，优选烯丙基、6- 庚烯 -1- 基和 10- 十一碳烯 -1- 基。用这种方法获得共聚物，其中通过元素分析确定 L 的数量。

[0069] 通过结构式 (B) 产物的反应实现绑定到无机二氧化硅底物 [方法 a3)] 上，在结构式 (B) 中 R_2 和 / 或 R_3 为下结构式的基团 :

[0070]



(E) (F)



(G)

[0071] 其中 n 为 3 至 11 的整数，R_{14} 为 C_1-C_2 烷基或 $-OR_{15}$ 基团，其中 R_{15} 为 C_1-C_2 烷基，n = 3 是优选的。

[0072] 可以在表面积为 50-600m^2/g 的市售二氧化硅底物如 SP18-9638.03(Grace GmbH & Co,Germany) 和 ICN Silica 63-200(ICNBiomedicals GmbH,Germany) 上，在回流的甲苯中用结构式 (C) 的化合物进行绑定，在结构式 (C) 中 R_7 是包含结构式 (E)、(F)、(G) 残基的基团，其中 (E)、(F)、(G) 如前面所定义，同时除去反应过程中形成的醇。

[0073] 在步骤 b) 中，当要获得其中 Met 为 Cu^{++} 的结构式 (A) 催化剂时，所用的盐优选为有机铜盐 ;根据特别优选的实施方案中，所用的盐选自三氟甲磺酸铜或乙酸酮单水合物。根据特别优选的实施方案，当通过结构式 (B) 二噁唑啉的多相化获得 Supp-L 时，使用三氟甲磺酸铜。在这种情况下，根据特别优选的实施方案，在合适的非极性有机溶剂、优选二氯甲烷中，用克分子数相等的三氟甲磺酸铜溶液处理 Supp-L。

[0074] 根据另一个优选实施方案，当 Cu^{++} 要络合至通过结构式 (C) 水杨醛二胺的多相化获得的合适 Supp-L 时，改为使用乙酸铜单水合物。在这种情况下，根据还特别优选的实施方案，在搅拌的有机碱如三乙胺、吡啶、甲基吡啶存在的情况下，在室温和搅拌下，用乙酸铜单水合物的甲醇溶液处理 Supp-L，乙酸铜单水合物的甲醇溶液的摩尔量为 L 摩尔量的两倍。然后将混合物过滤，用二氯甲烷洗涤固体产物，在 25℃ /0.133mbar 干燥。

[0075] 在用于制备光学活性的菊酸或浓缩其一种对映体的方法中使用结构式 (A) 的多相催化剂，该方法具体包括 :

[0076] 1) 结构式 (H) 的双乙酸酯与 2,5- 二甲基 -2,4- 己二烯的环丙烷化反应 :

[0077] $N_2 = CH-COOR_1$

[0078] (H)

[0079] 其中 R_1 为可能被一个或两个 C_5-C_{10} 脂环基取代的直链或支链的 C_1-C_8 烷基、未取代或用 1 个、2 个、3 个 C_1-C_4 烷基取代的 C_6-C_{10} 芳基、未取代或在环上用 1 个、2 个、3 个 C_1-C_4 烷基取代的 C_7-C_{11} 芳烷基、未取代或用 1 个、2 个、3 个 C_1-C_4 烷基取代的 C_5-C_{10} 脂环基或环己基；

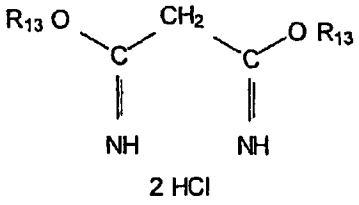
[0080] 2) 脂基的酸水解或碱水解。

[0081] R_1 的优选含义为：C_1-C_4 直链或支链的烷基、苯基、苄基、二甲基苄基、环己基、环庚基、环辛基、二环己基甲基、(d,1)- 薄荷基。

[0082] 用该方法获得的菊酸的反式异构体百分比不低于 50％，用菊酸 (+)- 反式表示的对映体过量 (e.e.) 为 20％至 90％。

[0083] 可以按照例如 Helv.Chim.Acta,1991,74,1 中所述获得式 (B) 的化合物：在合适的溶剂如氯化溶剂或偶极非质子溶剂中，在选自例如脂族叔胺或吡啶的有机碱存在的情况下，在 20℃至溶剂回流温度之间的温度下，通过结构式 (M) 的丙二酰亚胺二盐酸盐与结构式 (N) 的醇的反应得到结构式 (O) 的产物，

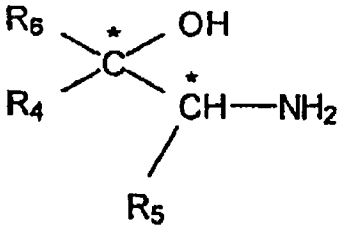
[0084]



(M)

[0085] 其中 R_{13} 为甲基、乙基，

[0086]

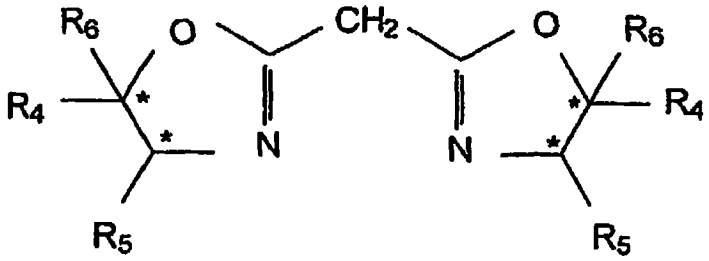


(N)

[0087] 其中 * 表示立体异构的中心，

[0088] 其中 R_4、R_5、R_6 具有前面所示的含义，

[0089]



(O)

[0090] 其中 * 表示立体异构的中心，

[0091] 其中 R_4、R_5、R_6 具有前面所述的含义。

[0092] 然后在合适的偶极非质子溶剂中，在不高于 40℃的温度下，在无机金属碱或有机金属碱如氨基钠、氢化钠、二异丙基酰胺锂、丁基锂存在的情况下，结构式 (O) 的产物与结构式 (P) 和 / 或结构式 (Q) 的产物以合适的化学计量比反应，以得到式 (B) 的化合物，

[0093] R_2Hal R_3Hal

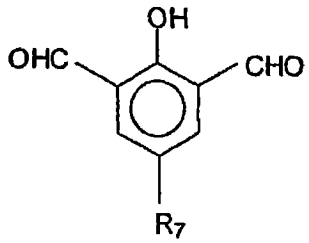
[0094] (P) (Q)

[0095] 其中 R_2 和 R_3 具有前述含义，Hal 为氯、溴、碘，优选氯。

[0096] 合适的偶极非质子溶剂为例如 :N,N- 二甲基甲酰胺、二甲亚砜、乙腈、N,N- 二甲基乙酰胺、N- 甲基吡咯烷酮、N- 丁基吡咯烷酮、N- 环己基吡咯烷酮、四氢噻吩砜。

[0097] 可以按照例如 Tetrahedron :Assym. ,1999,10,411 中所述，在水溶性醇溶剂如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇中，在室温下，通过结构式 (R) 的合适二醛与等当量的结构式 (S) 的氨基醇反应来获得结构式 (C) 的化合物，

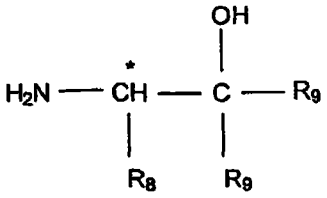
[0098]



(R)

[0099] 其中 R_7 具有前述含义，

[0100]



(S)

[0101] 其中 * 表示立体异构的中心，

[0102] 其中 R_8 和 R_9 具有前述含义。可以从氢醌开始，通过下列途径获得结构式 (R) 产物，其中 R_7 为 $-OR_{10}$:

[0103] i) 在偶极非质子溶剂如 N,N- 二甲基甲酰胺、N,N- 二甲基乙酰胺、N- 甲基吡咯烷

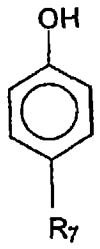
酮、二甲亚砜、四氢噻吩砜中，在无机碱如氢氧化钠、碳酸钠、碳酸钾存在的情况下，与 $R_{10}Hal$ 进行单酯化反应，其中 R_{10} 具有前述定义，Hal 为氯、溴、碘，

[0104] ii) 在无机碱和合适的水溶性溶剂存在的情况下，在室温下，以合适的化学计量比与甲醛水溶液进行二羟甲基化反应，以获得相应的苄基二醇，

[0105] iii) 所得苄基二醇与合适的氧化剂如二氧化锰进行氧化反应。

[0106] 当结构式 (R) 的产物包含与 $-OR_{10}$ 不同的 R_7 时，通过前述的二羟甲基化和氧化反应，从结构式 (T) 的相应苯酚中获得它们：

[0107]

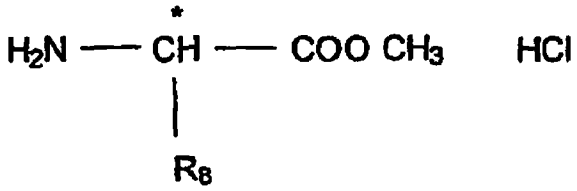


(T)

[0108] 其中 R_7 具有前述含义。

[0109] 在醚溶剂如乙醚、异丙基醚、四氢呋喃、甲基四氢呋喃中，在室温下，按照例如 Tetrahedron :Assym.,1999,10,411 中给出的化学计量比 (V) ： (U) ＝ 4 ： 1，使合适的式 (U) 氨基酯盐酸盐与式 (V) 的产物反应，以获得式 (S) 的产物，其中 R_8 和 R_9 具有前述含义，

[0110]



(U)

[0111] 其中 * 表示立体异构的中心，和

[0112] 其中 R_8 具有前述含义，

[0113] R_9MgHal

[0114] (V)

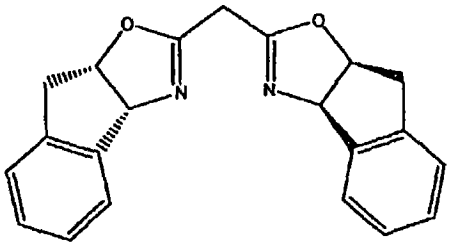
[0115] 其中 R_9 具有前述含义，Hal 为氯、溴、碘。

[0116] 为了说明的目的，下面给出用于制备本发明结构式 (A) 的负载型金属络合物和使用所述催化剂制备菊酸的方法的非限制性实施例。

[0117] 实施例 1：合成 2,2′-亚甲基二 [3α,8α-二氢 -(3aR,3′aR,8aS,8′aS)]-8H- 茚 [1,2-d] 唑

[0118] 结构式 B 的配体，其中 $R_2 = R_3 = R_4 = H$，R_5 结合至 R_6 ＝ 1,2- 茚二基

[0119]



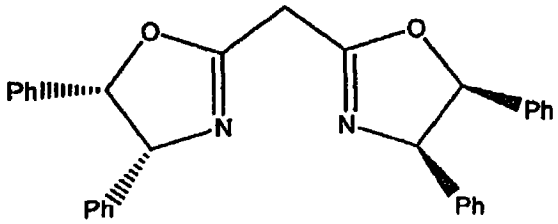
[0120] 将 1.155g(5.0mmol) 二乙基丙二酰亚胺盐酸盐、20ml 1,1,1- 三氯乙烷、1.492g(10.0mmol)(1R,2S)-(+)- 顺式 -1- 氨基 -2- 吲哚和 1.40ml(10.0mmol) 三乙胺的混合物回流加热 16 小时。将混合物冷却到 25℃,减压蒸发 (40℃ /24mbar)。将所得固体产物从甲醇：二氯甲烷的 1 ： 1(v/v) 混合物中重结晶,以提供 0.933g 产物,其 ^{1}H-NMR 和质谱与所示结构一致。

[0121] $[\alpha]_D = +350°$ (c = 1, CH_2Cl_2)。

[0122] 实施例 2 :合成 2,2′ - 亚甲基二 [4,5- 二氢 -(4R,5S) 二苯基] 唑

[0123] 结构式 (B) 的配体,其中 $R_2 = R_3 = R_4 = H$, $R_5 = R_6 =$ 苯基

[0124]



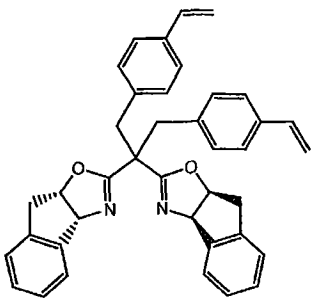
[0125] 将 2.133g(10.0mmol)(1S,2R)-(+)-2- 氨基 -1,2- 二苯基乙醇和 1.155g(5mmol) 二乙基丙二酰亚胺盐酸盐在 20ml 1,2- 二氯乙烷中的混合物回流加热一小时。在不少于 30 分钟时间滴加包括 1.40ml(10mmol) 三乙胺和 5ml 1,2- 二氯乙烷的溶液,将混合物另外回流 3.5 小时。将混合物冷却到 25℃,将形成的固体滤除,减压蒸发溶液 (40℃ /24mbar)。将所得固体产物从甲醇：二氯甲烷的 1 ： 1(v/v) 混合物中重结晶,以产生 1.589g 产物,其 ^{1}H-NMR 和质谱与所示结构一致。

[0126] $[\alpha]_D = +159.5°$ (c = 0.5, $CHCl_3$)。

[0127] 实施例 3 :合成 [3aR,3′ aR,8aS,8′ aS]-2,2′ -[2-(4- 乙烯基苯基)-1-(4- 乙烯基苄基) 乙缩醛] 二 [3α,8α- 二氢]-8H- 茚并 [1,2-d] 唑

[0128] 结构式 (B) 的配体,其中 $R_2 = R_3 =$ 4- 乙烯基苄基, $R_4 = H$, R_5 结合至 R_6 = 1,2- 茚二基

[0129]



[0130] 将实施例 1 所述制备的 0.264g(0.8mmol) 化合物添加到 0.076g(1.9mmol) NaH(60％的油溶液) 的 10ml DMSO 溶液和 5ml 1,4- 二氧杂环乙烷的混合物中。将混合物在

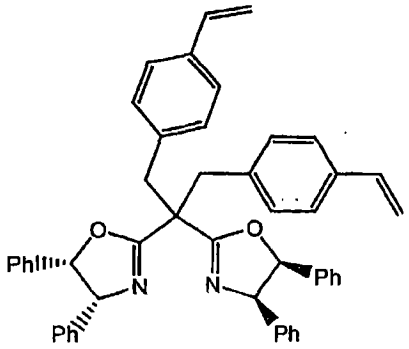
25℃搅拌一小时，然后添加 0.24ml(1.7mmol)4- 乙烯基苄基氯的 3ml DMSO 溶液。将混合物在 40℃下再搅拌 3 小时，冷却到 25℃，然后用 10ml 二氯甲烷稀释。将混合物与 1M HCl 溶液 (2×20ml) 搅拌。分离有机相，用 Na_2SO_4 干燥，过滤，减压蒸发 (50℃ /24mbar)。在通过硅胶柱纯化 (洗脱液＝己烷：乙酸乙酯 1 ： 1(v/v)) 后，获得 0.427g 固体产物，其 ^{1}H-NMR 和质谱与预期的结构一致。

[0131] $[\alpha]_D = +206.9°$ (c = 0.62, CH_2Cl_2)。

[0132] 实施例 4 :合成 2,2′ -[2-(4- 乙烯基苯基)-1-(4- 乙烯基苄基) 乙缩醛] 二 [4,5- 二氢 -(4R,5S)- 二苯基] 唑

[0133] 结构式 (B) 的配体，其中 $R_2 = R_3$ = 4- 乙烯基苄基，R_4 = H，$R_5 = R_6$ = 苯基

[0134]



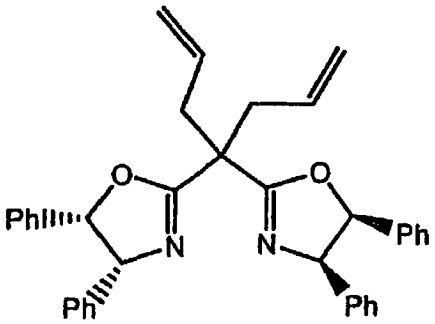
[0135] 将 0.1g(2.5mmol)NaH(60％油溶液) 的 30ml DMSO 溶液和 5ml 1,4- 二氧杂环乙烷的混合物添加到实施例 2 所述制备的 0.55g(1.2mmol) 化合物中。将混合物在 25℃搅拌 5 分钟，直至获得均匀的溶液，然后添加 0.40ml(2.6mmol)4- 乙烯基苄基氯。将混合物在 40℃再搅拌 3 小时，然后冷却到 25℃，用 20ml 二氯甲烷稀释，然后用 1M HCl 溶液 (3×30ml) 萃取。分离有机相，用 Na_2SO_4 干燥，过滤，减压蒸发 (50℃ /24mbar)。在通过硅胶柱纯化 (洗脱液＝己烷：乙酸乙酯 7 ： 3(v/v))，然后从甲烷：二氯甲烷 1 ： 1(v ： v) 溶液中重结晶后，获得 0.706g 固体产物，其 ^{1}H-NMR 和质谱与预期的结构一致。

[0136] $[\alpha]_D = +347.21°$ (c = 1.004, CH_2Cl_2)。

[0137] 实施例 5 :合成 2,2′ -(1- 烯丙基丁基 -3- 烯亚基) 二 [4,5- 二氢 -(4R,5S)- 二苯基] 唑

[0138] 结构式 (B) 的配体，其中 $R_2 = R_3$ ＝烯丙基，R_4 = H，$R_5 = R_6$ ＝苯基

[0139]



[0140] 将实施例 2 所述制备的 0.275g(0.6mmol) 化合物添加到 0.05g(1.25mmol)60％ NaH 油溶液的 15ml DMSO 溶液和 2.5ml 1,4- 二氧杂环乙烷的混合物中。将混合物在 25℃搅拌 5 分钟，然后添加 0.11ml(1.3mmol) 烯丙基溴。将混合物在 40℃再搅拌另外 3 小时。

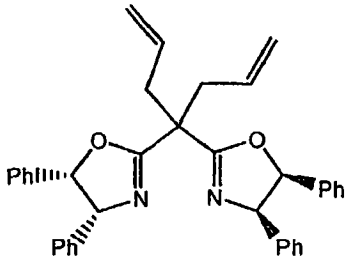
将溶液冷却到室温，用 10ml CH_2Cl_2 稀释。向混合物中添加 1M HCl 水溶液 (3×15ml)。分离有机相，用 Na_2SO_4 干燥，过滤，减压蒸发 (20℃ /24mbar) 以获得产物，在将产物通过硅胶柱纯化 (洗脱液＝己烷：乙酸乙酯 6 ： 4(v/v))，然后从甲醇：二氯甲烷 1 ： 1(v/v) 溶液中重结晶后，获得 0.264g 固体产物，其 ^{1}H-NMR 和质谱与预期结构一致。

[0141] $[\alpha]_D = +365.07°$ (c ＝ 1.002，CH_2Cl_2)。

[0142] 实施例 6 ：合成 2,2′ -[1-(10- 十一碳烯 -1- 基) 十二烷 -11- 烯亚基] 二 [4,5- 二氢 -(4R,5S)- 二苯基] 唑

[0143] 结构式 (B) 的配体，其中 $R_2 = R_3$ ＝ 10- 十一碳烯 -1- 基，R_4 ＝ H，$R_5 = R_6$ ＝苯基

[0144]



[0145] 将实施例 2 所述制备的 0.275g(0.6mmol) 化合物添加到 0.05g(1.25mmol)60％ NaH 油溶液的 15ml DMSO 溶液和 2.5ml 1,4- 二氧杂环乙烷的混合物中。将混合物在 25℃搅拌 5 分钟，然后添加 0.28ml(1.3mmol)11- 溴 -1- 十一烯。将混合物在 40℃再搅拌另外 3 小时。将溶液冷却到室温，用 10ml CH_2Cl_2 稀释。向混合物中添加 1M HCl 水溶液 (3×15ml)。分离有机相，用 Na_2SO_4 干燥，过滤，减压蒸发 (20℃ /24mbar) 以获得产物，在通过硅胶柱纯化 (洗脱液＝己烷：乙酸乙酯 8 ： 2(v/v)) 后，产物作为固体 (0.332g) 出现，其 ^{1}H-NMR 和质谱与预期结构一致。

[0146] $[\alpha]_D = +123.3°$ (c ＝ 0.504，CH_2Cl_2)。

[0147] 实施例 7 ：在二氧化硅底物 (ICN 63-200) 上将实施例 3 的化合物多相化

[0148] 将包含 30ml 氯仿、0.337g(0.6mmol) 实施例 3 所述制备的化合物、0.238ml(1.2mmol)95％ 3- 巯丙基三甲氧基硅烷和 0.164g(1.0mmol)AIBN 的混合物在机械搅拌下回流 15 小时。将溶液减压蒸发 (30℃ /24mbar) 以获得油状产物，向产物中添加 25ml 甲苯和预先在 400℃马弗炉中干燥 5 小时的 2g 市售二氧化硅 ICN Silica 63-200(ICN Biomedicals GmbH,Germany)。在磁力搅拌下，将悬浮液在回流温度下加热 24 小时，然后冷却到 25℃，过滤。用二氯甲烷洗涤由此获得的固体，在索氏 (Soxhlet) 反应器中用 1 ： 1(v/v) 二氯甲烷：二乙醚混合物回流 16 小时。将由此获得的产物减压干燥 (25℃ /0.013mbar)3 小时。

[0149] 从元素分析中计算的负载型配体的装载程度等于 0.21mmol/g(N ＝ 0.58％)。

[0150] 向 1.50g(0.315mmol) 上述产物中添加 0.114g(0.315mmol)$Cu(OTf)_2$ 的 45ml 二氯甲烷溶液。将由此与 Cu(II) 络合的产物滤除，在 20℃ /0.014mbar 干燥。

[0151] 通过 EA-ICP-MS 分析 (原子发射 - 感应耦合等离子质谱) 确定铜含量。

[0152] 实施例 8 ：在二氧化硅底物 (ICN 63-200) 上将实施例 4 的化合物多相化

[0153] 将包含 26ml 氯仿、实施例 4 所述制备的 0.41g(0.6mmol) 化合物、0.238ml(1.2mmol)95％ 3- 巯丙基三甲氧基硅烷和 0.174g(1.06mmol)AIBN 的混合物在机械搅拌下回流 15 小时。将溶液减压蒸发 (20℃ /24mbar) 以获得油状产物，向产物中添加

26ml 甲苯和预先在 400℃马弗炉中干燥 5 小时的 2g 市售二氧化硅 ICN Silica 63-200(ICN Biomedicals GmbH,Germany)。在磁力搅拌下将悬浮液回流加热 24 小时,然后冷却到 25℃,过滤。将由此获得的固体用二氯甲烷洗涤,在索氏反应器中用 1 ∶ 1(v/v) 二氯甲烷∶二乙醚混合物回流 16 小时。将由此获得的产物减压干燥 (20℃ /0.013mbar)3 小时。

[0154] 从元素分析中计算的负载型配体的装载程度等于 0.19mmol/g(N = 0.53%)。

[0155] 将 0.0814g(0.225mmol)$Cu(OTf)_2$ 的 45ml 二氯甲烷溶液添加到由此获得的 1.18g(0.225mmol) 产物中。将由此与 Cu(II) 络合的产物滤除,在 20℃ /0.014mbar 干燥。

[0156] 通过 EA-ICP-MS 分析确定铜含量。

[0157] 实施例 9 :在二氧化硅底物 (SP18-9758.01) 上将实施例 4 的化合物多相化

[0158] 将包含 26ml 氯仿、实施例 4 所述制备的 0.41g(0.6mmol) 化合物、0.238ml(1.2mmol)95% 3- 巯丙基三甲氧基硅烷和 0.174g(1.06mmol)AIBN 的混合物在机械搅拌下回流 15 小时。将溶液减压蒸发 (20℃ /24mbar) 以获得油状产物,向产物中添加 26ml 甲苯和预先在 400℃马弗炉中干燥 5 小时的 2g 市售二氧化硅 SP18-9758.01(Grace GmbH&Co,Germany)。在磁力搅拌下将悬浮液回流加热 24 小时,然后冷却到 25℃,过滤。将由此获得的固体用二氯甲烷洗涤,在索氏反应器中用 1 ∶ 1(v/v) 二氯甲烷∶二乙醚的混合物回流 16 小时。通过使用真空机械泵 (20℃ /0.013mbar) 将由此获得的产物干燥 3 小时。

[0159] 从元素分析中计算的负载型配体的装载程度等于 0.165mmol/g(N = 0.47%)。

[0160] 向 1.36g(0.225mmol) 上述产物中添加 0.0814g(0.225mmol)$Cu(OTf)_2$ 的 45ml 二氯甲烷溶液。将由此与 Cu(II) 络合的产物滤除,在 20℃ /0.014mbar 干燥。

[0161] 通过 EA-ICP-MS 分析确定铜含量。

[0162] 实施例 10 :在二氧化硅底物 (SP18-9758.01) 上将实施例 5 的化合物多相化

[0163] 按实施例 7 所述的方法,使实施例 5 所述制备的 0.263g(0.49mmol) 化合物、0.185ml(0.98mmol)95 % 3- 巯丙基三甲氧基硅烷与 0.121g(0.738mmol)AIBN 的 20ml 甲苯溶液反应。在添加预先在 400℃马弗炉中干燥 5 小时的 1.6g 市售二氧化硅 SP18-9758.01(Grace GmbH&Co,Germany) 后,通过使用前述方法获得固体。

[0164] 负载型配体的装载程度等于 0.15mmol/g(N = 0.43%)。

[0165] 向由此获得的 1.06g(0.16mmol) 产物中添加 0.054g(0.15mmol)$Cu(OTf)_2$ 的 50ml 二氯甲烷溶液。将由此与 Cu(II) 络合的产物滤除,在 20℃ /0.014mbar 干燥。

[0166] 通过 EA-ICP-MS 分析确定铜含量。

[0167] 实施例 11 :在二氧化硅底物 (SP18-9758.01) 上将实施例 6 的化合物多相化

[0168] 按实施例 7 所述的方法,使实施例 6 所述制备的 0.227g(0.35mmol) 化合物、0.132ml(0.7mmol)95 % 3- 巯丙基三甲氧基硅烷与 0.086g(0.525mmol)AIBN 的 18ml 甲苯溶液反应。在添加预先在 400℃马弗炉中干燥 5 小时的 1.2g 市售二氧化硅 SP18-9758.01(Grace GmbH&Co,Germany) 后,通过使用前述方法获得固体。

[0169] 负载型配体的装载程度等于 0.135mmol/g(N = 0.39%)。

[0170] 向 1.18g(0.16mmol) 上述产物中添加 0.054g(0.15mmol)$Cu(OTf)_2$ 的 50ml 二氯甲烷溶液。将由此与 Cu(II) 络合的产物滤除,在 20℃ /0.014mbar 干燥。

[0171] 通过 EA-ICP-MS 分析确定铜含量。

[0172] 实施例 12 :在聚苯乙烯底物上将实施例 4 的化合物多相化

[0173] 将实施例 4 所述制备的 0.037g(0.054mmol) 产物、0.27ml 苯乙烯 (2.38mmol) 和 0.26ml 80％技术二乙烯基苯 (间：对＝ 2 ： 1) 溶于 5ml 甲苯中。添加 0.008g AIBN，在剧烈搅拌下将混合物回流加热 20 小时。添加 10ml 甲醇，滤除获得的沉淀物。用 CH_2Cl_2 和 MeOH(2×50ml) 洗涤获得的固体，然后研磨以获得粉末。

[0174] 负载型配体的装载程度等于 0.125mmol/g(N ＝ 0.35％)。

[0175] 向 1.2g(0.16mmol) 上述产物中添加 0.054g(0.15mmol)$Cu(OTf)_2$ 的 50ml 二氯甲烷溶液。将由此与 Cu(II) 络合的产物滤除，在 20℃ /0.014mbar 干燥。

[0176] 通过 EA-ICP-MS 分析确定铜含量。

[0177] 实施例 13 ：用实施例 9 所述的多相催化剂促进合成菊酸

[0178] 将实施例 9 所述制备的与铜络合的 1.44g 多相催化剂悬浮在 45ml 二氯甲烷和 64ml(450mmol)2,5- 二甲基 -2,4- 己二烯中。在 25℃下，在 2 小时内添加 10.08g(45mmol)1- 薄荷基重氮基乙酸酯的 67.5ml 二氯甲烷溶液。在添加结束时，将搅拌另外延长 3 小时。通过过滤除去催化剂，用 50ml 二氯甲烷洗涤。通过在 138℃蒸馏，从反应粗产物中定量回收过量的 2,5- 二甲基 -2,4- 己二烯。获得 6.9g 1- 薄荷基菊酸酯。

[0179] 在减压 (20℃ /24mbar) 除去溶剂后，在水醇碱环境中水解粗反应产物。

[0180] 在酸化和用二氯甲烷萃取后，获得具有下列组成的菊酸 ：

[0181] cis/trans ＝ 20/80 ；ee_{cis} ＝ 35％ ；ee_{trans} ＝ 71％。

[0182] 实施例 14 ：通过循环利用实施例 13 的多相催化剂促进合成菊酸

[0183] 按实施例 13 所述的方法，在第一个反应循环后回收催化剂，在 20℃ /0.014mbar 干燥 1 小时，将催化剂再次用于另外两个催化循环，以在两个循环中都获得 5.4g 1- 薄荷基菊酸酯。

[0184] 在水解酯后，菊酸具有下列组成 ：

[0185] 2^{nd} 循环 ：cis/trans ＝ 20/80 ；ee_{cis} ＝ 35％ ；ee_{trans} ＝ 70％

[0186] 3^{rd} 循环 ：cis/trans ＝ 21/79 ；ee_{cis} ＝ 35％ ；ee_{trans} ＝ 66％。

[0187] 实施例 15 ：用实施例 10 所述的多相催化剂促进合成菊酸

[0188] 将实施例 10 所述制备的 0.11g 多相催化剂悬浮在 3ml 二氯甲烷和 4.2ml(30mmol)2,5- 二甲基 -2,4- 己二烯中。按实施例 13 所述的方法，使混合物与 0.672g(3mmol)1- 薄荷基重氮基乙酸酯的 4.5ml 二氯甲烷溶液反应。获得 0.74g 1- 薄荷基菊酸酯。在碱水解、酸化并用二氯甲烷萃取后，获得具有下列组成的菊酸 ：

[0189] cis/trans ＝ 16/84 ；ee_{cis} ＝ 15％ ；ee_{trans} ＝ 72％。

[0190] 实施例 16 ：通过循环利用实施例 15 的催化剂促进合成菊酸

[0191] 按实施例 13 所述的方法，在实施例 15 所述的第一个反应循环后回收催化剂，在 20℃ /0.014mbar 干燥 1 小时，再次利用催化剂以获得 0.48g 1- 薄荷基菊酸酯。

[0192] 在酯水解后，菊酸具有下列组成 ：

[0193] 2^{nd} 循环 ：cis/trans ＝ 20/80 ；ee_{cis} ＝ 7％ ；ee_{trans} ＝ 47％。

[0194] 实施例 17 ：通过实施例 11 所述的多相催化剂促进合成菊酸

[0195] 将实施例 11 所述制备的 0.12g 多相催化剂悬浮在 3ml 二氯甲烷和 4.2ml(30mmol)2,5- 二甲基 -2,4- 己二烯中。按实施例 13 所述的方法，使混合物与 0.672g(3mmol)1- 薄荷基重氮基乙酸酯的 4.5ml 二氯甲烷溶液反应。获得 0.74g 1- 薄荷基

菊酸酯。

[0196] 在碱水解、酸化和用二氯甲烷萃取后，获得具有下列组成的菊酸：

[0197] cis/trans = 18/82 ;ee_{cis} = 23% ;ee_{trans} = 68%。

[0198] 实施例 18 :通过循环利用实施例 17 的催化剂促进合成菊酸

[0199] 按实施例 13 所述的方法，在实施例 17 所述的第一个反应循环后回收催化剂，在 20℃ /0.014mbar 干燥 1 小时，再利用催化剂以获得 0.54g 1- 薄荷基菊酸酯。

[0200] 在酯水解后，菊酸具有下列组成：

[0201] 2^{nd} 循环 :cis/trans = 19/81 ;ee_{cis} = 23% ;ee_{trans} = 67%。

[0202] 实施例 19 :通过实施例 8 所述的多相催化剂促进合成菊酸

[0203] 将实施例 8 所述制备的 0.182g 多相催化剂悬浮在 3ml 二氯甲烷和 4.2ml(30mmol)2,5- 二甲基 -2,4- 己二烯中。然后在 25 ℃，在 2 小时内添加 0.613g(3mmol)2- 苯基 -2- 丙基重氮基乙酸酯的 4.5ml 二氯甲烷溶液，将混合物另外搅拌 3 小时。将催化剂过滤，用 10ml 二氯甲烷洗涤。从反应粗产物中定量回收过量的 2,5- 二甲基 -2,4- 己二烯 (138℃ /1bar)。获得 0.30g 2- 苯基 -2- 丙基菊酸酯。在碱水解、酸化和用二氯甲烷萃取后，获得具有下列组成的菊酸：

[0204] cis/trans = 27/73 ;ee_{cis} = 65% ;ee_{trans} = 70%。

[0205] 实施例 20 :通过实施例 8 所述的多相催化剂促进合成菊酸

[0206] 将实施例 8 所述制备的 0.182g 多相催化剂悬浮在 3ml 二氯甲烷和 4.2ml(30mmol)2,5- 二甲基 -2,4- 己二烯中。然后在 25℃，在不少于 2 小时时间添加 0.793g(3mmol) 二环己基甲基重氮基乙酸酯的 4.5ml 二氯甲烷溶液，将混合物另外搅拌 3 小时。按照与实施例 13 所述相同的方法，获得 0.47g 二环己基甲基菊酸酯。在碱水解、酸化和用二氯甲烷萃取后，获得具有下列组成的菊酸：

[0207] cis/trans = 17/83 ;ee_{cis} = 42% ;ee_{trans} = 70%。

[0208] 实施例 21 :通过实施例 7 所述的多相催化剂促进合成菊酸

[0209] 将实施例 7 所述制备的 0.148g 多相催化剂悬浮在 3ml 二氯甲烷和 4.2ml(30mmol)2,5- 二甲基 -2,4- 己二烯中。然后在 25 ℃，在至少 2 小时时间添加 0.672g(3mmol)1- 薄荷基重氮基乙酸酯的 4.5ml 二氯甲烷溶液，将混合物另外搅拌 3 小时。按照与实施例 13 所述相同的方法，获得 0.31g 1- 薄荷基菊酸酯。在碱水解、酸化和用二氯甲烷萃取后，获得具有下列组成的菊酸：

[0210] cis/trans = 26/74 ;ee_{cis} = 4% ;ee_{trans} = 26%。

[0211] 实施例 22 :通过实施例 12 所述的多相催化剂促进合成菊酸

[0212] 将实施例 12 所述制备的 0.13g 多相催化剂悬浮在 3ml 二氯甲烷和 4.2ml(30mmol)2,5- 二甲基 -2,4- 己二烯中。然后在 25 ℃，在至少 2 小时时间添加 0.672g(3mmol)1- 薄荷基重氮基乙酸酯的 4.5ml 二氯甲烷溶液，将混合物另外搅拌 3 小时。按照与实施例 13 所述相同的方法，获得 0.34g 1- 薄荷基菊酸酯。在碱水解、酸化和用二氯甲烷萃取后，获得具有下列组成的菊酸：

[0213] cis/trans = 19/81 ;ee_{cis} = 23% ;ee_{trans} = 63%。

[0214] 实施例 23 :通过循环利用实施例 22 的多相催化剂促进合成菊酸

[0215] 在实施例 22 的第一个反应循环后回收催化剂，在 20℃ /0.014mbar 干燥 1 小时，使

用实施例 22 所述的方法将催化剂再次用于另外两个催化循环中，以在第二个循环中获得 0.37g 1- 薄荷基菊酸酯，在第三个循环中获得 0.31g 1- 薄荷基菊酸酯。

[0216] 菊酸具有下列组成：

[0217] 2^{nd} 循环：cis/trans = 17/83；ee_{cis} = 34%；ee_{trans} = 74%，

[0218] 3^{rd} 循环：cis/trans = 18/82；ee_{cis} = 35%；ee_{trans} = 74%。

[0219] 实施例 24：通过实施例 9 所述的多相催化剂促进合成菊酸

[0220] 用 2.2g 二氧化硅（市售二氧化硅 SP18-9758,01，Grace GmbH&Co，Germany）稀释按实施例 9 所述程序制备的 1.1g 多相催化剂 [（装载程度 = 0.175mmol/g，已经与 0.068g(0.19mmol)$Cu(OTf)_2$ 络合]，该二氧化硅与用于锚定和插入反应柱的二氧化硅相同。将包含 4ml 重氮基乙酸乙酯 (38mmol)、54ml 2,5- 二甲基 -2,4- 己二烯 (380mmol) 和 75ml 二氯甲烷的溶液装填到位于柱上的滴液漏斗内，柱中包含二氧化硅材料，在室温下，在约 6 小时内，通过氮气流使溶液通过多相催化剂。在结束时用二氯甲烷洗涤催化剂，在氮气中干燥。

[0221] 获得 2.83g 菊酸乙酯。在碱水解、酸化和二氯甲烷萃取后，获得具有下列组成的菊酸：

[0222] cis/trans = 37/63；ee_{cis} = 43%；ee_{trans} = 59%。

[0223] 实施例 25：通过循环利用实施例 24 的多相催化剂促进合成菊酸

[0224] 通过使用与实施例 24 所述的相同方法和相同试剂，将在实施例 24 的第一个反应循环中所用的催化剂再次用于另外五个催化循环。获得下列数量的菊酸乙酯：

[0225] 2^{nd} 循环：2.97g

[0226] 3^{rd} 循环：2.83g

[0227] 4^{th} 循环：2.92g

[0228] 5^{th} 循环：2.75g

[0229] 6^{th} 循环：2.53g。

[0230] 在碱水解、酸化和用二氯甲烷萃取后，获得具有下列组成的菊酸：

[0231] 2^{nd} 循环：cis/trans = 36/64；ee_{cis} = 40%；ee_{trans} = 59%

[0232] 3^{rd} 循环：cis/trans = 36/64；ee_{cis} = 42%；ee_{trans} = 59%

[0233] 4^{th} 循环：cis/trans = 36/64；ee_{cis} = 40%；ee_{trans} = 56%

[0234] 5^{th} 循环：cis/trans = 36/64；ee_{cis} = 40%；ee_{trans} = 56%

[0235] 6^{th} 循环：cis/trans = 36/64；ee_{cis} = 40%；ee_{trans} = 56%。

[0236] 实施例 26：合成 2- 羟基 -5-[(- 乙烯基苄基）氧] 间苯二醛

[0237] A.4-[(4- 乙烯基苄基）氧] 苯酚：向 2.2g(20mmol) 氢醌和 40ml 丙酮的混合物中添加 2.8ml(20mmol)4- 乙烯基苄基氯和 2.8g(20mmol) 碳酸钾。在搅拌下将混合物加热回流 48 小时，然后冷却到室温，滤除获得的固体。在 30℃ /24mbar 减压蒸发溶液。通过硅胶柱（洗脱液：二氯甲烷）将残渣用色谱法纯化，以得到 1g(4.4mmol) 产物，其 ^{1}H-NMR 和质谱与预期结构一致。

[0238] B.2,6- 二（羟基甲基）-4-[(4- 乙烯基苄基）氧] 苯酚：将 2.5ml 2.6M NaOH 和 1ml 37% 甲醛水溶液 (10.5mmol) 添加到前面获得的 1g(4.4mmol) 产物的 2ml THF（四氢呋喃）溶液中。在室温下将混合物搅拌 48 小时。在添加 10ml0.1M HCl 溶液后，用乙酸乙

酯 (2×15ml) 萃取混合物。合并有机相,在 30℃ /24mbar 蒸发。通过硅胶柱 (洗脱液=己烷 : 乙酸乙酯 1 : 1(v/v)) 将粗反应产物用色谱法纯化。获得 0.82g(2.86mmol) 产物,其 ^{1}H-NMR 和质谱与预期结构一致。

[0239] C.2- 羟基 -5-[(4- 乙烯基苄基) 氧] 间苯二醛 :将 0.82g(2.86mmol) 前述产物溶于 50ml 氯仿中,然后向其中添加 1.75g(20mmol)MnO_2。将混合物回流加热约 20 小时,然后冷却到室温,过滤,用二氯甲烷 (100ml) 和甲醇 (100ml) 洗涤。将洗涤溶剂与有机溶液合并,然后减压蒸发 (30℃ /24mbar)。通过硅胶柱 (洗脱液 :己烷 : 乙酸乙酯 1 : 1(v : v)) 将残渣用色谱法纯化,以获得 0.12g(0.42mmol) 所需二醛,其 ^{1}H-NMR 和质谱与预期结构一致。

[0240] 实施例 27 :合成 5-(烯丙氧基)-2- 羟基间苯二醛

[0241] A.4-(烯丙氧基) 苯酚 :向 3.3g(30mmol) 氢醌和 40ml 丙酮的混合物中添加 2.6ml(30mmol) 烯丙基溴和 4.1g(30mmol) 碳酸钾。在搅拌下将混合物加热回流 48 小时,冷却到室温,滤除获得的固体。在 30℃ /24mbar 减压蒸发溶液。通过硅胶柱 (洗脱液 :二氯甲烷) 将残渣用色谱法纯化,以获得 1.6g(10.6mmol) 产物,其 ^{1}H-NMR 和质谱与预期结构一致。

[0242] B.4- 烯丙氧基 -2,6- 二 (羟基甲基) 苯酚 :将 6ml 2.8M NaOH 和 2.2ml 37% 甲醛水溶液 (27mmol) 添加到 1.6g(10.6mmol)4-(烯丙氧基) 苯酚的 5ml THF 溶液中。在室温下将混合物搅拌 48 小时。在添加 15ml 0.1M HCl 溶液后,用乙酸乙酯 (2×20ml) 萃取混合物。合并有机相,在 30℃ /24mbar 蒸发。通过硅胶柱 (洗脱液=己烷 : 乙酸乙酯 6 : 4(v/v)) 将粗反应产物用色谱法纯化。获得 1.09g(5.2mmol) 产物,其 ^{1}H-NMR 和质谱与预期结构一致。

[0243] C.5-(烯丙氧基)-2- 羟基间苯二醛 :将 1.09g(5.2mmol) 前述产物溶于 30ml 氯仿中,然后添加 4.5g(50mmol)MnO_2。将混合物回流加热约 20 小时,然后冷却到室温,过滤,用二氯甲烷 (100ml) 和甲醇 (100ml) 洗涤。将洗涤溶剂与有机溶液合并,然后减压蒸发 (30℃ /24mbar)。通过硅胶柱 (洗脱液=己烷 : 乙酸乙酯 1 : 1(v : v)) 将残渣用色谱法纯化,以获得 0.063g(0.3mmol) 所需二醛,其 ^{1}H-NMR 和质谱与预期结构一致。

[0244] 实施例 28 :合成 2- 羟基 -5-(10- 十一碳烯氧基) 间苯二醛

[0245] A.4-(10- 十一碳烯氧基) 苯酚 :向 4.4g(40mmol) 氢醌和 40ml 丙酮的混合物中添加 9ml(40mmol)11- 溴 -1- 十一烯和 5.5g(40mmol) 碳酸钾。在搅拌下将混合物加热回流 48 小时,然后冷却到室温,滤除获得的固体。在 30℃ /24mbar 减压蒸发溶液。通过硅胶柱 (洗脱液=己烷 : 乙酸乙酯 4 : 1(v/v)) 将残渣用色谱法纯化,以获得 2.5g(9.5mmol) 产物,其 ^{1}H-NMR 和质谱与预期结构一致。

[0246] B.2,6- 二 (羟基甲基)-4-(10- 十一碳烯氧基) 苯酚 :将 5.8ml 2.4M NaOH 和 2ml 37% 甲醛水溶液 (25mmol) 添加到 2.4g(9.4mmol)4-(10- 十一碳烯氧基) 苯酚的 5ml THF 溶液中。在室温下将混合物搅拌 48 小时。在添加 15ml 0.1MHCl 溶液后,用乙酸乙酯 (2×20ml) 萃取混合物。合并有机相,在 30℃ /24mbar 减压蒸发。通过硅胶柱 (洗脱液=己烷 : 乙酸乙酯 1 : 1(v/v)) 将粗反应产物用色谱法纯化。获得 0.39g(1.2mmol) 产物,其 ^{1}H-NMR 和质谱与预期结构一致。

[0247] C.2- 羟基 -5-(10- 十一碳烯氧基) 间苯二醛 :将 0.39g(1.2mmol) 前述产物溶于 15ml 氯仿中,然后添加 1.3g(15mmol)MnO_2。将混合物回流加热约 20 小时,然后冷却到室

温，过滤，用二氯甲烷 (80ml) 和甲醇 (80ml) 洗涤。将洗涤溶剂与有机溶液合并，减压蒸发 (30℃ /24mbar)。通过硅胶柱 (洗脱液＝己烷：乙酸乙酯 1 ： 1(v ： v)) 将残渣用色谱法纯化，以得到 0.04g(0.125mmol) 所需二醛。其 ^{1}H-NMR 和质谱与预期结构一致。

[0248] 实施例 29 ：合成 4- 羟基 -4′ - 乙烯基 [1,1′ - 二苯基]-3,5- 二甲醛

[0249] A.3,5- 二 (羟甲基)-4′ - 乙烯基 [1,1′ - 二苯基]-4- 酚 ：将 8ml 6.8M NaOH 和 7.3ml 37％甲醛水溶液 (90mmol) 添加到 7g(36mmol)4′ - 乙烯基 [1,1′ - 二苯基]-4- 酚的 8ml THF 溶液中。在室温下将混合物搅拌 48 小时。在添加 25ml0.1M HCl 溶液后，用乙酸乙酯 (2×20ml) 萃取混合物。合并有机相，在 30℃ /24mbar 减压蒸发。通过硅胶柱 (洗脱液＝己烷：乙酸乙酯 1 ： 1(v/v)) 将粗反应产物用色谱法纯化。获得 3.2g(12.5mmol) 产物，其 ^{1}H-NMR 和质谱与预期结构一致。

[0250] B.4- 羟基 -4′ - 乙烯基 [1,1′ - 二苯基]-3,5- 二甲醛 ：将 3.2g(12.5mmol) 前述产物溶于 30ml 氯仿中，添加 10.5g(120mmol)MnO_2。将混合物回流加热约 20 小时，然后冷却到室温，过滤，用二氯甲烷 (120ml) 和甲醇 (120ml) 洗涤。将洗涤溶剂与有机溶液合并，然后减压蒸发 (30℃ /24mbar)。通过硅胶柱 (洗脱液＝己烷：乙酸乙酯 1 ： 1(v ： v)) 将残渣用色谱法纯化，以获得 0.22g(0.86mmol) 所需二醛，其 ^{1}H-NMR 和质谱与预期结构一致。

[0251] 实施例 30 ：合成 (R)-(-)-2- 氨基 -1,1- 二 -(5′ - 叔丁基 -2′ - 辛氧基 - 苯基)-1- 丙醇

[0252] 将 0.03g I_2 添加到 0.56g(23.6mmol) 镁屑和 8g(23.6mmol)2- 溴 -4- 叔丁基 -1- 辛氧基苯的 5ml THF 溶液中。将混合物回流加热直到金属镁被消耗，然后回到室温。添加 15ml THF 和 0.83g(5.9mmol)D- 丙胺酸甲酯盐酸盐。将混合物在室温下搅拌 16 小时 ；添加 20ml 乙醚和 25ml 饱和 NH_4Cl 水溶液。分离有机相，用乙醚 (3×15ml) 洗涤水相。合并有机相，用 Na_2SO_4 干燥。过滤混合物，减压蒸发 (25℃ /24mbar)。通过硅胶柱 (洗脱液＝ CH_2Cl_2 ： MeOH 25 ： 1(v ： v)) 将粗产物用色谱法纯化。得到 2.1g(3.5mmol) 产物，其 ^{1}H-NMR 和质谱与预期结构一致。

[0253] $[\alpha]_D$ ＝ +34.6° (c ＝ 1.034，CH_2Cl_2)。

[0254] 实施例 31 ：合成 (R)-(-)-2- 氨基 -1,1- 二 -(2′ - 烯丙氧基 -5′ - 叔丁基 - 苯基)-1- 丙醇

[0255] 将 0.015g I_2 添加到 0.34g(14mmol) 镁屑和 3.8g(14mmol)1- 烯丙氧基 -2- 溴 -4- 叔丁基 - 苯的 3ml THF 溶液中。将混合物回流加热直到金属镁被消耗，然后回到室温。添加 10ml THF 和 0.42g(3mmol)D- 丙胺酸甲酯盐酸盐。将混合物在室温下搅拌 16 小时 ；添加 10ml 乙醚和 15ml 饱和 NH_4Cl 水溶液。分离有机相，用乙醚 (3×10ml) 洗涤水相。合并有机相，用 Na_2SO_4 干燥。过滤混合物，减压蒸发 (25℃ /24mbar)。通过硅胶柱 (洗脱液＝己烷：乙酸乙酯 1 ： 1(v ： v)) 将粗产物用色谱法纯化。获得 0.48g(1.06mmol) 产物，其 ^{1}H-NMR 和质谱与预期结构一致。

[0256] $[\alpha]_D$ ＝ +41.2° (c ＝ 1.09，CH_2Cl_2)。

[0257] 实施例 32 ：合成 (R)-(-)-2- 氨基 -1,1- 二 -(5′ - 叔丁基 -2′ - 庚 -6- 烯基氧代 - 苯基)-1- 丙醇

[0258] 将 0.015g I_2 添加到 0.3g(12.3mmol) 镁屑和 4g(12.3mmol)2- 溴 -4- 叔丁基 -1- 庚 -6- 烯基氧代 - 苯的 3ml THF 溶液中。将混合物回流加热直到金属镁被消耗，然

后回到室温。添加 15ml THF 和 0.49g(3.5mmol)D- 丙胺酸甲酯盐酸盐。将混合物在室温下搅拌 16 小时 ;添加 10ml 乙醚和 15ml 饱和 NH_4Cl 水溶液。分离有机相,用乙醚 (3×10ml) 洗涤水相。合并有机相,用 Na_2SO_4 干燥。过滤混合物,减压蒸发 (25℃ /24mbar)。通过硅胶柱 (洗脱液 = 己烷 : 乙酸乙酯 4 : 1(v : v) 至己烷 : 乙酸乙酯 1 : 9(v : v)) 将粗产物用色谱法纯化。获得 0.95g(1.69mmol) 产物,其 ^{1}H-NMR 和质谱与预期结构一致。

[0259] $[\alpha]_D$ = +30.5° (c = 1.28, CH_2Cl_2)。

[0260] 实施例 33 :合成 (R)-(-)-2- 氨基 -1,1- 二 -(5′ - 叔丁基 -2′ - 十一碳 -10- 烯基氧代 - 苯基)-1- 丙醇

[0261] 将 0.02g I_2 添加到 0.44g(18mmol) 镁屑和 6.86g(18mmol)2- 溴 -4- 叔丁基 -1- 十一碳 -10- 烯基氧代 - 苯的 8ml THF 溶液中。将混合物回流加热直到金属镁被消耗,然后回到室温。添加 15ml THF 和 0.63g(4.5mmol)D- 丙胺酸甲酯盐酸盐。将混合物在室温下搅拌 16 小时 ;添加 25ml 乙醚和 20ml 饱和 NH_4Cl 水溶液。分离有机相,用乙醚 (3×20ml) 洗涤水相。合并有机相,用 Na_2SO_4 干燥。过滤混合物,减压蒸发 (25℃ /24mbar)。通过硅胶柱 (洗脱液 = 己烷 : 乙酸乙酯 4 : 1(v : v) 至己烷 : 乙酸乙酯 1 : 9(v : v)) 将粗产物用色谱法纯化。获得 1.8g(2.66mmol) 产物,其 ^{1}H-NMR 和质谱与预期结构一致。

[0262] $[\alpha]_D$ = +21.7° (c = 1.06, CH_2Cl_2)。

[0263] 实施例 34 :合成 (R)-(-)-2- 氨基 -1,1- 二 -[5′ - 叔丁基 -2(4- 乙烯基 - 苄氧基)- 苯基)]-1- 丙醇

[0264] 将 0.035g I_2 添加到 0.49g(20mmol) 镁屑和 6.9g(20mmol)2- 溴 -4- 叔丁基 -1-(4- 乙烯基 - 苄氧基)- 苯的 8ml THF 溶液中。将混合物回流加热直到金属镁被消耗,然后回到室温。添加 20ml THF 和 0.56g(4mmol)D- 丙胺酸甲酯盐酸盐。将混合物在室温下搅拌 16 小时 ;添加 25ml 乙醚和 20ml 饱和 NH_4Cl 水溶液。分离有机相,用乙醚 (3×15ml) 洗涤水相。合并有机相,用 Na_2SO_4 干燥。过滤混合物,减压蒸发 (25℃ /24mbar)。通过硅胶柱 (洗脱液 = CH_2Cl_2 : MeOH 25 : 1(v : v)) 将粗产物用色谱法纯化。获得 1.18g(1.95mmol) 产物,其 ^{1}H-NMR 和质谱与预期结构一致。

[0265] $[\alpha]_D$ = +19.9° (c = 0.60, CH_2Cl_2)。

[0266] 实施例 35 :合成 (R)-(-)-2- 氨基 -1,1- 二 -(5- 叔丁基 -2′ - 辛氧基 - 苯基)-3- 苯基 -1- 丙醇

[0267] 将 0.02g I_2 添加到 0.33g(13.5mmol) 镁屑和 4.63g(13.5mmol)2- 溴 -4- 叔丁基 -1- 辛氧基 - 苯的 5ml THF 溶液中。将混合物回流加热直到金属镁被消耗,然后回到室温。添加 15ml THF 和 0.73g(3.4mmol)D- 苯基丙胺酸甲酯盐酸盐。将混合物在室温下搅拌 16 小时 ;添加 15ml 乙醚和 20ml 饱和 NH_4Cl 水溶液。分离有机相,用乙醚 (3×10ml) 洗涤水相。合并有机相,用 Na_2SO_4 干燥。过滤混合物,减压蒸发 (25℃ /24mbar)。通过硅胶柱 (洗脱液 = 己烷 : 乙酸乙酯 4 : 1(v : v) 至己烷 : 乙酸乙酯 1 : 9(v : v)) 将粗产物用色谱法纯化。获得 1.1g(1.7mmol) 产物,其 ^{1}H-NMR 和质谱与预期结构一致。

[0268] $[\alpha]_D$ = +47.2° (c = 1.04, CH_2Cl_2)。

[0269] 实施例 36 :合成结构式 III 的配体,其中 R_7 = 甲基,R_8 = 甲基,R_{11} = 叔丁基,R_{12} = 烯丙基

[0270] 2,6- 二 -([2,2- 二 -(2- 烯丙氧基 -5- 叔丁基 - 苯基)-2- 羟基 -(R)-1- 甲基 - 乙

基亚氨基]-甲基)4-甲基-苯酚

[0271] 将0.46g(1mmol)(R)-(-)-2-氨基-1,1-二-(2′-烯丙氧基-5′-叔丁基-苯基)-1-丙醇和0.083g(0.5mmol)2-羟基-5-甲基-1,3-苯二甲醛溶于15ml甲醇中。将混合物在室温下搅拌4小时,减压蒸发溶剂(30℃/24mbar)。获得0.51g(0.5mmol)产物,其^{1}H-NMR和质谱与预期结构一致。

[0272] $[\alpha]_D = -337.7°$ (c = 0.35, CH_2Cl_2)。

[0273] 实施例37:合成结构式(C)的配体,其中R_7=甲基,R_8=甲基,R_{11}=叔丁基,R_{12}=6-庚烯-1-基

[0274] 2,6-二-{[2,2-二-(5-叔丁基-2-庚-6-烯基氧代-苯基)-2-羟基-(R)-1-甲基-乙基亚氨基]-甲基}-4-甲基-苯酚

[0275] 按实施例36所述的方法,使0.138g(0.84mmol)2-羟基-5-甲基-1,3-苯二甲醛和0.95g(1.69mmol)(R)-(-)-2-氨基-1,1-二-(5′-叔丁基-2′-庚-6-烯基氧代-苯基)-1-丙醇反应,以获得1.05g(0.84mmol)产物,其^{1}H-NMR和质谱与预期结构一致。

[0276] $[\alpha]_D = -122.7°$ (c = 0.84, CH_2Cl_2)。

[0277] 实施例38:合成结构式(C)的配体,其中R_7=甲基,R_8=甲基,R_{11}=叔丁基,R_{12}=10-十一碳烯-1-基

[0278] 2,6-二-([2,2-二-(5-叔丁基-2-十一碳-10-烯基氧代-苯基)-2-羟基-(R)-1-甲基-乙基亚氨基]-甲基}-4-甲基-苯酚

[0279] 按实施例36所述的方法,使0.1g(0.61mmol)2-羟基-5-甲基-1,3-苯二甲醛和0.824g(1.22mmol)(R)-(-)-2-氨基-1,1-二-(5′-叔丁基-2′-十一碳-6-烯基氧代-苯基)-1-丙醇反应,以获得0.9g(0.61mmol)产物,其^{1}H-NMR和质谱与预期结构一致。

[0280] $[\alpha]_D = -87.0°$ (c = 1.06, CH_2Cl_2)。

[0281] 实施例39:合成结构式(C)的配体,其中R_7=甲基,R_8=甲基,R_{11}=叔丁基,R_{12}=苄乙烯基

[0282] 2,6-二-{[2,2-二-(5-叔丁基-2-(4-乙烯基-苄氧基)-苯基)-2-羟基-(R)-1-甲基-乙基亚氨基]-甲基}-4-甲基-苯酚

[0283] 按实施例36所述的方法,使0.067g(0.4mmol)2-羟基-5-甲基-1,3-苯二甲醛和0.48g(0.8mmol)(R)-(-)-2-氨基-1,1-二-[5′-叔丁基-2′(4-乙烯基-苄氧基)-苯基)]-1-丙醇反应,以获得0.53g(0.4mmol)产物,其^{1}H-NMR和质谱与预期结构一致。

[0284] $[\alpha]_D = -123.0°$ (c = 1.00, CH_2Cl_2)。

[0285] 实施例40:合成结构式(C)的配体,其中$R_7 = OR_{10}$,R_{10}=4-乙烯基苄基,R_8=甲基,R_{11}=叔丁基,R_{12}=辛基

[0286] 2,6-二-{[2,2-二-(5-叔丁基-2-辛氧基-苯基)-2-羟基-(R)-1-甲基-乙基亚氨基]-甲基)-4-(4-乙烯基-苄氧基)-苯酚

[0287] 按实施例36所述的方法,使0.11g(0.39mmol)2-羟基-5-[(4-乙烯基苄基)氧]间苯二醛和0.464g(0.78mmol)(R)-(-)-2-氨基-1,1-二-[5′-叔丁基-2′-辛氧基-苯基)-1-丙醇反应,以获得0.56g(0.39mmol)产物,其^{1}H-NMR和质谱与预期结构一致。

[0288] $[\alpha]_D = -66.1°$ (c = 1.05, CH_2Cl_2)。

[0289] 实施例41:合成结构式(C)的配体,其中R_7=乙烯基苯基,R_8甲基,R_{11}=叔丁基,

R_{12} ＝辛基

[0290] 3,5- 二 -{[2,2- 二 -(5- 叔丁基 -2- 辛氧基 - 苯基)-2- 羟基 -(R)-1- 甲基 - 乙基亚氨基]- 甲基 }-4-(4- 乙烯基 - 二苯基)-4- 酚

[0291] 按实施例 36 所述的方法，使 0.1g(0.4mmol)4- 羟基 -4′ - 乙烯基 [1,1′ - 二苯基]-3,5- 二甲醛和 0.477g(0.8mmol)(R)-(-)-2- 氨基 -1,1- 二 -[5′ - 叔丁基 -2′ - 辛氧基 - 苯基)-1- 丙醇反应，以获得 0.56g(0.4mmol) 产物，其 ^{1}H-NMR 和质谱与预期结构一致。

[0292] $[\alpha]_D$ ＝ -55.4° (c ＝ 0.64，CH_2Cl_2)。

[0293] 实施例 42 ：合成结构式 (C) 的配体，其中 R_7 ＝ OR_{10}，R_{10} ＝烯丙基，R_8 ＝甲基，R_{11} ＝叔丁基，R_{12} ＝辛基

[0294] 4- 烯丙氧基 -2,6- 二 -([2,2- 二 -(5- 叔丁基 -2- 辛氧基 - 苯基)-2- 羟基 -(R)-1- 甲基 - 乙基亚氨基]- 甲基 } 苯酚

[0295] 按实施例 36 所述的方法，使 0.062g(0.3mmol)5-(烯丙氧基)-2- 羟基间苯二醛和 0.355g(0.6mmol)(R)-(-)-2- 氨基 -1,1- 二 -[5′ - 叔丁基 -2′ - 辛氧基 - 苯基)-1- 丙醇反应，以获得 0.4g(0.3mmol) 产物，其 ^{1}H-NMR 和质谱与预期结构一致。

[0296] $[\alpha]_D$ ＝ -92.3° (c ＝ 1.9，CH_2Cl_2)。

[0297] 实施例 43 ：合成结构式 (C) 的配体，其中 R_7 ＝ OR_{10}，R_{10} ＝十一碳烯基，R_8 ＝甲基，R_{11} ＝叔丁基，R_{12} ＝辛基

[0298] 2,6- 二 -([2,2- 二 -(5- 叔丁基 -2- 辛氧基 - 苯基)-2- 羟基 -(R)-1- 甲基 - 乙基亚氨基]- 甲基 }-4- 十一碳 -10- 烯基氧代 - 苯酚

[0299] 按实施例 36 所述的方法，使 0.04g(0.125mmol)2- 羟基 -5-(10- 十一碳烯氧基) 间苯二醛和 0.15g(0.25mmol)(R)-(-)-2- 氨基 -1,1- 二 -[5′ - 叔丁基 -2′ - 辛氧基 - 苯基)-1- 丙醇反应，以获得 0.18g(0.125mmol) 产物，其 ^{1}H-NMR 和质谱与预期结构一致。

[0300] $[\alpha]_D$ ＝ -35.7° (c ＝ 0.98，CH_2Cl_2)。

[0301] 实施例 44 ：在聚苯乙烯底物上将实施例 39 的化合物多相化

[0302] 将 0.2mmol(0.27g) 实施例 39 的化合物、0.65ml 苯乙烯 (5.6mmol) 和 0.6ml80％技术二乙烯基苯 (间：对＝ 2 ： 1) 溶于 7ml 甲苯中。添加 0.03g AIBN，将混合物在剧烈搅拌下回流加热 20 小时。添加 15ml 甲醇，滤除获得的沉淀物。用二氯甲烷 (100ml) 和甲醇 (100ml) 洗涤获得的固体，然后研磨以获得粉末。

[0303] 从元素分析获得负载型配体的装载程度等于 0.2mmol/g(N ＝ 0.56％)。

[0304] 将由此获得的产物悬浮在甲醇中，然后在三乙胺 (0.99mmol，0.1ml) 的存在下添加乙酸铜单水合物 (0.4mmol)。在索氏反应器中将由此与 Cu(II) 络合的产物在乙腈中回流 16 小时。将由此获得的产物减压干燥 (25℃ /0.013mbar)3 小时。

[0305] 通过 EA-ICP-MS 分析确定铜载量。

[0306] 实施例 45 ：在聚苯乙烯底物上将实施例 40 的化合物多相化

[0307] 将 0.39mmol(0.56g) 实施例 40 的化合物、1.2ml 苯乙烯 (11mmol) 和 1.2ml80％技术二乙烯基苯 (间：对＝ 2 ： 1) 溶于 7ml 甲苯中。添加 0.04g AIBN，将混合物在剧烈搅拌下回流加热 20 小时。添加 15ml 甲醇，滤除获得的沉淀物。用二氯甲烷 (100ml) 和甲醇 (100ml) 洗涤获得的固体，然后研磨以获得粉末 (1.9g)。

[0308] 从元素分析获得负载型配体的装载程度等于 0.125mmol/g(N = 0.35%)。

[0309] 将由此获得的产物悬浮在甲醇中,然后在三乙胺 (0.99mmol,0.1ml) 的存在下添加乙酸铜单水合物 (0.25mmol)。在索氏反应器中将由此与 Cu(II) 络合的产物在乙腈中回流 16 小时。将所得产物减压干燥 (25℃ /0.013mbar)3 小时。

[0310] 通过 AEH-ICP-MS 分析确定铜载量。

[0311] 实施例 46 :在聚苯乙烯底物上将实施例 41 的化合物多相化

[0312] 将 0.3mmol(0.42g) 实施例 41 的化合物、1.1ml 苯乙烯 (10mmol) 和 1.1ml80% 技术二乙烯基苯 (间 : 对 = 2 : 1) 溶于 7ml 甲苯中。添加 0.03g AIBN,将混合物在剧烈搅拌下回流加热 20 小时。添加 15ml 甲醇,滤除获得的沉淀物。用二氯甲烷 (100ml) 和甲醇 (100ml) 洗涤获得的固体,然后研磨以获得粉末 (1.7g)。

[0313] 从元素分析获得负载型配体的装载程度等于 0.06mmol/g(N = 0.17%)。

[0314] 将由此获得的产物悬浮在甲醇中,然后在三乙胺 (0.3mmol,0.03ml) 的存在下添加乙酸铜一水合物 (0.12mmol)。在索氏反应器中将由此与 Cu(II) 络合的产物在乙腈中回流 16 小时。将所得产物减压干燥 (25℃ /0.013mbar)3 小时。

[0315] 通过 EA-ICP-MS 分析确定铜载量。

[0316] 实施例 47 :在氢化聚硅氧烷底物上将实施例 36 所述的配体多相化

[0317] 将 0.975g 甲基氢化硅氧烷 - 二甲基硅氧烷共聚物 (HMS-301 ABCR, Germany)、1.078g 聚二甲基硅氧烷乙烯基二甲基硅氧烷 (DMS-V05 ABCR, Germany) 和 0.16g(0.156mmol) 实施例 36 所述的配体溶于 1.5ml 甲苯中。添加 0.01g 二乙烯基四甲基二硅氧烷 -Pt 络合物 (3-3.5%)(ABCR,Germany),将混合物在磁力搅拌和氮气流中保持 20 小时。研磨粗产物,用二氯甲烷 (250ml) 和甲醇 (250ml) 洗涤,减压干燥 (20℃ /0.014mbar)。

[0318] 从元素分析获得负载型配体的装载程度等于 0.05mmol/g(N = 0.14%)。

[0319] 根据实施例 44 所述的方法获得负载型络合物。

[0320] 通过 EA-ICP-MS 分析确定铜载量。

[0321] 实施例 48 :在氢化聚硅氧烷底物上将实施例 37 所述的配体多相化

[0322] 将 0.45g 甲基氢化硅氧烷 - 二甲基硅氧烷共聚物 (HMS-301 ABCR,Germany)、0.27g 聚二甲基硅氧烷乙烯基二甲基硅氧烷 (DMS-V05 ABCR, Germany) 和 0.35g(0.28mmol) 实施例 37 所述的配体溶于 1.5ml 甲苯中。添加 0.01g 二乙烯基四甲基二硅氧烷 -Pt 络合物 (3-3.5%)(ABCR, Germany),将混合物在磁力搅拌和氮气流中保持 20 小时。研磨粗产物,用二氯甲烷 (250ml) 和甲醇 (250ml) 洗涤,减压干燥 (20℃ /0.014mbar)。

[0323] 从元素分析获得负载型配体的装载程度等于 0.05mmol/g(N = 0.5%)。

[0324] 根据实施例 44 所述的方法获得负载型络合物。

[0325] 通过 EA-ICP-MS 分析确定铜载量。

[0326] 实施例 49 :在氢化聚硅氧烷底物上将实施例 38 所述的配体多相化

[0327] 将 0.32g 甲基氢化硅氧烷 - 二甲基硅氧烷共聚物 (HMS-301 ABCR,Germany)、0.2g 聚二甲基硅氧烷乙烯基二甲基硅氧烷 (DMS-V05 ABCR, Germany) 和 0.3g(0.2mmol) 实施例 38 所述的配体溶于 1.5ml 甲苯中。添加 0.01g 二乙烯基四甲基二硅氧烷 -Pt 络合物 (3-3.5%)(ABCR, Germany),将混合物在磁力搅拌和氮气流中保持 20 小时。研磨粗产物,用二氯甲烷 (250ml) 和甲醇 (250ml) 洗涤,减压干燥 (20℃ /0.014mbar)。

[0328] 从元素分析获得负载型配体的装载程度等于 0.09mmol/g(N = 0.25%)。

[0329] 根据实施例 44 所述的方法获得负载型络合物。

[0330] 通过 EA-ICP-MS 分析确定铜载量。

[0331] 实施例 50 :在氢化聚硅氧烷底物上将实施例 42 所述的配体多相化

[0332] 将 0.33g 甲基氢化硅氧烷 - 二甲基硅氧烷共聚物 (HMS-301 ABCR, Germany)、0.385g 聚二甲基硅氧烷乙烯基二甲基硅氧烷 (DMS-V05 ABCR, Germany) 和 0.4g(0.3mmol) 实施例 42 所述的配体溶于 1.5ml 甲苯中。添加 0.01g 二乙烯基四甲基二硅氧烷 -Pt 络合物 (3-3.5%)(ABCR, Germany),将混合物在磁力搅拌和氮气流中保持 20 小时。研磨粗产物,用二氯甲烷 (250ml) 和甲醇 (250ml) 洗涤,减压干燥 (20℃ /0.014mbar)。

[0333] 从元素分析获得负载型配体的装载程度等于 0.075mmol/g(N = 0.21%)。

[0334] 根据实施例 44 所述的方法获得负载型络合物。

[0335] 通过 EA-ICP-MS 分析确定铜载量。

[0336] 实施例 51 :在氢化聚硅氧烷底物上将实施例 43 所述的配体多相化

[0337] 将 0.1g 甲基氢化硅氧烷 - 二甲基硅氧烷共聚物 (HMS-301 ABCR,Germany)、0.11g 聚二甲基硅氧烷乙烯基二甲基硅氧烷 (DMS-V05 ABCR, Germany) 和 0.18g(0.12mmol) 实施例 43 所述的配体溶于 1.5ml 甲苯中。添加 0.01g 二乙烯基四甲基二硅氧烷 -Pt 络合物 (3-3.5%)(ABCR, Germany),将混合物在磁力搅拌和氮气流中保持 20 小时。研磨粗产物,用二氯甲烷 (250ml) 和甲醇 (250ml) 洗涤,减压干燥 (20℃ /0.014mbar)。

[0338] 从元素分析获得负载型配体的装载程度等于 0.065mmol/g(N = 0.18%)。

[0339] 根据实施例 44 所述的方法获得负载型络合物。

[0340] 通过 EA-ICP-MS 分析确定铜载量。

[0341] 实施例 52 :通过实施例 44 所述的多相催化剂促进合成菊酸

[0342] 将实施例 44 所述制备的 0.2g 催化剂悬浮在 3ml 乙腈中,然后添加 0.096mmol(0.01g) 苯肼的 3ml 乙腈溶液。将反应混合物加热到 50℃,添加 0.1ml 溶液,该溶液包含 0.21ml(2mmol) 重氮基乙酸乙酯的 3ml 乙腈溶液。然后添加 10mmol 2,5- 二甲基 -2,4- 己二烯 (1.4ml),然后在约 1 小时内添加剩余 2.9ml 重氮基乙酸乙酯的乙腈溶液。将反应混合物在 50℃搅拌 6 小时。通过过滤除去催化剂,用 20ml 二氯甲烷洗涤。获得 0.2g 菊酸乙酯。

[0343] 在碱水解、酸化和用二氯甲烷萃取后,获得具有下列组成的菊酸 :

[0344] cis/trans = 43/57 ;ee_{cis} = 50% ;ee_{trans} = 69%。

[0345] 实施例 53 :通过循环利用实施例 52 的多相催化剂促进合成菊酸

[0346] 按照与实施例 52 所述相同的方法,在实施例 52 的第一个反应循环后回收催化剂,再次用于第二个催化循环。获得 0.145g 菊酸乙酯。

[0347] 在碱水解、酸化和用二氯甲烷萃取后,获得具有下列组成的菊酸 :

[0348] cis/trans = 40/60 ;ee_{cis} = 34% ;ee_{trans} = 35%。

[0349] 实施例 54 :通过实施例 45 所述的多相催化剂促进合成菊酸

[0350] 按实施例 52 所述的方法,使用按实施例 45 制备的 0.64g 催化剂,获得 0.172g 菊酸乙酯。

[0351] 在碱水解、酸化和二氯甲烷萃取后,获得具有下列组成的菊酸 :

[0352] cis/trans = 42/58 ;ee_{cis} = 64% ;ee_{trans} = 75%。

[0353] 实施例 55 :通过循环利用实施例 54 的多相催化剂促进合成菊酸

[0354] 按照与实施例 52 所述相同的方法,在实施例 54 的第一个反应循环后回收催化剂,再次用于另外两个催化循环。分别获得 0.133g 和 0.137g 菊酸乙酯。

[0355] 在碱水解、酸化和用二氯甲烷萃取后,获得具有下列组成的菊酸 :

[0356] 2^{nd} 循环 :cis/trans = 41/59 ;ee_{cis} = 48% ;ee_{trans} = 56%

[0357] 3^{rd} 循环 :cis/trans = 40/60 ;ee_{cis} = 14% ;ee_{trans} = 33%。

[0358] 实施例 56 :通过实施例 46 所述的多相催化剂促进合成菊酸

[0359] 按实施例 52 所述的方法,使用按实施例 46 制备的 0.66g 催化剂,获得 0.165g 菊酸乙酯。

[0360] 在碱水解、酸化和二氯甲烷萃取后,获得具有下列组成的菊酸 :

[0361] cis/trans = 42/58 ;ee_{cis} = 59% ;ee_{trans} = 74%。

[0362] 实施例 57 :通过循环利用实施例 56 的多相催化剂促进合成菊酸

[0363] 按照与实施例 52 所述相同的方法,在实施例 56 的第一个反应循环后回收催化剂,再次用于第二个催化循环。获得 0.128g 菊酸乙酯。

[0364] 在碱水解、酸化和用二氯甲烷萃取后,获得具有下列组成的菊酸 :

[0365] 2^{nd} 循环 :cis/trans = 42/58 ;ee_{cis} = 54% ;ee_{trans} = 66%。

[0366] 实施例 58 :通过实施例 47 所述的多相催化剂促进合成菊酸

[0367] 按实施例 52 所述的方法,使用 0.8g 按实施例 47 制备的催化剂,获得 0.075g 菊酸乙酯。

[0368] 在碱水解、酸化和用二氯甲烷萃取后,获得具有下列组成的菊酸 :

[0369] cis/trans = 38/62 ;ee_{cis} = 25% ;ee_{trans} = 26%。

[0370] 实施例 59 :通过实施例 48 所述的多相催化剂促进合成菊酸

[0371] 按实施例 52 所述的方法,使用 0.23g 按实施例 48 制备的催化剂,获得 0.137g 菊酸乙酯。

[0372] 在碱水解、酸化和二氯甲烷萃取后,获得具有下列组成的菊酸 :

[0373] cis/trans = 40/60 ;ee_{cis} = 38% ;ee_{trans} = 46%。

[0374] 实施例 60 :通过实施例 49 所述的多相催化剂促进合成菊酸

[0375] 按实施例 52 所述的方法,使用 0.45g 按实施例 49 制备的催化剂,获得 0.157g 菊酸乙酯。

[0376] 在碱水解、酸化和二氯甲烷萃取后,获得具有下列组成的菊酸 :

[0377] cis/trans = 41/59 ;ee_{cis} = 59% ;ee_{trans} = 63%。

[0378] 实施例 61 :通过循环利用实施例 60 的多相催化剂促进合成菊酸

[0379] 按照与实施例 52 所述相同的方法,在实施例 60 的第一个反应循环后回收催化剂,再次用于另外三个催化循环。获得 0.208g、0.188g 和 0.176g 菊酸乙酯。

[0380] 在碱水解、酸化和用二氯甲烷萃取后,获得具有下列组成的菊酸 :

[0381] 2^{nd} 循环 :cis/trans = 40/60 ;ee_{cis} = 58% ;ee_{trans} = 61%

[0382] 3^{rd} 循环 :cis/trans = 38/62 ;ee_{cis} = 43% ;ee_{trans} = 44%

[0383] 4^{th} 循环 :cis/trans = 39/61 ;ee_{cis} = 21% ;ee_{trans} = 24%。

[0384] 实施例 62 :通过实施例 50 所述的多相催化剂促进合成菊酸

[0385] 按实施例 52 所述的方法,使用 0.52g 按实施例 50 制备的催化剂,获得 0.176g 菊酸乙酯。

[0386] 在碱水解、酸化和用二氯甲烷萃取后,获得具有下列组成的菊酸 :

[0387] cis/trans = 41/59 ;ee_{cis} = 32% ;ee_{trans} = 53%。

[0388] 实施例 63 :通过循环利用实施例 62 的多相催化剂促进合成菊酸

[0389] 按照与实施例 52 所述相同的方法,在实施例 62 的第一个反应循环后回收催化剂,再次用于另外二个催化循环。分别获得 0.117g 和 0.078g 菊酸乙酯。

[0390] 在碱水解、酸化和用二氯甲烷萃取后,获得具有下列组成的菊酸 :

[0391] 2^{nd} 循环 :cis/trans = 40/60 ;ee_{cis} = 26% ;ee_{trans} = 49%

[0392] 3^{rd} 循环 :cis/trans = 40/60 ;ee_{cis} = 12% ;ee_{trans} = 25%。

[0393] 实施例 64 :通过实施例 5 1 所述的多相催化剂促进合成菊酸

[0394] 按实施例 52 所述的方法,使用 0.61g 按实施例 51 制备的催化剂,获得 0.117g 菊酸乙酯。

[0395] 在碱水解、酸化和用二氯甲烷萃取后,获得具有下列组成的菊酸 :

[0396] cis/trans = 41/59 ;ee_{cis} = 56% ;ee_{trans} = 70%。

[0397] 实施例 65 :通过循环利用实施例 64 的多相催化剂促进合成菊酸

[0398] 按照与实施例 52 所述相同的方法,在实施例 64 的第一个反应循环后回收催化剂,再次用于第二个催化循环。获得 0.149g 菊酸乙酯。

[0399] 在碱水解、酸化和用二氯甲烷萃取后,获得具有下列组成的菊酸 :

[0400] 2^{nd} 循环 :cis/trans = 40/60 ;ee_{cis} = 20% ;ee_{trans} = 38%。