

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07F 17/02 (2006.01)

B01J 31/00 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200580014510.3

[45] 授权公告日 2010 年 1 月 6 日

[11] 授权公告号 CN 100577673C

[22] 申请日 2005.5.3

[21] 申请号 200580014510.3

[30] 优先权

[32] 2004.5.7 [33] CH [31] 00811/04

[86] 国际申请 PCT/EP2005/052009 2005.5.3

[87] 国际公布 WO2005/108409 英 2005.11.17

[85] 进入国家阶段日期 2006.11.6

[73] 专利权人 优美科两合公司

地址 德国哈瑙

[72] 发明人 M·洛特茨 F·斯平德勒

[56] 参考文献

WO0037478A1 2000.6.29

WO03093285A1 2003.11.13

审查员 黄明辉

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 吕彩霞 赵苏林

权利要求书 4 页 说明书 30 页

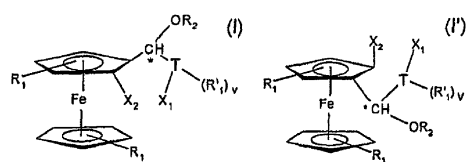
[54] 发明名称

用于均相、对映选择性氢化催化剂的二茂铁基配体

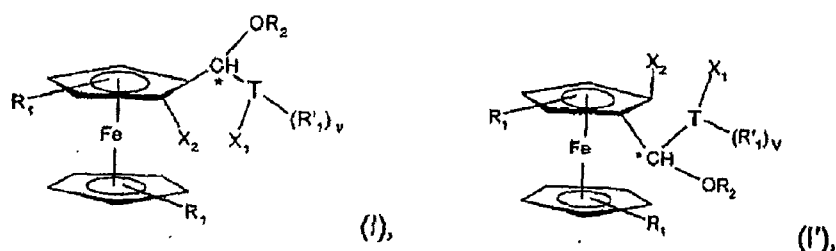
[57] 摘要

式 I 或 I' 的化合物, 是作为用于前手性有机化合物的氢化的对映选择性催化剂的金属络合物的优良手性配体, 式中 R_1 为氢原子或 $C_1 - C_4$ - 烷基而 R'_1 为 $C_1 - C_4$ - 烷基; X_1 和 X_2 彼此独立, 各自为仲膦基; R_2 为氢, $R_{01}R_{02}R_{03}Si-$, 被卤素、羟基、 $C_1 - C_8$ - 烷氧基或 $R_{04}R_{05}N-$ 取代的 $C_1 - C_{18}$ 酰基, 或 $R_{06} - X_{01} - C(O)-$; R_{01} 、 R_{02} 和 R_{03} 彼此独立, 各自为 $C_1 - C_{12}$ - 烷基、未取代的或者 $C_1 - C_4$ - 烷基或 $C_1 - C_4$ - 烷氧基取代的 $C_6 - C_{10}$ - 芳基或 $C_7 - C_{12}$ - 芳烷基; R_{04} 和 R_{05} 彼此独立, 各自为氢、 $C_1 - C_{12}$ - 烷基、 $C_3 - C_8$ - 环烷基、 $C_6 - C_{10}$ - 芳基或 $C_7 - C_{12}$ - 芳烷基, 或 R_{04} 和 R_{05} 一起为三亚甲基、四亚甲基、五亚甲基或 3 - 氧杂亚戊基; R_{06} 为 $C_1 - C_{18}$ - 烷基, 未取代的或者 $C_1 - C_4$ - 烷基或 $C_1 - C_4$ - 烷氧基

取代的 $C_3 - C_8$ - 环烷基、 $C_6 - C_{10}$ - 芳基或 $C_7 - C_{12}$ - 芳烷基; X_{01} 为 $-O-$ 或 $-NH-$; T 为 $C_6 - C_{20}$ - 亚芳基; v 为 0 或 1 至 4 的整数; 且 * 表示外消旋或对映异构纯非对映异构体或者纯外消旋或对映异构纯非对映异构体的混合物。



1. 式 I 或 I' 的化合物,



其中

两个 R₁ 独立地为氢原子或 C₁-C₄-烷基而 R'₁ 为 C₁-C₄-烷基;

X₁ 和 X₂ 彼此独立, 各自为式-PR₃R₄ 的仲膦基, 其中 R₃ 和 R₄ 是相同的基团, 所述基团选自环戊基、环己基、呋喃基, 以及未取代的苯基或被 1 至 3 个 C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基和/或 C₁-C₄-氟代烷基取代的苯基;

R₂ 为氢;

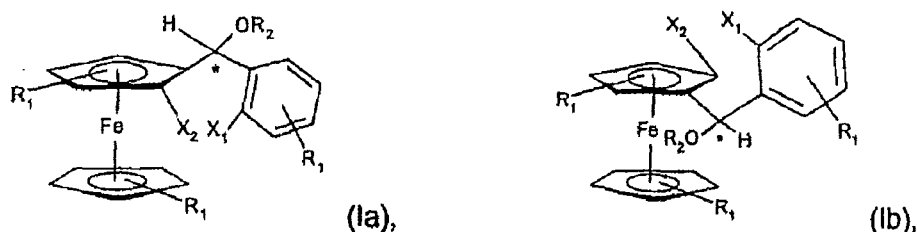
T 为 C₆-C₁₄-亚芳基;

v 为 0 或 1 至 4 的整数;

X₁ 结合在相对于 T-C* 键的邻位; 且

*表示外消旋的或光学纯的非对映异构体的混合物, 或者纯外消旋的或光学纯的非对映异构体的混合物。

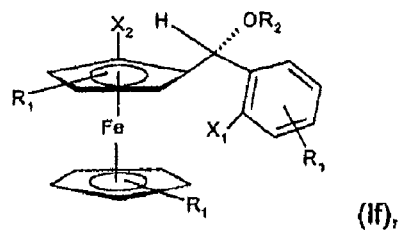
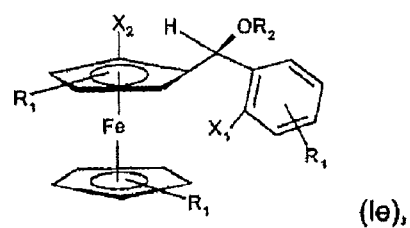
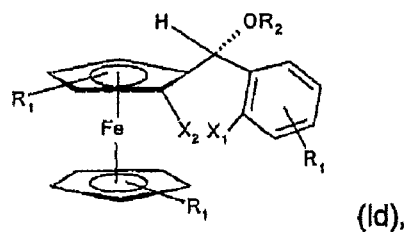
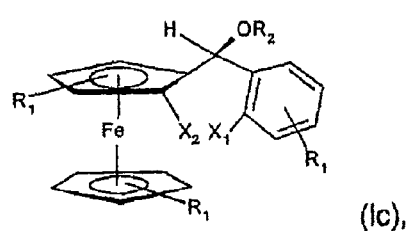
2. 根据权利要求 1 的化合物, 特征在于它们对应于式 Ia 或 Ib,



其中 R₁、X₁、X₂ 和 R₂ 以及 * 具有在权利要求 1 中说明的含义。

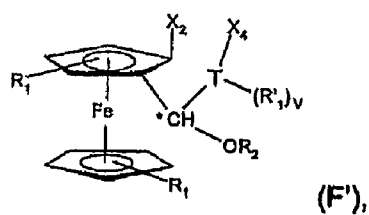
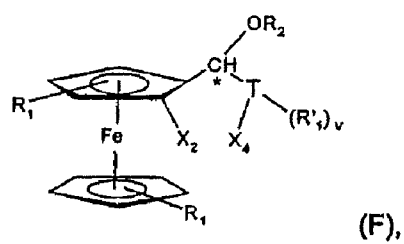
3. 根据权利要求 1 的化合物, 特征在于 R₁ 为氢原子。

4. 根据权利要求 1 的化合物, 特征在于它们对应于式 Ic、Id、Ie 或 If 的非对映异构体,



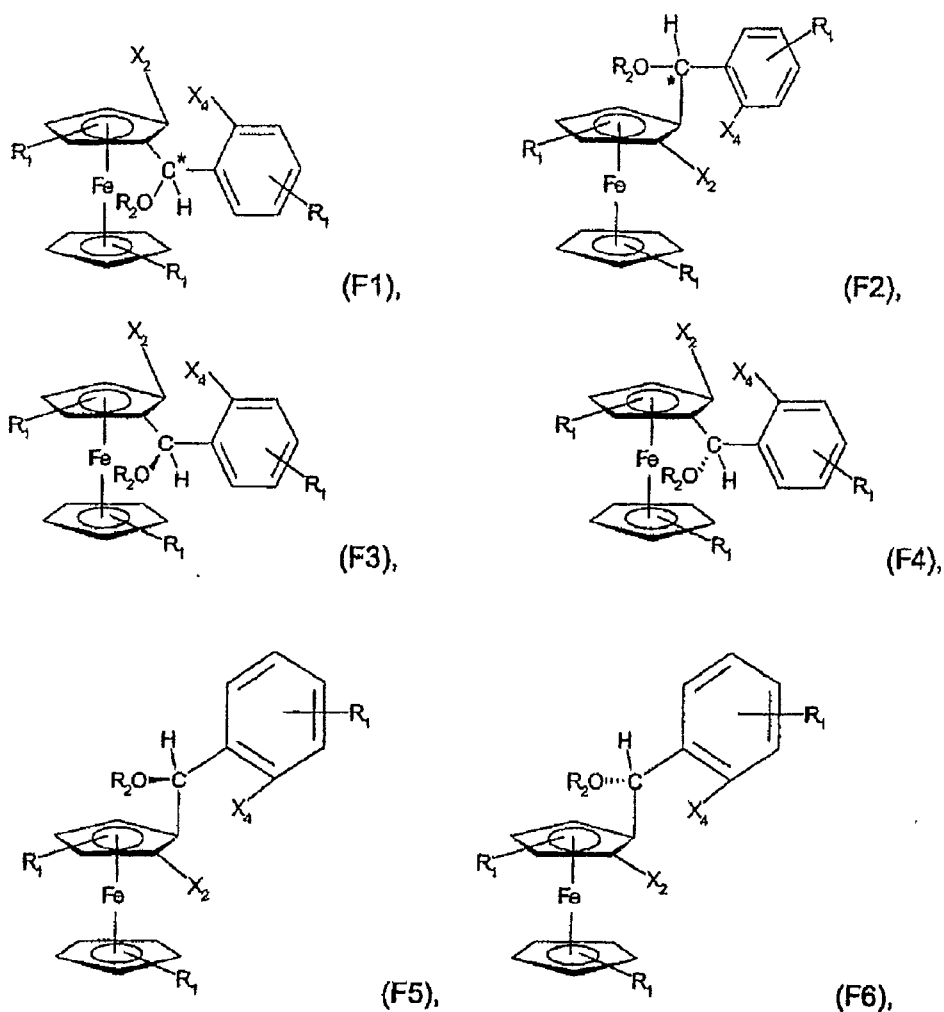
其中 R_1 为氢，且 R_2 、 X_1 和 X_2 具有在权利要求 1 中说明的含义。

5. 式 F 或 F' 的化合物，



其中 X_2 、 T 、 R_1 、 R'_1 和 v 具有权利要求 1 给出的含义， R_2 为 H，并且 X_4 为 Cl、Br 或 I。

6. 权利要求 5 的化合物，其为式 F1 至 F6 的化合物之一，

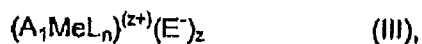


其中 X_2 和 R_1 具有权利要求 1 给出的含义, R_2 为 H, 并且 X_4 为 Cl、Br 或 I。

7. 选自 Cu、Ag、Au、Ni、Co、Rh、Pd、Ir、Ru 和 Pt 的金属与作为配体的根据权利要求 1 至 4 中任何一项的化合物的金属络合物。

8. 根据权利要求 7 的金属络合物, 特征在于所述金属是铑、铱或钌。

9. 根据权利要求 8 的金属络合物, 特征在于它们对应于式 II 或 III



其中

A_1 为式 I 或 I' 的化合物之一,

L 表示相同或不同的单齿、烯烃配体, 或 L 表示相同或不同的二齿、线形或环形二烯烃配体;

当 L 为单齿配体时, n 为 2、3 或 4, 或当 L 为二齿配体时, n 为 1 或 2;

z 为 1、2 或 3;

Me 是选自 Rh、Ir 和 Ru 的金属; 该金属具有 0、1、2、3 或 4 的氧化态;

E^- 是含氧酸或络合酸的阴离子。

10. 根据权利要求 9 的金属络合物, 其中 A_1 为式 Ia 至 If 的化合物之一。

11. 根据权利要求 8 的金属络合物, 特征在于它们对应于式 IV 或 V,



其中

A_1 为式 I 或 I' 的化合物之一;

Me_2 为铈或铈;

Y 表示两个烯烃或一个二烯;

Z 为 Cl、Br 或 I; 且

E_1^- 为含氧酸或络合酸的阴离子。

12. 根据权利要求 11 的金属络合物, 其中 A_1 为式 Ia 或 Ib 的化合物之一。

13. 通过在催化剂存在下在前手性有机化合物中的碳-碳或碳-杂原子双键上不对称加氢来制备手性有机化合物的方法, 特征在于在催化量的至少一种根据权利要求 7 至 11 中的任何一项的金属络合物的存在下进行该加成反应。

14. 根据权利要求 7 至 11 中的任何一项的金属络合物作为均相催化剂用于通过在前手性有机化合物中的碳-碳或碳-杂原子双键上的不对称加氢来制备手性有机化合物的用途。

用于均相、对映选择性氢化催化剂的二茂铁基配体

本发明涉及作为金属络合物的配体的 1-仲-膦基-2-[(2'-仲-膦基-C-芳族-1'-基)羟基甲基]二茂铁、过渡金属与这些配体的金属络合物,以及所述金属络合物用于具有至少一个碳-碳或杂原子-碳双键的前手性有机不饱和化合物的对映选择性氢化的应用。

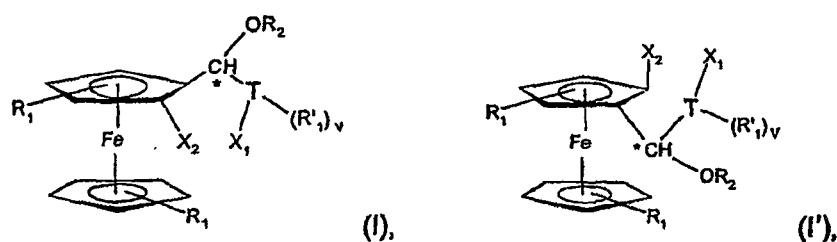
手性二膦已证明是均相催化中使用的催化活性金属络合物的有价值的配体,所述均相催化用于前手性有机化合物的对映选择性氢化以制备活性化合物的中间体或直接制备活性化合物,例如 药物、杀虫剂或包括香精 (fragrances) 在内的香料 (aromas)。随着时间的推移,很多研究已表明催化剂在光学选择性、活性和转化率方面的效能取决于配体并且对于相同的底物会根据配体或多或少地变化。对于特定的底物,不能预测哪一些配体可给出最佳结果。为此,继续希望提供新的配体以便提供可从其中为特定底物选择出能够实现最佳氢化条件的配体的宽广范围。

在具有二茂铁骨架的二膦当中,例如,1-仲-膦基-2-(2'-仲-膦基-1'-苄基)二茂铁,已证明是用于前手性烯键式不饱和化合物的对映选择性氢化的铑络合物的有价值的配体。它们具有俗名 TANIAPHOS 并且被描述在 WO 00/37478 中。苄基中的亚甲基基团可以,例如,被烷氧基或酰氧基取代。未描述亚甲基基团由羟基取代,也未描述可导致羟基取代的配体的合成途径。WO 03/093285 描述了非对映异构体形式的 1-仲-膦基-2-[(2'-仲-膦基苯-1'-基)-C₁-C₄-烷氧基甲基]二茂铁,立体异构体的混合物被富集在特定的对映异构体中。通过在强锂碱的存在下用一卤膦置换作为手性辅助基团的亚砷基、通过将 1-仲-膦基苯甲醛加成到二茂铁亚砷上而形成的羟基苄基中间体预先转化成烷氧基衍生物来获得这些化合物。

虽然通过在 WO 03/093285 中描述的方法制备了富集的对映异构体混合物,但是用这种方法未制备出羟基取代的衍生物。在 Chirals CHIMICA OGGI/chemistry today (2000), pages 48 to 52 中, A. Börner 宣称羟基在二膦配体中的存在会影响金属络合物在转化率和光学选择性方面的催化性能。

在二茂铁中,金属化产生平面手性。已发现,可以高收率、甚至有可能通过简单的色谱分离以绝对映异构体的形式获得 1-仲-膦基-2-[(2'-仲-膦基苯-1'-基)羟基甲基]二茂铁,如果具有手性二氨基膦基团的二茂铁首先在邻位非对映选择性地金属化而后与邻-仲-膦基苯甲醛或邻-卤代苯甲醛反应的话。在此阶段,如果必要的话可通过已知的方法以简单的方式分离所述对映异构体。然后可按本身已知的方式进行形成希望的二膦的进一步的反应。令人意外地,还发现在使用羟基配体的金属络合物的前手性烯烃的氢化中获得了可与在使用具有甲氧基配体的金属络合物时获得的结果相比的高催化活性和非常高的光学收率。此外,还意外地发现在使用羟基配体时在前手性杂原子-碳双键例如羰基基团的氢化中获得了相当高的光学收率。羟基配体的另一优点是羟基基团可容易地烷基化或酰基化以生成已知配体。

本发明首先提供式 I 或 I' 的化合物,



其中

两个 R₁ 独立地为氢原子或 C₁-C₄-烷基, 而 R'₁ 为 C₁-C₄-烷基;

X₁ 和 X₂ 彼此独立, 各自为仲膦基;

R₂ 为氢, R₀₁R₀₂R₀₃Si-, 被卤素、羟基、C₁-C₈-烷氧基或 R₀₄R₀₅N-取代的 C₁-C₁₈ 酰基, 或 R₀₆-X₀₁-C(O)-;

R₀₁、R₀₂ 和 R₀₃ 彼此独立, 各自为 C₁-C₁₂-烷基、未取代的或者 C₁-C₄-烷基或 C₁-C₄-烷氧基取代的 C₆-C₁₀-芳基或 C₇-C₁₂-芳烷基;

R₀₄ 和 R₀₅ 彼此独立, 各自为氢、C₁-C₁₂-烷基、C₃-C₈-环烷基、C₆-C₁₀-芳基或 C₇-C₁₂-芳烷基, 或 R₀₄ 和 R₀₅ 一起为三亚甲基、四亚甲基、五亚甲基或 3-氧杂亚戊基 (oxapentylene);

R₀₆ 为 C₁-C₁₈-烷基, 未取代的或者 C₁-C₄-烷基或 C₁-C₄-烷氧基取代的 C₃-C₈-环烷基、C₆-C₁₀-芳基或 C₇-C₁₂-芳烷基;

X₀₁ 为 -O- 或 -NH-;

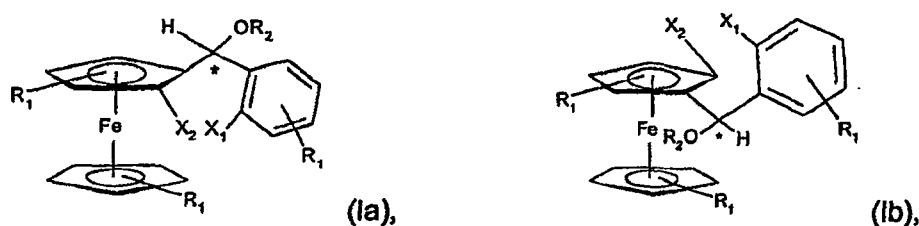
T 为 C_6 - C_{20} -亚芳基;

v 为 0 或 1 至 4 的整数;

X_1 结合在相对于 T-C* 键的邻位; 且

*表示外消旋或对映异构纯非对映异构体或者纯外消旋或对映异构纯非对映异构体的混合物。

本发明优选的化合物是式 Ia 或 Ib 的化合物,



其中 R_1 、 X_1 、 X_2 和 R_2 以及 * 具有上面说明的含义。

R_1 可在环戊二烯基环上出现 1 至 3 次或 1 至 5 次。烷基 R_1 可以为, 例如, 甲基, 乙基, 正或异丙基, 正、异或叔丁基, 优选甲基。 R_1 优选为氢原子。

在优选的实施方案中, R_2 为氢原子。

烷基基团 R_{01} 、 R_{02} 和 R_{03} 可以是直链或支链的并且所述烷基优选具有 1 至 8 个碳原子, 特别优选 1 至 4 个碳原子。芳基基团 R_{01} 、 R_{02} 和 R_{03} 可以为, 例如, 苯基或萘基, 而芳烷基基团 R_{01} 、 R_{02} 和 R_{03} 可以为苄基或苯乙基。 R_{01} 、 R_{02} 和 R_{03} 的一些例子是甲基, 乙基, 正或异丙基, 正、异或叔丁基, 戊基, 己基, 庚基, 辛基, 壬基, 癸基, 十一烷基, 十二烷基, 苯基, 苄基, 甲基苯基, 甲基苄基, 甲氧基苯基, 二甲氧基苯基和甲氧基苄基。甲硅烷基基团 $R_{01}R_{02}R_{03}Si$ 的一些优选的例子是三甲基甲硅烷基、三正丁基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、2,2,4,4,-四甲基丁-4-基-基二甲基甲硅烷基和三苯基甲硅烷基。

在优选的实施方案中, R_{04} 和 R_{05} 彼此独立, 各自是氢、 C_1 - C_4 -烷基、 C_5 - C_6 -环烷基、苯基或苄基, 或 R_{04} 和 R_{05} 一起为四亚甲基、五亚甲基或 3-氧杂戊-1,5-亚基。取代基 C_1 - C_8 -烷氧基优选为 C_1 - C_4 -烷氧基, 如甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基。

酰基 R_2 优选具有 1 至 12 个碳原子, 特别优选 1 至 8 个碳原子, 并且尤其是衍生自羧酸。这样的羧酸的例子是具有 1 至 18 个碳原子、

优选具有1至12个碳原子的脂族、环脂族和芳族羧酸。取代的酰基的一些例子是苯基磺酰基、甲苯磺酰基、甲基磺酰基、苯基膦酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基、己酰基、辛酰基、十二烷酰基、十四烷酰基、十八烷酰基、环己基羧基、苯甲酰基、甲基苯甲酰基、苯基乙酰基、吡啶基羧基、萘基羧基。取代的酰基的一些例子是式 $R_{07}-C(O)-$ 的基团，其中 R_{07} 是羟基甲基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、2-羟基乙-1-基、2-甲氧基乙-1-基、羟基丙酰基、氟甲基、氯甲基、二氟甲基、二氯甲基、三氟甲基、三氯甲基、氨基甲基、甲基氨基甲基、二甲基氨基甲基、1-氨基乙-1-基、1-甲基氨基乙-1-基、1-二甲基氨基乙-1-基、2-氨基乙-1-基、3-氨基丙-1-基、4-氨基丁-1-基、吡咯啉基-N-甲基、哌啶基-N-甲基、吗啉代-N-甲基、4-氨基-环己-1-基、甲氧基苯基、羟基苯基、氨基苯基、二甲基氨基苯基、羟基苄基、对氨基苄基和对二甲基氨基苄基。

烷基 R_{06} 具有1至12个碳原子，特别优选1至8个碳原子。该烷基可以是直链或支链的。环烷基 R_{06} 优选是环戊基或环己基。芳基 R_{06} 可以是萘基或尤其是苯基。芳烷基 R_{06} 可以是苄基或尤其是苄基。 R_{06} 的一些例子是甲基，乙基，正或异丙基，正、异或叔丁基，戊基，己基，庚基，辛基，壬基，癸基，十一烷基，十二烷基，环戊基，环己基，甲基环己基，苯基，苄基，甲基苯基，甲基苄基，甲氧基苯基，二甲氧基苯基和甲氧基苄基。

亚芳基 T 优选具有6至14个碳原子。亚芳基的例子是亚苯基、亚萘基、亚蒽基 (anthracylene) 和亚菲基。优选亚苯基和亚萘基。

仲膦基团 X_1 和 X_2 可含有两个相同的烃基或两个不同的烃基。仲膦基团 X_1 和 X_2 优选含有两个相同的烃基。此外，仲膦基团 X_1 和 X_2 可以相同或不同。

所述烃基可以是未取代的或取代的，且/或含有选自 O、S 和 N (C_1 - C_4 -烷基) 的杂原子。它们可以具有1至22个碳原子，优选1至12个碳原子，并特别优选1至8个碳原子。优选的仲膦是这样的仲膦，其中膦基团含有两个相同或不同的基团，所述基团选自直链或支链的 C_1 - C_{12} -烷基；未取代的或 C_1 - C_6 -烷基-或 C_1 - C_6 -烷氧基-取代的 C_5 - C_{12} -环烷基或 C_5 - C_{12} -环烷基- CH_2 -；苯基，萘基，呋喃基或苄基；和被卤素 (例如 F、Cl 和 Br)、 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -卤代烷基 (例如三氟甲基)、 C_1 - C_6 -

烷氧基、 C_1 - C_6 -卤代烷氧基(例如三氟甲氧基)、 $(C_6H_5)_3Si$ 、 $(C_1-C_{12}$ -烷基) $_3Si$ 、仲氨基或 $-CO_2-C_1-C_6$ -烷基(例如 $-CO_2CH_3$)取代的苯基或苄基。

在 P 上的、优选具有 1 至 6 个碳原子的烷基取代基的例子是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基和戊基与己基的异构体。在 P 上的、可以是未取代的或烷基取代的环烷基的例子是环戊基、环己基、甲基环己基和乙基环己基和二甲基环己基。在 P 上的、烷基-、烷氧基-、卤代烷基-和卤代烷氧基-取代的苯基和苄基的例子是甲基苯基、二甲基苯基、三甲基苯基、乙基苯基、甲基苄基、甲氧基苯基、二甲氧基苯基、三氟甲基苯基、二(三氟甲基)苯基、三(三氟甲基)苯基、三氟甲氧基苯基、二(三氟甲氧基)苯基和 3,5-二甲基-4-甲氧基苯基。

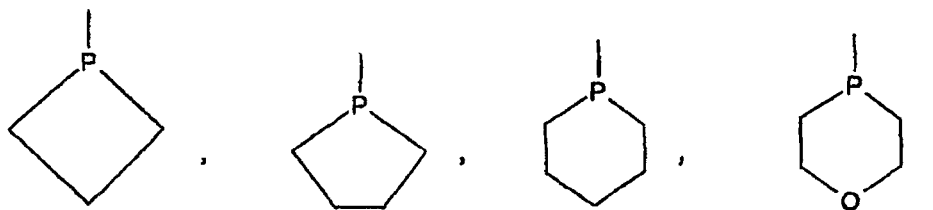
优选的仲膦基团是含有相同的基团的仲膦基团，所述基团选自： C_1 - C_6 -烷基；可以是未取代的或被 1 至 3 个 C_1 - C_4 -烷基或 C_1 - C_4 -烷氧基取代的环戊基或环己基；可以是未取代的或被 1 至 3 个 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、F、Cl、 C_1 - C_4 -氟烷基或 C_1 - C_4 -氟烷氧基取代的苄基、尤其是苯基。

所述仲膦基优选对应于式- PR_3R_4 ，其中 R_3 和 R_4 彼此独立，各自是具有 1 至 18 个碳原子并且可以是未取代的或被卤素、 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -卤代烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基、 C_1 - C_6 -卤代烷氧基、 $(C_1-C_4$ -烷基) $_2$ 氨基、 $(C_6H_5)_3Si$ 、 $(C_1-C_{12}$ -烷基) $_3Si$ 或 $-CO_2-C_1-C_6$ -烷基取代的且/或含有杂原子 O 的烃基。

R_3 和 R_4 优选是相同的基团，所述基团选自直链或支链 C_1 - C_6 -烷基，未取代的环戊基或环己基或被 1 至 3 个 C_1 - C_4 -烷基或 C_1 - C_4 -烷氧基取代的环戊基或环己基，呋喃基，未取代的苄基或被 1 至 3 个 C_1 - C_4 -烷基或 C_1 - C_4 -烷氧基取代的苄基和尤其是未取代的苯基或被 1 至 3 个 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 $-NH_2$ 、OH、F、Cl、 C_1 - C_4 -氟代烷基或 C_1 - C_4 -氟代烷氧基取代的苯基。

R_3 和 R_4 特别优选是相同的基团，所述基团选自 C_1 - C_6 -烷基、环戊基、环己基、呋喃基，以及未取代的苯基或被 1 至 3 个 C_1 - C_4 -烷基或 C_1 - C_4 -烷氧基和/或 C_1 - C_4 -氟代烷基取代的苯基。

仲膦基团 X_1 和 X_2 可以是环状仲膦基，例如下列各式的基团，



其可以是未取代的或者是被-OH、 C_1 - C_8 -烷基、 C_4 - C_8 -环烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基、 C_1 - C_4 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基、苯基、 C_1 - C_4 -烷基苯基或 C_1 - C_4 -烷氧基苯基、苄基、 C_1 - C_4 -烷基苄基或 C_1 - C_4 -烷氧基苄基、苄氧基、 C_1 - C_4 -烷基苄氧基或 C_1 - C_4 -烷氧基苄氧基或 C_1 - C_4 -次烷基二氧基 (alkylidenedioxy) 单取代或多取代的。

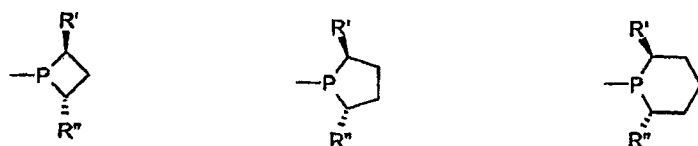
所述取代基可以结合在相对于 P 原子的一个或两个 α 位上以便引入手性碳原子。在一个或两个 α 位上的取代基优选是 C_1 - C_4 -烷基或苄基，例如甲基、乙基、正或异丙基、苄基或 $-\text{CH}_2\text{-O-}C_1\text{-}C_4\text{-烷基}$ 或 $\text{CH}_2\text{-O-}C_6\text{-}C_{10}\text{-芳基}$ 。

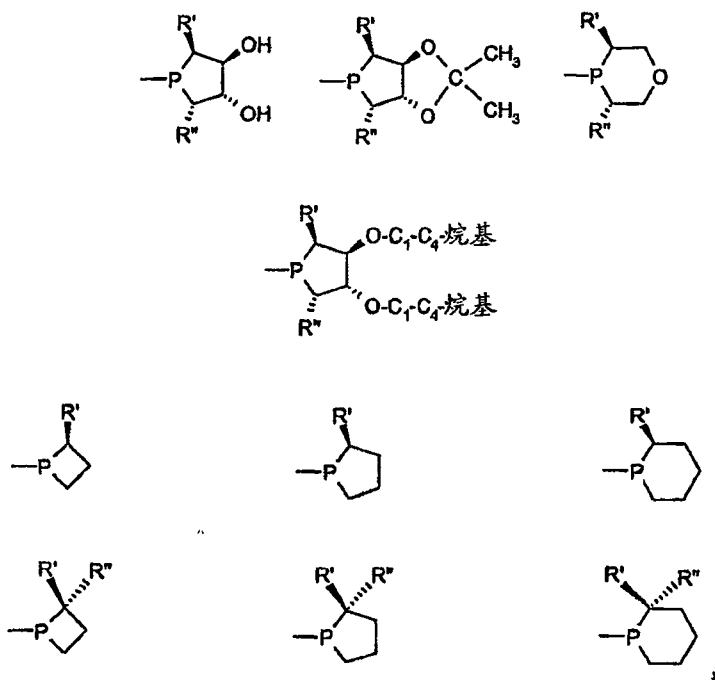
在 β , γ 位上的取代基可以为，例如， C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基、苄氧基或 $-\text{O-CH}_2\text{-O-}$ 、 $-\text{O-CH}(C_1\text{-}C_4\text{-烷基})\text{-O-}$ 和 $-\text{O-C}(C_1\text{-}C_4\text{-烷基})_2\text{-O-}$ 。一些例子是甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、 $-\text{O-CH}(\text{甲基})\text{-O-}$ 和 $-\text{O-C}(\text{甲基})_2\text{-O-}$ 。

取决于取代基的类型和取代基的数目，所述环状磷基可以是 C-手性、P-手性或 C-和 P-手性的。

在以上各式的基团中，脂族 5-或 6-员环或苯可以稠合在两个相邻的碳原子上。

例如，所述环状仲磷基可对应于下列各式（仅示出一种可能的非对映异构体），

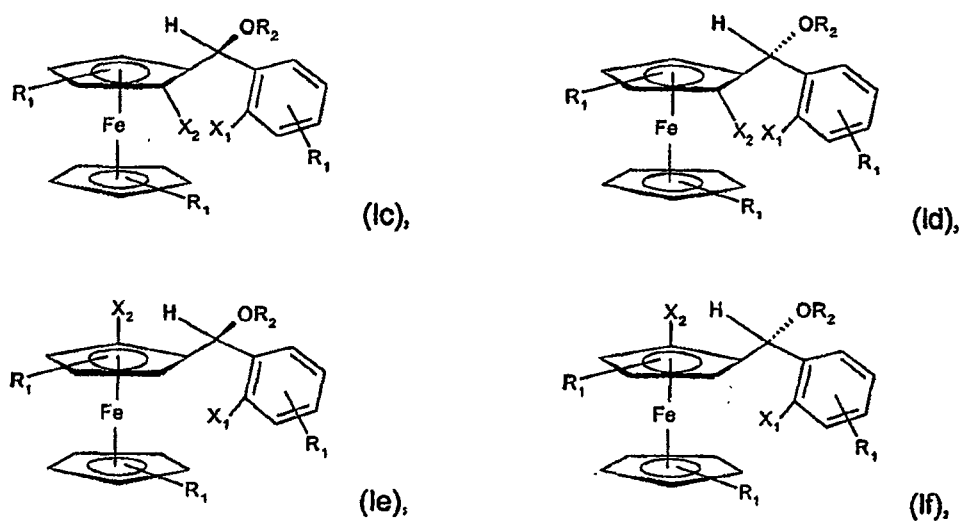




其中

基团 R' 和 R'' 各自是 C_1 - C_4 -烷基，例如甲基、乙基、正或异丙基、苄基或 $-CH_2-O-C_1-C_4$ -烷基或 $-CH_2-O-C_6-C_{10}$ -芳基，且 R' 和 R'' 相同或不同。

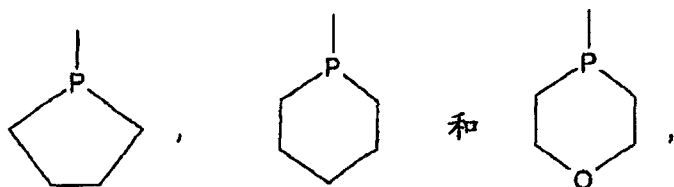
在优选的实施方案中，本发明的化合物对应于式 Ic、Id、Ie 和 If 的非对映异构体，



其中

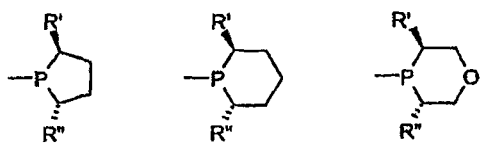
R_1 是氢和 X_1 和 X_2 具有上面所述的含义，包括优选项。

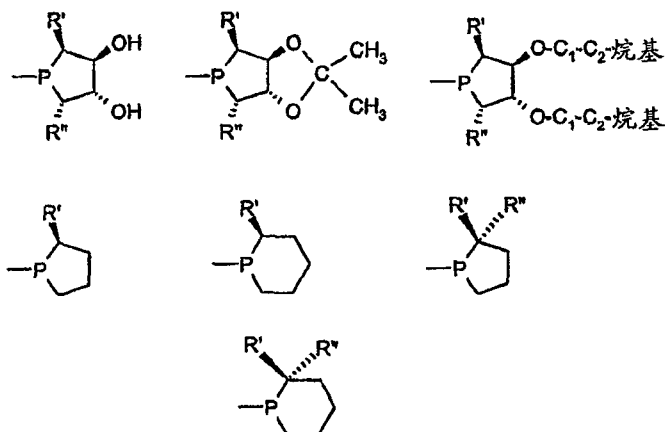
式 Ic、Id、Ie 和 If 的化合物中, X_1 和 X_2 优选是选自 $-P(C_1-C_6\text{-烷基})_2$ 、 $-P(C_5-C_8\text{-环烷基})_2$ 、 $-P(C_7-C_8\text{-二环烷基})_2$ 、 $-P(C_5-C_8\text{-环烷基})_2$ 、 $-P(\text{邻呋喃基})_2$ 、 $-P(C_6H_5)_2$ 、 $-P[2-(C_1-C_6\text{-烷基})C_6H_4]_2$ 、 $-P[3-(C_1-C_6\text{-烷基})C_6H_4]_2$ 、 $-P[4-(C_1-C_6\text{-烷基})C_6H_4]_2$ 、 $-P[2-(C_1-C_6\text{-烷氧基})C_6H_4]_2$ 、 $-P[3-(C_1-C_6\text{-烷氧基})C_6H_4]_2$ 、 $-P[4-(C_1-C_6\text{-烷氧基})C_6H_4]_2$ 、 $-P[2-(\text{三氟甲基})C_6H_4]_2$ 、 $-P[3-(\text{三氟甲基})C_6H_4]_2$ 、 $-P[4-(\text{三氟甲基})C_6H_4]_2$ 、 $-P[3,5\text{-二}(\text{三氟甲基})C_6H_3]_2$ 、 $-P[3,5\text{-二}(C_1-C_6\text{-烷基})_2C_6H_3]_2$ 、 $-P[3,5\text{-二}(C_1-C_6\text{-烷氧基})_2C_6H_3]_2$ 和 $-P[3,5\text{-二}(C_1-C_6\text{-烷基})_2\text{-}4\text{-(}C_1-C_6\text{-烷氧基)C}_6\text{H}_2]_2$ 的相同或不同的非环状仲膦, 或选自



的相同或不同的环状仲膦, 所述环可以是未取代的或被 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_2 -烷基、苯基、苄基、苄氧基或 C_1-C_4 -次烷基二氧基单取代或多取代。

一些具体的例子是 $-P(CH_3)_2$ 、 $-P(\text{异-}C_3H_7)_2$ 、 $-P(\text{正-}C_4H_9)_2$ 、 $-P(\text{异-}C_4H_9)_2$ 、 $-P(C_6H_{11})_2$ 、 $-P(\text{降冰片基})_2$ 、 $-P(\text{邻呋喃基})_2$ 、 $-P(C_6H_5)_2$ 、 $P[2-(\text{甲基})C_6H_4]_2$ 、 $P[3-(\text{甲基})C_6H_4]_2$ 、 $-P[4-(\text{甲基})C_6H_4]_2$ 、 $-P[2-(\text{甲氧基})C_6H_4]_2$ 、 $-P[3-(\text{甲氧基})C_6H_4]_2$ 、 $-P[4-(\text{甲氧基})C_6H_4]_2$ 、 $-P[3-(\text{三氟甲基})C_6H_4]_2$ 、 $-P[4-(\text{三氟甲基})C_6H_4]_2$ 、 $-P[3,5\text{-二}(\text{三氟甲基})C_6H_3]_2$ 、 $-P[3,5\text{-二}(\text{甲基})_2C_6H_3]_2$ 、 $-P[3,5\text{-二}(\text{甲氧基})_2C_6H_3]_2$ 和 $-P[3,5\text{-二}(\text{甲基})_2\text{-}4\text{-(甲氧基)C}_6\text{H}_2]_2$, 及下列各式的基团,





其中 R' 为甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、苯氧基、苄氧基、甲氧基甲基、乙氧基甲基或苄氧基甲基且 R'' 具有与 R' 相同的含义。

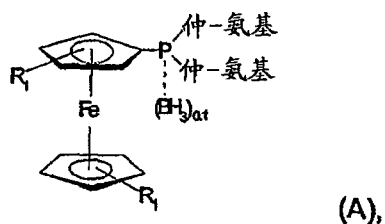
本发明的二茂铁二膦可通过新的方法来制备,在该方法中具有 PN-键合的手性基团的二茂铁基一膦的区域选择性和立体选择性邻位-金属化代表反应序列中的关键步骤。该方法是用在所述两个 P 原子上生成不同取代基的模(modular)并且给出高的收率。此外,可以直接制备纯非对映异构体或者可以制备数对容易分离的非对映异构体,在每种情况下都是以简单的方式并且收率都高。该方法特别适用于在工业规模上制备本发明的二膦。

该制备方法包括下列步骤。在第一工艺步骤中,提供基本上光学纯的含有手性氨基基团的卤二(仲-氨基)膦。这样的膦可以用简单的方式通过在卤素清除剂如叔胺(三乙基胺)的存在下使 PCl_3 或 PBr_3 与约 2 当量的光学纯的手性仲胺反应来制备。有利的是使用在相对于 N 原子的 α 位上具有手性碳原子的环状仲胺。可以提及的例子是式

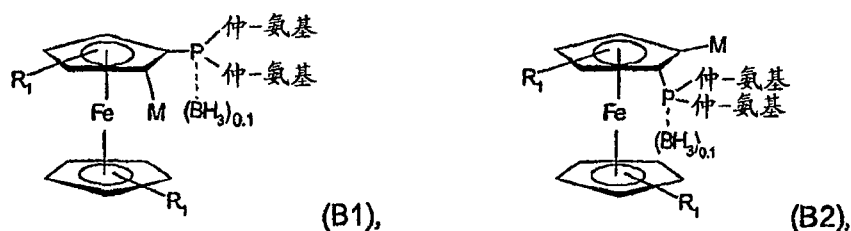


的二[(S)-或(R)- α -甲氧基甲基 pyrrolodino]氯膦。

卤二(仲-氨基)膦与未取代的或 R_1 -取代的且金属化的二茂铁例如 Li-二茂铁反应以形成式 A



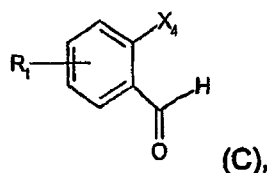
的化合物，能够在分离之前引入硼烷作为保护基（例如通过与硼烷-二甲基硫醚反应）。该中间体在工艺步骤 a) 中与至少相当量的烷基锂、镁格氏化合物或脂族锂仲-酰胺或 X_3Mg -仲酰胺反应以形成式 B1 或 B2 的化合物，



式中

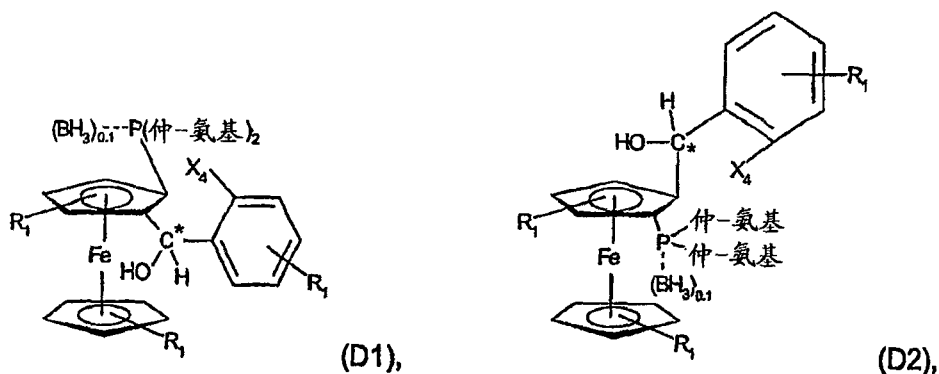
M 是 $-Li$ 或 $-MgX_3$, X_3 是 Cl 、 Br 或 I 。在没有进行中间体分离的情况下所述化合物就可用于下一步骤。

在工艺步骤 b) 中，式 B1 或 B2 的化合物然后与至少 2 当量的式 $(R_1)_vT(o-X_4)-C(=O)H$ 的醛反应，以下更优选与优选的式 C 的醛反应，



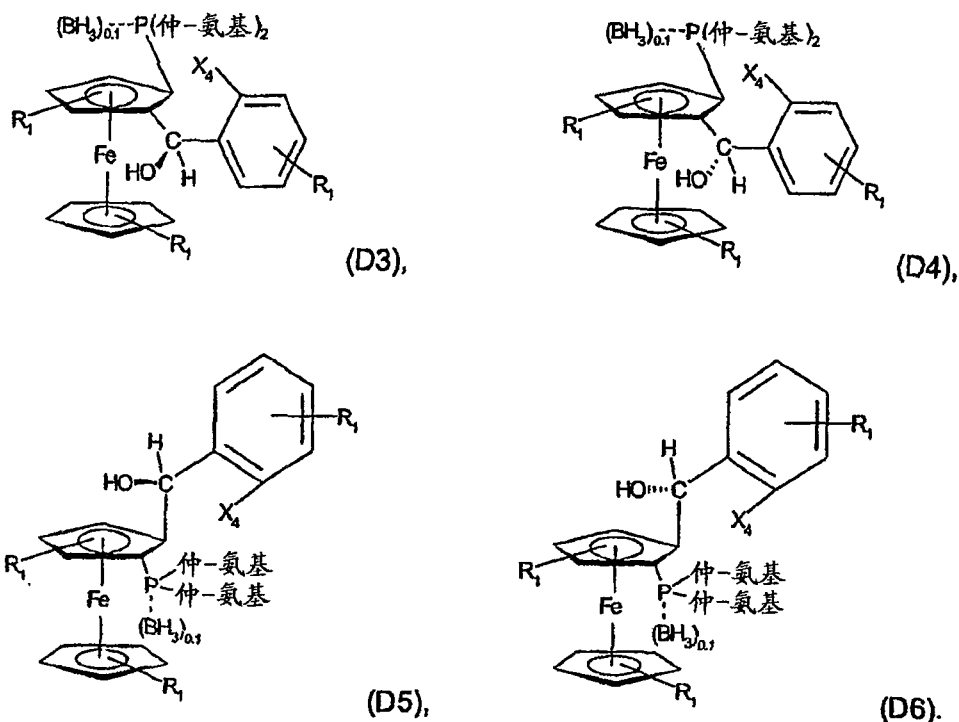
式中

R_1 和 v 具有以上给出的含义， X_4 为 Cl 、 Br 或 I 或仲-磷基 X_1 ，以形成式 D1 或 D2



的化合物。

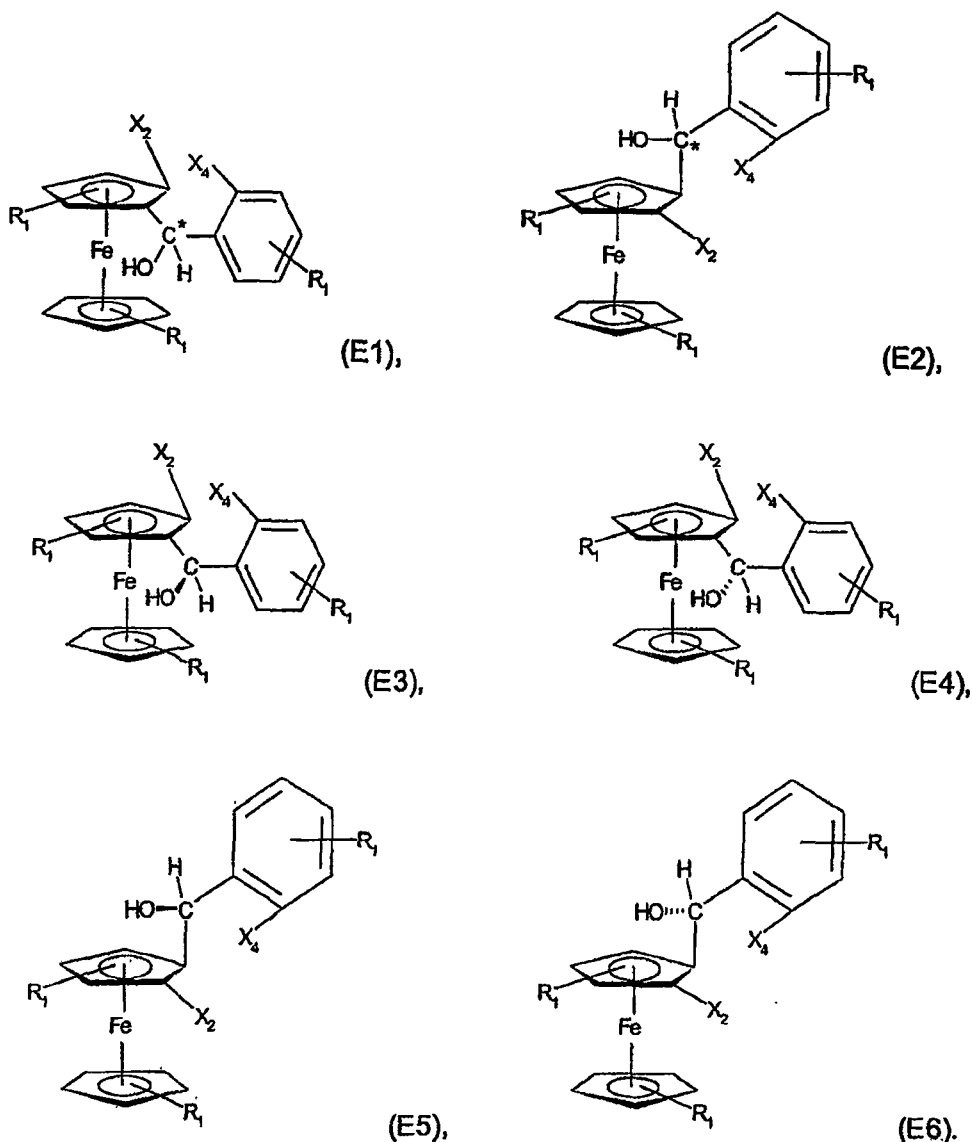
式 D1 和 D2 的化合物为非对映异构体的混合物，其中一种可以过量存在。在该步骤中，可容易地通过例如色谱法（通过在硅胶上分离）或结晶法获得纯的式 D3 和 D4 或 D5 和 D6 的非对映异构体：



在下一工艺步骤 c) 中，将硼烷基团（如果存在的话）从式 D1 至 D6 的化合物之一中除去，然后借助于 HCl 或 HBr 去除仲氨基以形成 -PCl_2 基团或 -PBr_2 基团。可以分离中间产物或者直接进一步反应以从 -PCl_2 或 -PBr_2 基团形成非环状或环状仲膦基团。

为此，在工艺步骤 d) 中用已知的方法使 Cl 或 Br 原子与至少 2 当量的有机金属化合物或 1 当量的双有机金属化合物（格氏试剂）反应

并且被烷基取代以形成式 E1 至 E6 的非环状或环状仲膦:



当 X_4 为仲膦 X_1 时, 该步骤直接导致产生本发明化合物。

可用简单的方法将 PCl_2 或 $-PBr_2$ 基团氢化形成伯膦基团。可以用本身已知的方法借助于已知的烷基化试剂如环状硫酸酯、磺酸酯或磷酸酯或者开链二磺酸酯将伯膦基团转化成环状膦基团。

当 X_4 为 Cl、Br 或 I 时, 在进一步的工艺步骤 e) 中式 E1 至 E6 的化合物之一与至少 1 当量的锂烷基反应, 并然后与至少 1 当量的仲膦卤化物 (X_1 卤化物, 卤素例如 Cl 或 Br) 反应以形成本发明的化合物。作为选择方案, 式 E1 至 E6 的化合物也可与先前形成的锂仲-膦化物 $Li-X_1$ 反应。在这些反应之前, 例如通过用金属氢化物如 LiH、NaH 或 KH 进行金属化使 OH 基团惰性化。

工艺步骤 a) 中的锂烷基可以是, 例如, Li (C1-C4-烷基) 或 Li-苯基, 如 Li-甲基, Li-正丁基、Li-异丁基或 Li-叔丁基。

步骤 a) 中的脂族锂仲-酰胺或 X_3Mg 仲-酰胺可衍生自具有 2 至 18 个碳原子、优选具有 2 至 12 个碳原子和特别优选具有 2 至 10 个碳原子的仲胺。结合在 N 原子上的脂族基可以是烷基、环烷基或环烷基烷基, 或者可以存在具有 4 至 12 个碳原子、优选具有 5 至 7 个碳原子的 N-杂环。结合在 N 原子上基团的例子是甲基、乙基、正丙基、正丁基、戊基、己基、环戊基、环己基和环己基甲基。N-杂环的例子是吡咯烷、哌啶、吗啉、N-甲基哌啶、2,2,6,6-四甲基哌啶和氮杂降莰烷 (azanorbornane)。

在优选的实施方案中, 在工艺步骤 a) 中使用 Li-烷基或 Li-苯基。

芳族化合物的金属化涉及到已知的反应, 例如由 M. Schlosser (编者) 在 *Organometallics in Synthesis*, John Wiley & Sons (1994) 或在 Jonathan Clayden *OrganoLithiums: Selectivity for Synthesis* (Tetrahedron Organic Chemistry Series), Pergamon Press (2002) 中描述的反应。

在本发明中, “至少相当量”是指环戊二烯环中的每个起反应的 $=CH$ 基团使用 1 至 1.2 当量的 Li-烷基或镁格氏化合物, 或脂族锂仲-酰胺或 X_3Mg -仲-酰胺。

反应在低温下进行有利, 例如在 20 至 $-100^{\circ}C$, 优选 10 至 $-50^{\circ}C$ 。反应时间为约 2 至 5 小时。反应在惰性保护气体例如氮或稀有气体如氩气下进行有利。

反应在惰性溶剂存在下进行有利。这样的溶剂可以单独使用或者至少两种溶剂组合使用。溶剂的例子是脂族、环脂族和芳族烃以及开链或环醚。具体的例子是石油醚、戊烷、己烷、庚烷、环己烷、甲基环己烷、苯、甲苯、二甲苯、二乙基醚、二丁基醚、叔丁基甲基醚、乙二醇二甲基醚或乙二醇二乙基醚、四氢呋喃和二噁烷。

在工艺步骤 b) 的反应中, “至少相当量”在本发明中是指二茂铁中的每个起反应的 $=CM$ 基团使用 1 至 1.2 当量的式 C 的醛。但是, 也可使用高达 2.5 当量的显著过量。

反应在低温下进行有利, 例如在 20 至 $-100^{\circ}C$, 优选 0 至 $-80^{\circ}C$ 。反应在惰性保护气体例如稀有气体如氩或者氮气下进行有利。在添加化

合物 C 后, 有利的是让混合物升温至室温, 或者将其加热至高温, 例如高达 100℃ 并优选高达 50℃, 并在这些条件下搅拌一段时间以完成反应。

反应在惰性溶剂存在下进行有利。这样的溶剂可以单独使用或者至少两种溶剂组合使用。溶剂的例子是脂族、环脂族和芳族烃以及开链或环醚。具体的例子是石油醚、戊烷、己烷、庚烷、环己烷、甲基环己烷、苯、甲苯、二甲苯、二乙基醚、二丁基醚、叔丁基甲基醚、乙二醇二甲基醚或乙二醇二乙基醚、四氢呋喃和二噁烷。

可通过本身已知的方法例如萃取、过滤和蒸馏进行式 D1 至 D6 化合物的分离。在分离之后, 例如可通过蒸馏、再结晶或通过色谱法纯化所述化合物。

意外发现, 金属化的、尤其是锂化的二茂铁与手性化合物 C 的反应导致非常高的相对于平面手性(二茂铁骨架)的非对映选择性, 并且此外还导致相当高的相对于前手性碳原子上的手性的非对映选择性。在引入化合物 C 时, 基本上只形成一对相对于平面手性的非对映异构体, 尽管 4 种非对映异构体是可能的, 并且还常常观察到主要形成该非对映异构体对中的一种非对映异构体。若必要的话, 然后可在该步骤中通过再结晶或特别是色谱法容易地获得纯非对映异构体。

工艺步骤 c) 至 e) 的反应本身是已知的并描述在所述文献中。

硼烷基团的消除可以, 例如, 通过添加试剂如具有 C₁-C₄-烷基的仲胺、吗啉、1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷、在 20 至 100℃ 的温度搅拌足够长时间和优选在减压下去除挥发性成分来实现。例如, M. Ohff 等人在 *Synthesis*(1998), page 1391 中描述了用于去除硼烷的方法。在最后的反应步骤中去除硼烷基团具有保护反应敏感基团的优点。

-PCl₂ 或 -PBr₂ 基团的形成同样也是已知的并且由 A. Longeau 等人描述在 *Tetrahedron: Asymmetry*, 8 (1997), pages 987-990 中。使用的试剂有利地是 HCl 或 HBr 在例如醚中的有机溶液, 其被在低温(例如 -20 至 30℃)添加到溶解的带有或不带有硼烷基团的式 VII、IX 或 XI 的化合物中。

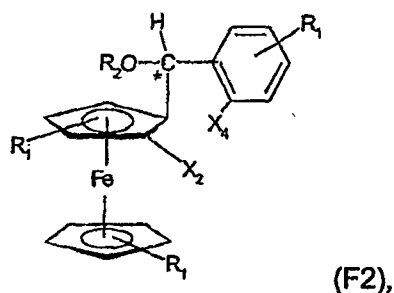
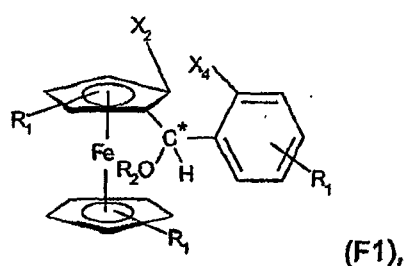
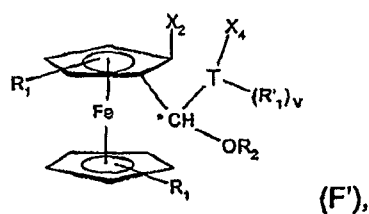
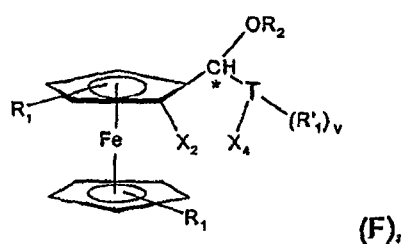
在工艺步骤 d) 中使用的格氏试剂可以是 Li-、ClMg-、BrMg-或 IMg-烃, 其一般被过量添加, 例如高达 5 当量/卤素原子。该反应在溶

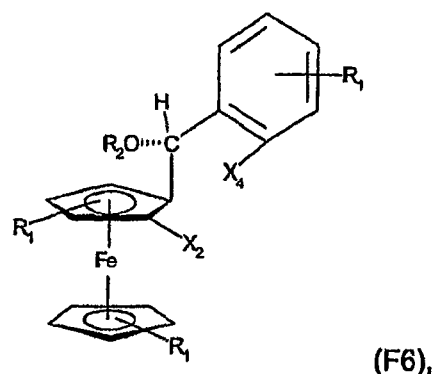
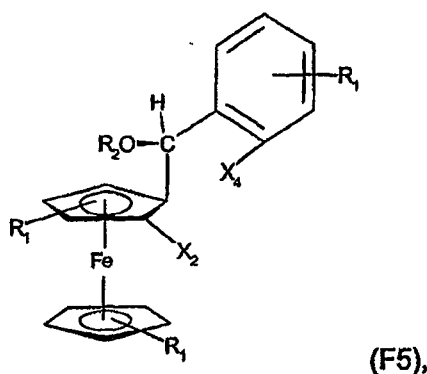
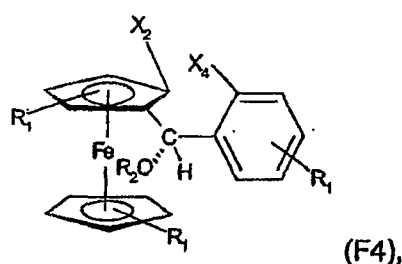
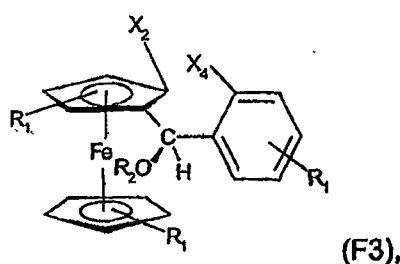
液中进行,能使用上述用于金属化的溶剂。该反应可在-80至80℃的温度进行。

在工艺步骤 e) 中引入非环状或环状仲-膦基团的反应本身是已知的并阐明在实施例 中。

如果希望的话,可通过例如甲硅烷基卤、取代的酸衍生物如酯和卤化物、碳酸酯或异氰酸酯将式 E1 至 E6 的化合物中的 OH 基团转化成为基团-OR₂。用于引入这些基团的许多试剂是已知的。作为选择,可用相同的方法将其中 R₂ 为 H 的式 Ia 至 If 的化合物转化成为其中 R₂ 具有除氢以外的为式 I 指定的含义的新配体。可用类似的方法制备其中 R₂ 为烷基或未取代的酰基的已知配体。也可用已知的方法通过 OH 基团(R₂ 为 H)直接地或经由桥基团将本发明的化合物共价地结合到聚合物上,以固定并制备可以被分离的催化剂。

本发明还提供式 F 或 F' 的、且优选式 F1 至 F6 的中间体,





式中

T、 R_1 、 R'_1 和 v 具有上面所给出的含义， R_2 为H，且 X_4 为Cl、Br、I。就 v 、 R_1 、 R'_1 和 X_4 而言，上述的优选项适用。

式I和I'、优选Ia至If的新的化合物是选自TM8金属、尤其是选自Ru、Rh和Ir的金属的金属络合物的配体，所述金属络合物是用于不对称合成例如前手性、不饱和有机化合物的不对称氢化的极好催化剂或催化剂前体。如果使用前手性不饱和有机化合物，就可在这些化合物的合成中诱导出非常高过量的光学异构体并可在短的反应时间中到达高的化学转化率。可获得的对映选择性和催化剂活性极好。

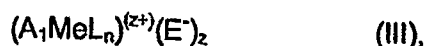
本发明还提供选自TM8金属的金属与作为配体的式I或I'并优选Ia至If的化合物之一的金属络合物。

可能的金属为，例如，Cu、Ag、Au、Ni、Co、Rh、Pd、Ir、Ru和Pt。优选的金属为铑和铱以及钌、铂和钯。

特别优选的金属为钌、铑和铱。

取决于金属原子的氧化值和配位数，所述金属络合物还可含有其它配体和/或阴离子。它们也可以是阳离子金属络合物。这样的类似的金属络合物及其制备广泛地描述在文献中。

例如，所述金属络合物可对应于通式II和III，



其中

A_1 为式 I 或 I'、优选式 Ia 至 If 的化合物之一，

L 表示相同或不同的单齿、阴离子或非离子配体，或 L 表示相同或不同的二齿、阴离子或非离子配体；

当 L 为单齿配体时，n 为 2、3 或 4，当 L 为二齿配体时，n 为 1 或 2；

z 为 1、2 或 3；

Me 是选自 Rh、Ir 和 Ru 的金属；该金属具有 0、1、2、3 或 4 的氧化态；

E 是含氧酸或络合酸的阴离子；且

所述阴离子配体平衡金属的氧化态 1、2、3 或 4 的电荷。

上面描述的优选项和实施方案适用于式 I 和 I' 及 Ia 至 If 的化合物。

例如，单齿非离子配体可选自烯烃（例如乙烯、丙烯）、溶剂化溶剂（solvating solvents）、腈、线形或环醚、未烷基化的或 N-烷基化的酰胺和内酰胺、胺、膦、醇、羧酸酯、磺酸酯、一氧化氮和一氧化碳。

适合的多齿阴离子配体为，例如，烯丙基类（烯丙基、2-甲基烯丙基），或去质子化的 1,3-二酮基化合物如乙酰丙酮化物。

例如，单齿阴离子配体可选自卤化物（F、Cl、Br、I）、类卤化物（氰化物、氰酸盐、异氰酸盐）以及羧酸、磺酸和磷酸（碳酸盐、甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、甲基磺酸盐、三氟甲基磺酸盐、苯基磺酸盐、甲苯磺酸盐）的阴离子。

例如，二齿非离子配体可选自线形或环形二烯烃（例如己二烯、环辛二烯、降冰片二烯）、二腈（丙二腈）、未烷基化的或 N-烷基化的羧酸二酰胺、二胺、二膦、二醇、二羧酸二酯和二磺酸二酯。

例如，二齿阴离子配体可选自二羧酸、二磺酸和二磷酸的（例如草酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、亚甲基二磺酸和亚甲基二磷酸的）阴离子。

优选的金属络合物还包括式中 E 为 $-Cl^-$ 、 $-Br^-$ 、 $-I^-$ 、 ClO_4^- 、 $CF_3SO_3^-$ 、 $CH_3SO_3^-$ 、 HSO_4^- 、 $(CF_3SO_2)_2N^-$ 、 $(CF_3SO_2)_3C^-$ 、四芳基硼酸根如 B(苯

基)₄⁻、B[二(3,5-三氟甲基)苯基]₄⁻、B[二(3,5-二甲基)苯基]₄⁻、B(C₆F₅)₄⁻和 B(4-甲基苯基)₄⁻、BF₄⁻、PF₆⁻、SbCl₆⁻、AsF₆⁻或 SbF₆⁻的金属络合物。

非常特别优选的、特别适合于氢化的金属络合物对应于式 IV 和 V,



其中

A₁ 为式 I 或 I'、优选 Ia 或 Ib 的化合物之一;

Me₂ 为铈或铟;

Y 表示两个烯烃 (two olefins) 或二烯;

Z 为 Cl、Br 或 I; 且

E₁⁻ 为含氧酸或络合酸的阴离子。

上述的实施方案和优选项适用于式 I 和 I' 及 Ia 至 If 的化合物。

当 Y 表示两个烯烃时, 所述烯烃可以是 C₂-C₁₂-、优选 C₂-C₆-并特别优选 C₂-C₄-烯烃。例子是丙烯、1-丁烯并尤其是乙烯。所述二烯可具有 5 至 12 个碳原子, 优选 5 至 8 个碳原子, 并且可以是开链、环形或多环二烯。所述二烯的两个烯烃基团优选由 1 或 2 个 CH₂ 基团连接。例子是 1,4-戊二烯、环戊二烯、1,5-己二烯、1,4-环己二烯、1,4-或 1,5-庚二烯、1,4-或 1,5-环庚二烯、1,4-或 1,5-辛二烯、1,4-或 1,5-环辛二烯和降冰片二烯。Y 优选表示两个乙烯分子或 1,5-己二烯、1,5-环辛二烯或降冰片二烯。

在式 XVI 中, Z 优选是 Cl 或 Br。E₁ 的例子是 BF₄⁻、ClO₄⁻、CF₃SO₃⁻、CH₃SO₃⁻、HSO₄⁻、B(苯基)₄⁻、B[二(3,5-三氟甲基)苯基]₄⁻、PF₆⁻、SbCl₆⁻、AsF₆⁻和 SbF₆⁻。

通过从文献中已知的方法制备本发明的金属络合物 (参见 US-A-5,371,256、US-A-5,446,844、US-A-5,583,241 和 E. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto (Eds.), *Comprehensive Asymmetric Catalysis I to III*, Springer Verlag, Berlin, 1999, 以及在本文中引用的参考文献)。

本发明的金属络合物是均相催化剂或在反应条件下可被活化的催化剂前体, 并可用于前手性不饱和有机化合物的不对称加成反应。

例如, 所述金属络合物可用于具有碳-碳或碳-杂原子双键的前手性化合物的不对称氢化 (加氢)。例如, 在 *Pure and Appl. Chem.*, Vol. 68,

No. 1, pp. 131-138 (1996)中描述了这样的使用可溶性均相金属络合物的氢化。优选的待氢化的不饱和化合物含有基团 $C=C$ 、 $C=N$ 和/或 $C=O$ 。根据本发明，优选钨、铑和铱的金属络合物用于氢化。

本发明进一步提供本发明的金属络合物作为均相催化剂用于通过在前手性有机化合物中的碳-碳或碳-杂原子双键上不对称加氢来制备手性有机化合物的用途。

本发明还提供一种通过在催化剂存在下在前手性有机化合物中的碳-碳或碳-杂原子双键上的不对称加氢来制备手性有机化合物的方法，其特征在于在催化量的至少一种本发明的金属络合物的存在下进行该加成反应。

优选的待氢化的手性不饱和化合物可含有一个或多个相同或不同的基团 $C=C$ 、 $C=N$ 和/或 $C=O$ ，在开链或或环形有机化合物中，基团 $C=C$ 、 $C=N$ 和/或 $C=O$ 能够是环系的一部分或是环外基团。所述前手性不饱和化合物可以为链烯，环烯，杂环烯或者开链或环酮， α,β -二酮， α -或 β -酮羧酸或它们的 α,β -酮缩醛或-缩酮、酯和酰胺，酮亚胺和酮胺。

不饱和有机化合物的一些例子是苯乙酮，4-甲氧基苯乙酮，4-三氟甲基苯乙酮，4-硝基苯乙酮、2-氯苯乙酮，相应的未取代的或 N -取代的苯乙酮苄基亚胺（acetophenonebenzylimines），未取代的或取代的苯并环己酮或苯并环戊酮和相应的亚胺，选自未取代的或取代的四氢喹啉、四氢吡啶和二氢吡咯的亚胺，和不饱和羧酸、酯、酰胺和盐如 α -和，如果合适的话， β -取代的丙烯酸或或巴豆酸。优选的羧酸是式



表示的那些羧酸以及它们的盐、酯和酰胺，式中 R_{01} 是 C_1 - C_6 -烷基，未取代的 C_3 - C_8 -环烷基或被 1 至 4 个 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基、 C_1 - C_6 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷氧基基团取代的环烷基，或者未取代的 C_6 - C_{10} -芳基或被 1 至 4 个 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基、 C_1 - C_6 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷氧基基团取代的 C_6 - C_{10} -芳基，优选是苯基，且 R_{02} 是直链或支链 C_1 - C_6 -烷基（例如异丙基），或各自可以是未取代的或如上面所限定那样取代的环戊基、环己基或苯基，或者保护的氨基（例如乙酰氨基）。

本发明的方法可以在低或高温进行，例如-20 至 150℃，优选-10 至 100℃，并特别优选 10 至 80℃。光学收率一般在较低温度比在较高温度好。

本发明的方法可以在大气压力或超大气压力下进行。例如，压力可以为 10^5 至 2×10^7 Pa（帕斯卡）。氢化可以在大气压力或超大气压力下进行。

基于待氢化的化合物，催化剂的用量优选为 0.0001 至 10 mol%，特别优选 0.001 至 10 mol%，并非常特别优选 0.01 至 5 mol%。

配体和催化剂的制备以及氢化可以在不存在溶剂或存在惰性溶剂的情况下进行，能够使用一种溶剂或溶剂的混合物。适合的溶剂为，例如，脂族、环脂族和芳族烃（戊烷、己烷、石油醚、环己烷、甲基环己烷、苯、甲苯、二甲苯），脂族卤代烃（二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷、和四氯乙烷），腈（乙腈、丙腈、苄腈），醚（二乙基醚、二丁基醚、叔丁基甲基醚、乙二醇二甲基醚、乙二醇二乙基醚、二乙二醇二甲基醚、四氢呋喃、二噁烷、二乙二醇一甲基醚或一乙基醚），酮（丙酮、甲基异丁基酮），羧酸酯和内酯（乙酸乙酯或乙酸甲酯、戊内酯），N-取代的内酰胺（N-甲基吡咯烷酮），羧酰胺（carboxamides）（二甲基酰胺、二甲基甲酰胺），非环脲（二甲基咪唑啉）以及亚砷和砷（二甲基亚砷、二甲基砷、四亚甲基亚砷、四亚甲基砷）和醇（甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、乙二醇一甲基醚、乙二醇一乙基醚、二乙二醇一甲基醚）和水。所述溶剂可以单独使用或作为至少两种溶剂的混合物使用。

该反应可以在助催化剂例如季铵卤化物（碘化四丁基铵）的存在下和/或在质子酸例如无机酸的存在下进行（参见，例如，US-A-5,371,256，US-A-5,446,844 和 US-A-5,583,241 和 EP A-0 691 949）。氟代醇如 1,1,1-三氟乙醇的存在同样也可以促进该催化反应。

用作催化剂的金属络合物可作为单独制备、分离的化合物来添加，或者可以在反应之前在原位形成，然后与待氢化的底物混合。在反应中利用分离的金属络合物添加额外的配体和使用过量的原位制备的配体会是有利的。基于用于制备的金属化合物，所述过量可以是，例如，1 至 6 mol，优选 1 至 2 mol。

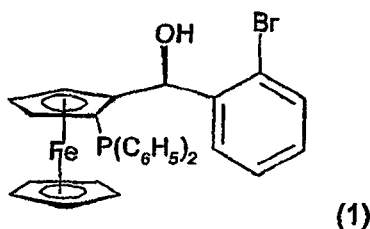
本发明的方法一般通过将催化剂置于反应容器、然后添加底物、反应助剂（视情况）和待添加的化合物、然后启动反应来进行。待添加的气态化合物例如氢或铵优选在压力下注入。该方法可以在各种类型的反应器中连续或分批地进行。

可根据本发明制备的手性有机化合物是例如香料和香精（aromas and fragrances）、药物和农用化学品的制备领域中的活性物质或用于制备这样的物质的中间体。

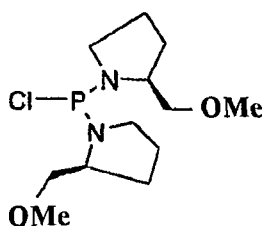
下列实施例用来说明本发明。

A)中间体的制备

实施例 1: 制备

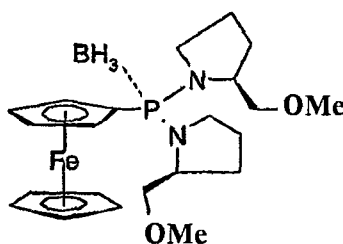


a)制备



在配备有氩气入口的 500 ml 圆底烧瓶中，在氩气下将 PCl_3 (7.38 g, 53.75 mmol) 溶解在干四氢呋喃 (THF, 150 ml) 中，并在冰浴中将溶液冷却至 0°C 。滴加三乙基胺 (11.97 g, 118.25 mmol, 2.20 当量) 并随后慢慢滴加 (S)-甲氧基甲基吡咯烷 (12.69 g, 110.19 mmol, 2.05 当量)。在滴加过程中，观察到白色沉淀的形成。去除冰浴并在室温 (RT) 将获得的悬浮液搅拌过夜 (14 h)。在氩气下用可翻转的烧结玻璃滤器过滤形成的白色沉淀并用无水 THF (2×25 ml) 洗涤。记录获得的淡黄色滤出液的 ^{31}P -NMR 图谱 (C_6D_6)。不经进一步纯化，这样获得的溶液就用于反应。 ^{31}P -NMR (C_6D_6 , 121 MHz): 154.3 (s)。

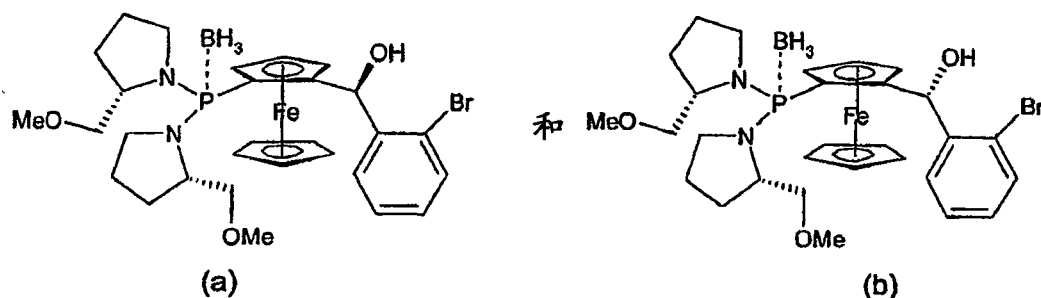
b)制备



在配备有氩气入口的1升圆底烧瓶中，在氩气下将二茂铁(10.00 g, 53.75 mmol)和正丁醇钾 (754 mg, 6.72 mmol, 0.125 当量)溶解在干 THF (100 ml)中。将该溶液冷却至 -78°C ，然后经过45分钟的时间滴加叔丁基锂 (1.5 M, 在己烷中; 71.67 ml, 107.50 mmol, 2.00 当量)。在 -78°C 将该溶液搅拌1.5 h 并与庚烷(75 ml)混合。在形成的沉淀已沉降之后，在 -78°C 在氩气下通过转移针 (transfer needle) 将上清液除去。用庚烷(60 ml)在 -78°C 洗涤沉淀，并再次通过转移针将洗液除去。重复此程序三次。将获得的沉淀溶解在干 THF (50 ml)中并在 -78°C 经过1.5 h 的时间添加如在 a) 中描述的那样制备的卤膦(53.75 mmol, 1.00 当量)在 THF (200 ml)中的溶液。将溶液搅拌过夜(14 h)，同时升温至 RT。随后滴加硼烷-二甲基硫醚络合物(5.10 ml, 53.75 mmol, 1.00 当量)并在 RT 将混合物搅拌过夜。用饱和 NH_4Cl 溶液(50 ml)水解反应混合物并用叔丁基甲基醚(TBME, 3×100 ml)萃取。将合并的有机相在 Na_2SO_4 上干燥并在旋转蒸发器上蒸出溶剂。通过柱色谱(200 g 硅胶，正庚烷/TBME 5:1)纯化粗制品(24.18 g)。获得为橙色固体的标题化合物(17.23 g, 37.60 mmol, 70%)。

$^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6): 4.22 (s, 5 H Cp), 3.11 (s, 3 H, OMe), 3.04 (s, 3 H, OMe); $^{31}\text{P-NMR}$ (C_6D_6 , 121 MHz): 81.7-80.4 (m, br)。

c)制备(Me = 甲基)



在配备有氩气入口的 100 ml 圆底烧瓶中, 在氩气下将如在 b) 中描述的那样制备的化合物(1.00 g, 2.18 mmol)溶解在干 TBME (5.00 ml) 中和正己烷(5.00 ml)中并将获得的溶液冷却至 -30°C 。这导致黄色固体沉淀。滴加仲丁基锂(1.3 M, 在环己烷中; 1.76 ml, 2.29 mmol, 1.05 当量)。这导致黄色固体逐渐地进入溶液, 溶液变为橙红色, 并在约 30 分钟后沉淀出橙色固体。在 -30°C 搅拌 2 h 之后, 滴加 2-溴苯甲醛(485 mg, 2.62 mmol, 2.2 当量), 将冷却浴移开并将悬浮液搅拌过夜(14 h), 同时升温至 RT。用饱和 NH_4Cl 溶液水解反应混合物, 添加 TBME(100 ml), 分离有机相并在 Na_2SO_4 上干燥。在旋转蒸发器上蒸馏出溶剂并通过柱色谱(200 g 硅胶, 正庚烷/TBME 5:1)纯化粗制品。获得为橙棕色固体的化合物(a) (849 mg, 1.32 mmol, 61%)和化合物(b) (334 mg, 0.52 mmol, 24%)。此外, 回收呈棕色油状的未反应的起始化合物(150 mg, 0.33 mmol, 15%)。

化合物(a) $^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6): 5.79 (d, 1 H), 4.42 (s, 5 H, Cp), 3.18 (s, 3 H, OMe), 2.97 (s, 3 H, OMe); $^{31}\text{P-NMR}$ (C_6D_6 , 121 MHz): 73.3 (m, br).

化合物(b) $^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6): 6.95 (d, 1 H), 4.45 (s, 5 H, Cp), 3.37 (s, 3 H, OMe), 3.18 (s, 3 H, OMe); $^{31}\text{P-NMR}$ (C_6D_6 , 121 MHz): 81.9 (m, br).

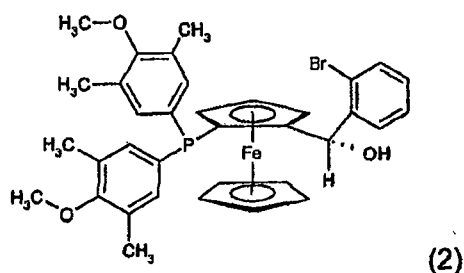
d)标题化合物(1)的制备

在配备有氩气入口的 250 ml 圆底烧瓶中, 在氩气下将二茂铁基化合物(a) (1.47 g, 2.29 mmol)溶解在干 TBME (30 ml)和干甲苯(6 ml)的混合物中并将溶液冷却至 0°C 。滴加 HCl 溶液(2 M, 在乙醚中; 4.57 ml, 9.14 mmol, 4.00 当量), 导致无色油沉积在容器的壁上。在 0°C 搅拌过夜(14 h)后, 在油泵真空器 (oil pump vacuum) 中将溶液蒸发至干。添加 TBME (20 ml) 并在氩气下通过浸液烧结玻璃滤器 (immersion frit)

滤出获得的白色沉淀。将黄色滤液冷却至 -30°C ，并滴加苯基 MgBr 溶液 (1 M, 在 THF 中; 11.45 ml, 11.45 mmol, 5.00 当量)。将反应混合物搅拌 5 h, 同时升温至 RT 并用 NaHCO_3 溶液(50 ml)水解。分离有机相, 用 TBME (100 ml)萃取水相, 在 Na_2SO_4 上干燥合并的有机相并在旋转蒸发器上蒸出溶剂。在氩气下将粗制品溶解在甲苯(10 ml)中, 并添加 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU) (767 mg, 5.04 mmol, 2.2 当量)。将反应混合物在 80°C 搅拌 2 h 并在旋转蒸发器上蒸出溶剂。通过柱色谱(100 g 硅胶, 正庚烷/TBME 5:1)纯化获得的粗制品。获得为黄色固体的磷 (1) (953 mg, 75%)。

$^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6), 选择的特征信号: 4.36 (s, br, 1 H), 4.20 (s, 5 H, Cp), 4.08 (s, br, 1 H), 3.85 (s, br, 1 H); $^{31}\text{P-NMR}$ (C_6D_6 , 121 MHz): -21.8 (s)。

实施例 A2: 制备

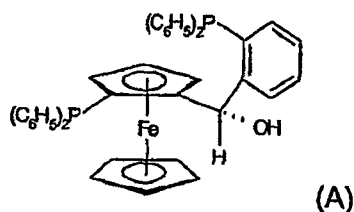


使用与实施例 A1d 相似的方法, 来自实施例化合物 A1c 的化合物(a)与二(3,5-二甲基-4-甲氧基苯基)镁溴化物反应。获得为黄色固体的磷 (2)。

$^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6), 选择的特征信号: 4.08 (s, 5 H, Cp), 3.24 (s, 6 H, OCH_3), 3.20 (s, 6 H, OCH_3), 2.05 (s, 6 H, CH_3), 1.95 (s, 6 H, CH_3); $^{31}\text{P-NMR}$ (C_6D_6 , 121 MHz): -23.3 (s)。

B)二磷的制备

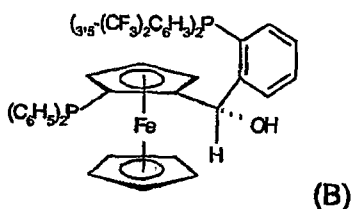
实施例 B1: 式(A)的(S)-1-二苯基磷基-2-[α -(S)-羟基(邻二苯基磷基苯基)甲基]二茂铁的制备



配备有氩气入口的 100 ml 圆底烧瓶中, 在氩气下将氢化钾(47 mg, 1.17 mmol, 1.30 当量)悬浮在干 THF(1.00 ml)中并将混合物冷却至 0 °C。滴加溶解在干 THF (4.00 ml)中的化合物 (1) (500 mg, 0.90 mmol) 并将获得的溶液在 RT 搅拌 1 小时。将溶液冷却至-78 °C, 滴加叔丁基锂 (1.5 M, 在戊烷中; 1.20 ml, 1.80 mmol, 2.00 当量)并将该混合物在-78 °C 搅拌 30 分钟。在-78 °C 将 ClPC₆H₅ (238 mg, 1.08 mmol, 1.20 当量)滴加到获得的暗红色溶液中, 将溶液在-78 °C 搅拌 30 分钟并随后在 RT 搅拌 10 分钟。用饱和的 NH₄Cl 溶液(10 ml)水解反应混合物, 添加 TBME (50 ml), 分开有机相并在 Na₂SO₄ 上干燥。然后在旋转蒸发器上蒸出溶剂并通过柱色谱(10 g 硅胶, 正庚烷/TBME 10:1)纯化粗制品。获得为黄色固体的化合物(A) (184 mg, 0.28 mmol, 31%)。

¹H-NMR (C₆D₆), 选择的特征信号: 3.97 (s, 5 H, Cp), 3.92-3.88 (m, 1 H), 3.71- 3.68 (m, 1 H), 2.87-2.83 (m, 1 H); ³¹P-NMR (C₆D₆, 121 MHz): -16.8 (d), -21.6 (d)。

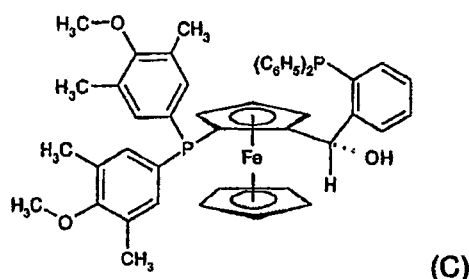
实施例 B2: 式(B)的(S)-1-二苯基膦基-2-[α-(S)-羟基(邻二((3,5-二(三氟甲基)苯基)膦基苯基)甲基]二茂铁的制备



使用氯二(3,5-二(三氟甲基)-苯基)膦重复实施例 B1 的方法。获得为黄色固体的化合物 B。

¹H-NMR (C₆D₆), 选择的特征信号: 4.21-4.20 (m, br, 1 H), 3.89-3.84 (m, br, 1 H), 3.84 (s, 5 H, Cp), 3.74-3.70 (m, br, 1 H), 2.95 (s, 1 H), 2.71 (s, br, 1 H); ³¹P-NMR (C₆D₆, 121 MHz): -13.8 (d), -22.9 (d)。

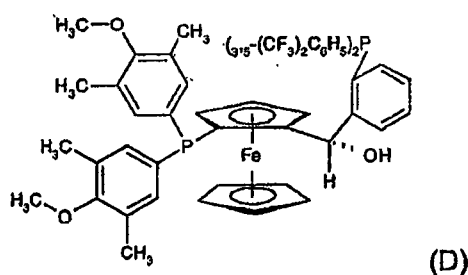
实施例 B3: 式(C)的(S)-1-二(3,5-二甲基-4-甲氧基苯基)膦基-2-[α -(S)-羟基(邻二苯基膦基苯基)甲基]二茂铁的制备



使用来自实施例 A2 的化合物(2)重复实施例 B1 的方法。获得为黄色固体的化合物 C。

$^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6), 选择的特征信号: 4.03 (s, 5 H, Cp), 3.23 (s, 6 H, OCH_3), 3.17 (s, 6 H, OCH_3), 2.26 (s, 6 H, CH_3), 1.94 (s, 6 H, CH_3); $^{31}\text{P-NMR}$ (C_6D_6 , 121 MHz): -16.9 (d), -23.6 (d)。

实施例 B4: 式 D 的(S)-1-二(3,5-二甲基-4-甲氧基苯基)膦基-2-[α -(S)-羟基(邻二((3,5-二(三氟甲基)苯基)膦基苯基)甲基]二茂铁的制备



使用来自实施例 A2 的化合物(2)和氯二(3,5-二(三氟甲基)苯基)膦重复实施例 B1 的方法。获得为黄色固体的化合物 D。

$^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6), 选择的特征信号: 3.75 (s, 5 H, Cp), 3.21 (s, 6 H, OCH_3), 3.15 (s, 6 H, OCH_3), 2.03 (s, 6 H, CH_3), 1.88 (s, 6 H, CH_3); $^{31}\text{P-NMR}$ (C_6D_6 , 121 MHz): -14.1 (d), -24.7 (d)。

C) 金属络合物的制备

通用方法: 在充满氩气的 Schlenk 容器中, 通过将例如 4.73 mg (0.01265 mmol) 的 $[\text{Rh}(\text{降冰片二烯})_2]\text{BF}_4$ 或另一种金属络合物和 8.96

mg (0.0133 mmol)的二膦配体溶解在 5 ml 脱气的甲醇中来制备催化剂溶液。

D)应用实施例

实施例 D1: 反式-乙酰胺基肉桂酸甲酯的氢化

将 0.555 g (2.53 mmol)的反式-乙酰胺基肉桂酸甲酯和 5 ml 脱气的甲醇相继引入到充满氢气的 Schlenk 容器中。在第二个充满氢气的 Schlenk 容器中制备由 4.73 g (0.01265 mmol)[Rh(降冰片二烯)₂]BF₄·8.77 mg (0.0133 mmol)配体 A 和 5 ml 脱气甲醇组成的催化剂溶液。然后通过钢毛细管将此溶液和该催化剂溶液相继转移到充满氢气的 50 ml 玻璃反应器中。底物/催化剂的比率(s/c)为 200。将反应器封闭并通过 4 个冲洗周期设定 1.05 bar 的压力(增压至 1 bar 的氢)。将加压釜恒温在 25℃并通过接通搅拌来启动反应。反应器搅拌 1 h。打开反应器后,分离微红的反应溶液。转化率是用数量表示的(通过 GC 和 ¹H-NMR 测定)。在旋转蒸发器上除去溶剂给出对映异构纯度为 99.1% ee 的 (S)-N-乙酰基苯基丙氨酸甲基酯的数量收率(通过 GC 测定;柱: Chirasil-L-Val)。

比较: 使用(S)-1-二苯基膦基-2-[α-(S)-甲氧基(邻二苯基膦基苯基)-甲基]二茂铁(甲氧基-TANIAPHOS)作为配体。

使用与实施例 D1 的类似的方法。用 8.96 mg (0.0133 mmol)配体甲氧基-TANIAPHOS 代替配体 A。转化率为 100%。在旋转蒸发器上除去溶剂给出对映异构纯度为 99% ee 的(S)-N-乙酰基苯基丙氨酸甲基酯的数量收率。

实施例 D2: 衣康酸二甲酯的氢化

使用与实施例 D1 的类似的方法。使用 0.4 g (2.53 mmol) 衣康酸二甲酯作为起始原料,并用 8.77 mg (0.0133 mmol)A 作为配体。转化率为 100%。在旋转蒸发器上除去溶剂给出对映异构纯度为 99.5% ee 的(2R)-琥珀酸二甲酯的数量收率。

比较:

使用与实施例 D2 的类似的方法。用 8.96 mg (0.0133 mmol)甲氧基 TANIAPHOS 代替配体 A。转化率为 100%。在旋转蒸发器上除去溶剂

给出对映异构纯度>99.4% ee 的(2R)-琥珀酸二甲酯的数量收率。

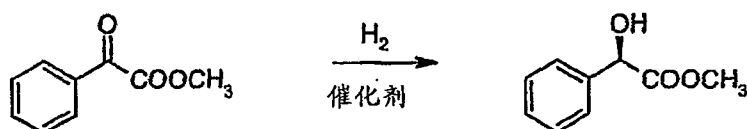
实施例 D3: 肉桂酸 2-甲酯的氢化

将 0.41 g (2.53 mmol) 肉桂酸 2-甲酯和 5 ml 脱气的甲醇相继引入到充满氢气的 Schlenk 容器中。在第二个充满氢气的 Schlenk 容器中制备由 4.73 mg (0.01265 mmol)[Rh(降冰片二烯)₂]BF₄、8.77 mg (0.0133 mmol) 配体 A 和 5 ml 脱气甲醇组成的催化剂溶液。然后通过钢毛细管将此溶液和该催化剂溶液相继转移到充满氢气的 50 ml 玻璃反应器中。底物/催化剂的比率为 200。将反应器封闭并通过 4 个冲洗周期设定 5 bar 的压力(增压至 10 bar 的氢)。将加压釜恒温在 25℃ 并通过接通搅拌来启动反应。反应器搅拌 19 h。打开反应器后, 分离微红的反应溶液。转化率是用数量表示的(通过 GC 和 ¹H-NMR 测定)。在旋转蒸发器上除去溶剂给出对映异构纯度为 29 % ee 的 2-甲基-3-苯基丙酸的数量收率(在转化成为甲基酯后通过 HPLC 测定; 柱: Chiracel OB)。

比较:

使用与实施例 D3 的相似的方法。使用 8.96 mg (0.0133 mmol) 甲氧基-TANIAPHOS 代替配体 A。转化率为 100%。在旋转蒸发器上除去溶剂给出对映异构纯度为 30% ee 的 2-甲基-3-苯基丙酸的数量收率。

实施例 D4: 苯基乙醛酸甲酯的氢化



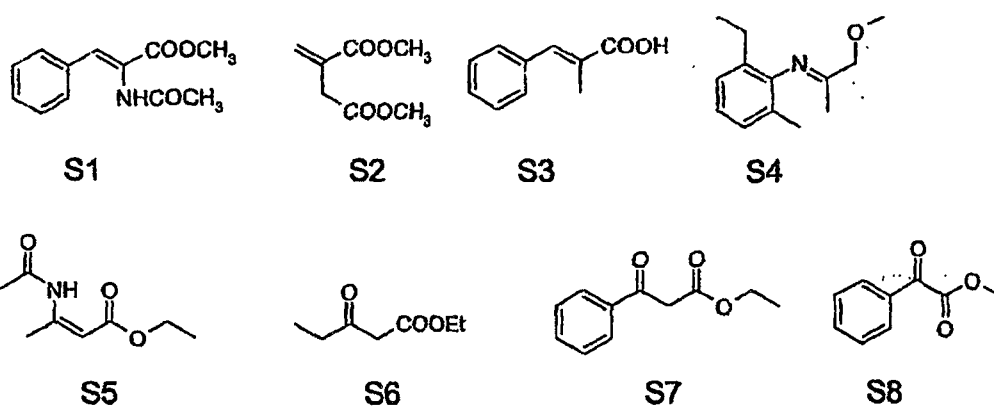
将 0.415 g (2.53 mmol) 苯基乙醛酸甲酯和 5 ml 脱气的甲醇相继引入到充满氢气的 Schlenk 容器中。在第二个充满氢气的 Schlenk 容器中制备由 4.73mg (0.01265 mmol)[Rh(降冰片二烯)₂]BF₄、8.77 mg (0.0133 mmol)配体 A 和 5 ml 脱气甲醇组成的催化剂溶液。然后通过钢毛细管将此溶液和该催化剂溶液相继转移到充满氢气的 50 ml 玻璃反应器中。底物/催化剂的比率为 200。将反应器封闭并通过 4 个冲洗周期设定 80 bar 的压力(增压至 20 bar 的氢)。将加压釜恒温在 25℃ 并通过接通搅拌来启动反应。反应器搅拌 19 h。打开反应器后, 分离微红的

反应溶液。转化率是用数量表示的(通过 GC 和 $^1\text{H-NMR}$ 测定)。在旋转蒸发器上除去溶剂给出对映异构纯度为 42 % ee 的(s)-乳酸甲酯的数量收率(在转化成为甲基酯后通过 HPLC 测定; 柱: Chiracel OJ)。

比较:

使用与实施例 D4 的相似的方法。使用 8.96 mg (0.0133 mmol) 甲氧基-TANIAPHOS 代替配体 A。转化率为 100%。在旋转蒸发器上除去溶剂给出对映异构纯度为 19% ee 的(s)-乳酸甲酯的数量收率。

实施例 D5-D22: 多种初始原料的氢化



实验方法与实施例 D1 的相似。总是使用 2.53 mmol 的起始原料, 且底物与催化剂的比率(s/c)总是为 200。反应参数和结果汇总于下面的表 1。

在实施例 5、11、16 和 20 中, 使用甲苯(10 ml)作为溶剂。在实施例 6 至 8、12、13、17、18、21 和 22 中, 使用乙醇(10 ml, 在实施例 6 和 17 中为 9.5 ml)作为溶剂。在实施例 9、10、14、15 和 19 中, 使用甲醇(10 ml)作为溶剂。

表 1:

实施例	起始原料	金属络合物	配体	添加剂	压力 (H ₂) [bar]	温度 [°C]	时间 [h]	转化率 [%]	e.e. [%]	构型
5	S4	[Ir(环辛二烯)Cl] ₂	B	TBAI/TFA	80	25	19	48	67	R
6	S5	[Rh(降冰片二烯) ₂]BF ₄	B	TFE	1	25	1	59.6	68.2	S
7	S6	[RuL ₂ (对甲基异丙基苯)] ₂	B	HCl	80	80	20	100	93.4	S
8	S7	[RuL ₂ (对甲基异丙基苯)] ₂	B	HCl	80	80	21	100	98.4	R
9	S1	[Rh(降冰片二烯) ₂]BF ₄	C		1	25	1	100	97.2	S
10	S3	[Rh(降冰片二烯) ₂]BF ₄	C		5	25	19	75	87.2	2
11	S8	[Ir(环辛二烯)Cl] ₂	C		80	25	20	88.5	59.2	R
12	S6	[RuL ₂ (对甲基异丙基苯)] ₂	C	HCl	80	80	21	100	98.2	S
13	S7	[RuL ₂ (对甲基异丙基苯)] ₂	C	HCl	80	80	20	100	91.8	S
14	S1	[Rh(降冰片二烯) ₂]BF ₄	D		1	25	1	100	98.4	S
15	S2	[Rh(降冰片二烯) ₂]BF ₄	D		1	25	1	100	99.4	R
16	S4	[Ir(环辛二烯)Cl] ₂	D	TBAI/TFA	80	25	16	50	59	R
17	S5	[Rh(降冰片二烯) ₂]BF ₄	D	TFE	1	25	1	98.8	80.4	S
18	S6	[RuL ₂ (对甲基异丙基苯)] ₂	D	HCl	80	80	15	100	95.6	S
19	S1	[Rh(降冰片二烯) ₂]BF ₄	E		1	25	1	100	99.5	S
20	S4	[Ir(环辛二烯)Cl] ₂	E	TBAI/TFA	80	25	15.5	100	52	R
21	S6	[RuL ₂ (对甲基异丙基苯)] ₂	E	HCl	80	80	16.5	98	98.6	S
22	S7	[RuL ₂ (对甲基异丙基苯)] ₂	E	HCl	80	80	16	100	92.9	S

*) : TFE: 0.5 ml 的 3,3,3-三氟乙醇; TBAI: 四丁基铵碘化物 (TBAI/铱为 2); TFA: 30 μl 的三氟乙酸; HCl: 60 μl 的 1N HCl 水溶液