



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104030950 B

(45)授权公告日 2017.01.04

(21)申请号 201410219928.9

C07F 15/00(2006.01)

(22)申请日 2010.03.17

(56)对比文件

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104030950 A

CN 1926083 A, 2007.03.07,

JP S62501068 A, 1987.04.30,

CN 101102997 A, 2008.01.09,

CN 1537088 A, 2004.10.13,

(43)申请公布日 2014.09.10

(30)优先权数据

0904553.5 2009.03.17 GB

0913166.5 2009.07.29 GB

61/221,690 2009.06.30 US

Serafino Gladiali等. Asymmetric transfer hydrogenation: chiral ligands and applications.《Chemical Society Reviews》.2005,第35卷Scheme 5、8,第229页右栏Fig.4.

(62)分案原申请数据

201080016781.3 2010.03.17

Serafino Gladiali等. Asymmetric transfer hydrogenation: chiral ligands and applications.《Chemical Society Reviews》.2005,第35卷第229页右栏Fig.4.

(73)专利权人 约翰森·马瑟公开有限公司

地址 英国伦敦

FUNG K. CHEUNG ET AL. An Investigation into the Tether length and Substitution Pattern of Arene-Substituted Complexes for Asymmetric Transfer Hydrogenation of Ketones.《ORGANIC LETTERS》.2007,第9卷(第22期),Scheme 1.

(72)发明人 A·戴克 D·M·格兰杰

J·A·梅德洛克 H·G·内登

J·J·M·勒佩

S·J·罗斯布雷德 A·赛格

V·西瓦库玛 A·扎诺蒂-杰罗萨

JOSE E.D. MARTINS ET AL. Further 'tethered' Ru(II) catalysts for asymmetric transfer hydrogenation (ATH) of ketones (续)

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 汪宇伟

审查员 李占成

(51)Int.Cl.

C07C 311/05(2006.01)

C07C 311/07(2006.01)

C07C 311/18(2006.01)

C07C 303/40(2006.01)

B01J 31/22(2006.01)

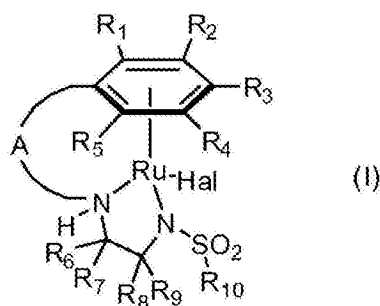
权利要求书3页 说明书24页

(54)发明名称

在Ru(II)催化剂存在下氢化酮类的方法

(57)摘要

本发明涉及氢化包含碳-杂原子双键的底物的方法,该方法包括使底物与氢气在氢化催化剂存在下反应,其中该氢化催化剂为式(I)的络合物:R₁₋₁₀、A和Hal如说明书中定义。本发明还提供式(I)的络合物及其中间体的制备方法。



[接上页]

(56)对比文件

the use of a benzylic linker and a cyclohexyldiamine ligand.《J.

ORGANOMET.CHEM.》.2008,第693卷(第23期),

Scheme 2.

Takeshi Ohkuma等.Asymmetric

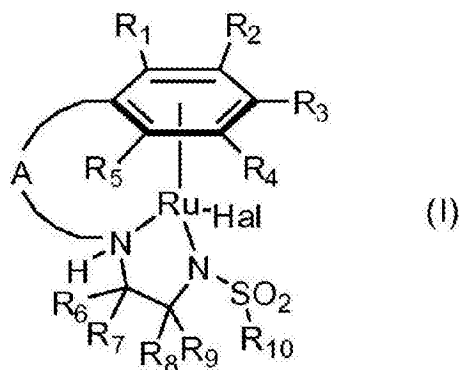
Hydrogenation of alpha-Hydroxy Ketones

Catalyzed by MsDPEN-Cp*Ir(III) Complex.

《ORGANIC LETTERS》.2007,第9卷(第13期),第

2566页Scheme 1,Table 1.

1. 氢化包含碳-杂原子双键的底物的方法, 该方法包括使所述底物与氢气在氢化催化剂存在下反应的步骤, 其中所述氢化催化剂为式(I)的络合物:



其中,

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 各自独立地选自氢、任选取代的直链、支化或环状 C_{1-20} 烷基、任选取代的直链、支化或环状 C_{1-20} 烷氧基、任选取代的 C_{6-20} 芳基、任选取代的 C_{6-20} 芳氧基、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NR_{20}R_{21}$ 、 $-COOH$ 、 $COOR_{20}$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONR_{20}R_{21}$ 和 $-CF_3$, 其中取代基选自一个或多个直链、支化或环状 C_{1-20} 烷基、直链、支化或环状 C_{1-20} 烷氧基、 C_{6-20} 芳基、 C_{6-20} 芳氧基、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NR_{30}R_{31}$ 、 $-COOR_{30}$ 、 $-CONR_{30}R_{31}$ 和 $-CF_3$;

R_1 和 R_2 、 R_2 和 R_3 、 R_3 和 R_4 或 R_4 和 R_5 一起形成由6-10个碳原子组成的芳环, 该芳环任选地被一个或多个直链、支化或环状 C_{1-20} 烷基、直链、支化或环状 C_{1-20} 烷氧基、 C_{6-20} 芳基、 C_{6-20} 芳氧基、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NR_{20}R_{21}$ 、 $-COOR_{20}$ 、 $-CONR_{20}R_{21}$ 和 $-CF_3$ 取代;

R_6 、 R_7 、 R_8 和 R_9 各自独立地选自氢、任选取代的直链、支化或环状 C_{1-20} 烷基、任选取代的直链、支化或环状 C_{1-20} 烷氧基、任选取代的 C_{6-20} 芳基和任选取代的 C_{6-20} 芳氧基, 其中取代基选自一个或多个直链、支化或环状 C_{1-20} 烷基、直链、支化或环状 C_{1-20} 烷氧基、 C_{6-20} 芳基、 C_{6-20} 芳氧基、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NR_{20}R_{21}$ 、 $-COOR_{20}$ 、 $-CONR_{20}R_{21}$ 和 $-CF_3$, 或者

R_6 和 R_7 连同它们所连接的碳原子一起和/或 R_8 和 R_9 连同它们所连接的碳原子一起形成任选取代的 C_{3-20} 环烷基或任选取代的 C_{2-20} 环烷氧基, 其中取代基选自一个或多个直链、支化或环状 C_{1-20} 烷基、直链、支化或环状 C_{1-20} 烷氧基、 C_{6-20} 芳基、 C_{6-20} 芳氧基、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NR_{20}R_{21}$ 、 $-COOR_{20}$ 、 $-CONR_{20}R_{21}$ 和 $-CF_3$, 或者

R_6 和 R_7 之一与 R_8 和 R_9 之一一起形成任选取代的 C_{5-10} 环烷基或任选取代的 C_{5-10} 环烷氧基, 其中取代基独立地选自一个或多个直链、支化或环状 C_{1-20} 烷基、直链、支化或环状 C_{1-20} 烷氧基、 C_{6-20} 芳基、 C_{6-20} 芳氧基、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NR_{20}R_{21}$ 、 $-COOR_{20}$ 、 $-CONR_{20}R_{21}$ 和 $-CF_3$, 或者

R_{10} 为任选取代的直链、支化或环状 C_{1-10} 烷基、任选取代的 C_{6-10} 芳基或 $-NR_{11}R_{12}$, 其中取代基选自一个或多个直链、支化或环状 C_{1-10} 烷基、直链、支化或环状 C_{1-10} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳氧基、 $-Hal$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NR_{20}R_{21}$ 、 $-COOR_{20}$ 、 $-CONR_{20}R_{21}$ 和 $-CF_3$; 条件是 R_{10} 不为甲基;

R_{11} 和 R_{12} 独立地选自氢、任选取代的直链、支化或环状 C_{1-10} 烷基和任选取代的 C_{6-10} 芳基, 其中取代基选自一个或多个直链、支化或环状 C_{1-10} 烷基、直链、支化或环状 C_{1-10} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳氧基、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NR_{20}R_{21}$ 、 $-COOR_{20}$ 、 $-CONR_{20}R_{21}$ 和 $-CF_3$, 或者

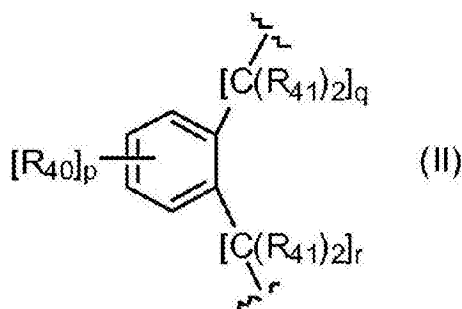
R_{11} 和 R_{12} 连同它们所连接的氮原子一起形成任选取代的 C_{2-10} 环烷基-氨基, 其中取代基选自一个或多个直链、支化或环状 C_{1-10} 烷基、直链、支化或环状 C_{1-10} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳氧基、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NR_{20}R_{21}$ 、 $-COOR_{20}$ 、 $-CONR_{20}R_{21}$ 和 $-CF_3$;

R₂₀和R₂₁独立地选自氢、任选取代的直链、支化或环状C₁₋₂₀烷基、任选取代的直链、支化或环状C₁₋₂₀烷氧基、任选取代的C₆₋₂₀芳基、任选取代的C₆₋₂₀芳氧基、-OH、-CN、-NR₃₀R₃₁、-COOR₃₀、-CONR₃₀R₃₁和-CF₃，其中取代基选自一个或多个直链、支化或环状C₁₋₂₀烷基、直链、支化或环状C₁₋₂₀烷氧基、C₆₋₂₀芳基、C₆₋₂₀芳氧基、-OH、-CN和-CF₃；

R₃₀和R₃₁独立地选自氢、任选取代的直链、支化或环状C₁₋₂₀烷基、任选取代的直链、支化或环状C₁₋₂₀烷氧基、任选取代的C₆₋₂₀芳基、任选取代的C₆₋₂₀芳氧基、-OH、-CN和-CF₃，其中取代基选自一个或多个直链、支化或环状C₁₋₂₀烷基、直链、支化或环状C₁₋₂₀烷氧基、C₆₋₂₀芳基、C₆₋₂₀芳氧基、-OH、-CN和-CF₃；

A为任选取代的直链或支链C₂₋₅烷基，其中取代基选自一个或多个直链、支化或环状C₁₋₁₀烷基、直链、支化或环状C₁₋₁₀烷氧基、C₆₋₁₀芳基和C₆₋₁₀芳氧基，或者

A为式(II)的基团：



其中p为选自1、2、3或4的整数；

每个R₄₀独立地选自直链、支化或环状C₁₋₂₀烷基、直链、支化或环状C₁₋₂₀烷氧基、C₆₋₂₀芳基、C₆₋₂₀芳氧基、-OH、-CN或-CF₃；

q和r独立地是选自0、1、2或3的整数，其中q+r=1、2或3；

每个R₄₁独立地选自氢、直链、支化或环状C₁₋₂₀烷基、直链、支化或环状C₁₋₂₀烷氧基、C₆₋₂₀芳基、C₆₋₂₀芳氧基、-OH、-CN和-CF₃；以及

Ha1为卤素。

2. 权利要求1的方法，其中R₁、R₂、R₃、R₄和R₅各自独立地选自氢、直链C₁₋₁₀烷基和支链C₁₋₁₀烷基。

3. 权利要求2的方法，其中R₁、R₂、R₃、R₄和R₅各自独立地选自氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。

4. 权利要求3的方法，其中R₁、R₂、R₃、R₄和R₅各自是氢。

5. 权利要求1的方法，其中R₆、R₇、R₈和R₉各自独立地选自氢和任选取代的C₆₋₁₀芳基。

6. 权利要求5的方法，其中R₆、R₇、R₈和R₉各自独立地选自氢或苯基。

7. 权利要求1的方法，其中R₆和R₇之一为苯基而另一个为氢。

8. 权利要求1的方法，其中R₈和R₉之一为苯基而另一个为氢。

9. 权利要求1的方法，其中R₆、R₇、R₈和R₉是氢。

10. 权利要求1的方法，其中R₁₀为任选取代的直链、支化或环状C₁₋₁₀烷基、任选取代的C₆₋₁₀芳基，其中取代基选自一个或多个直链、支化或环状C₁₋₁₀烷基、直链、支化或环状C₁₋₁₀烷氧基、C₆₋₁₀芳基、C₆₋₁₀芳氧基、-Ha1或-CF₃。

11. 权利要求1的方法，其中R₁₀为任选地被一个或多个直链或支链C₁₋₁₀烷基取代的直链

或支链C₁₋₁₀烷基或C₆₋₁₀芳基。

12. 权利要求1的方法, 其中R₁₀为甲基、对甲氧基苯基、对氯苯基、三氟甲基、3,5-二甲基苯基、2,4,6-三甲基苯基、2,4,6-三异丙基苯基、4-叔丁基苯基、五甲基苯基或2-萘基。

13. 权利要求1的方法, 其中A为-(CH₂)₂-、-(CH₂)₃-、-(CH₂)₄-或-(CH₂)₅-。

14. 权利要求1的方法, 其中Hal为氯、溴或碘。

15. 权利要求1的方法, 其中有待氢化的底物为羰基或亚氨基。

16. 权利要求1的方法, 其进一步包括溶剂。

17. 权利要求16的方法, 其中所述溶剂包括醇。

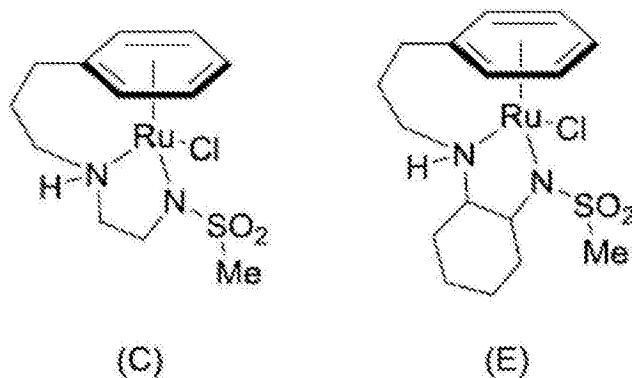
18. 权利要求1的方法, 其进一步包括银盐。

19. 权利要求1的方法, 其进一步包括氟化磷酸。

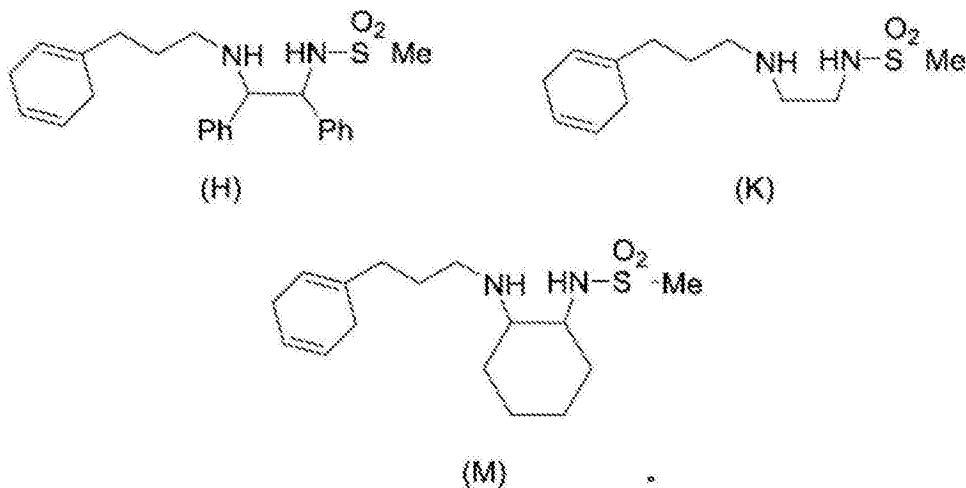
20. 权利要求19的方法, 其所述氟化磷酸为三氟甲磺酸。

21. 式(I)络合物, 其中所述络合物如权利要求1-14任一项中所定义。

22. 权利要求21的式(I)络合物, 其选自:



23. 式(VIII)的化合物, 或者其酸加成盐, 所述式(VIII)的化合物选自:



在Ru(II)催化剂存在下氢化酮类的方法

[0001] 本申请是申请日为2010年3月17日、申请号为201080016781.3、发明名称为“在Ru(II)催化剂存在下氢化酮类的方法”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 本发明涉及催化氢化包含碳-杂原子双键的底物的方法。特别地,本发明涉及用 η^6 芳烃钌单磺化二胺络合物催化氢化羰基或亚氨基(iminyl)化合物。

[0003] 系链催化剂(tethered catalyst)已经用于不对称转移氢化反应(例如参见Hayes等,J.Am.Chem.Soc.,2005,127,7318,Cheung等,Organic Letters,2007,9(22),4659,Morris等,J.Org.Chem.,2006,71,7035以及Martins等,J.Organomet.Chem.,2008,693,3527)。转移氢化条件利用甲酸和三乙胺。氢化反应与转移氢化反应的不同在于使用氢气而不用诸如甲酸和三乙胺之类的试剂。

[0004] 所用术语和习语的定义

[0005] 结构部分或取代基的连接点由“-”表示。例如,-OH通过氧原子连接。

[0006] “烷基”是指直链、支化或环状的饱和烃基。在某些实施方案中,烷基可以具有1-20个碳原子,在某些实施方案中为1-15个碳原子,在某些实施方案中为1-10个碳原子。碳原子数与基团相称,例如,环烷基必须具有至少3个碳原子以成环。烷基可以是未取代的或取代的。除非另作规定,烷基可以在任何合适的碳原子上进行连接,以及如果取代的话可以在任何合适的原子上受到取代。典型的烷基包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、环丁基、正戊基、环戊基、正己基、环己基等。

[0007] “烷氧基”是指-O-烷基,其中烷基如上所述。

[0008] “烯基”是指直链、支化或环状的具有至少一个碳-碳双键的不饱和烃基。该基团围绕每个双键可以呈顺式或反式构型。在某些实施方案中,烯基可以具有2-20个碳原子,在某些实施方案中为2-15个碳原子,在某些实施方案中为2-10个碳原子。烯基可以是未取代的或取代的。除非另作规定,烯基可以在任何合适的碳原子上进行连接,以及如果取代的话可以在任何合适的原子上受到取代。烯基的实例包括但不限于乙烯基、2-丙烯基(烯丙基)、1-甲基乙烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、环丁-1,3-二烯基等。

[0009] “炔基”是指直链、支化或环状的具有至少一个碳-碳三键的不饱和烃基。在某些实施方案中,炔基可以具有2-20个碳原子,在某些实施方案中为2-15个碳原子,在某些实施方案中为2-8个碳原子。碳原子数与基团相称,例如,具有至少一个碳-碳三键的环状基团必须具有足够的碳原子数以便形成环状基团。炔基可以是未取代的或取代的。除非另作规定,炔基可以在任何合适的碳原子上进行连接,以及如果取代的话可以在任何合适的原子上受到取代。炔基的实例包括但不限于乙炔基、丙-1-炔基、丙-2-炔基、1-甲基丙-2-炔基、丁-1-炔基、丁-2-炔基、丁-3-炔基等。

[0010] “芳基”是指芳族碳环基团。芳基可以具有单个环或多个的稠环。在某些实施方案中,芳基可以具有6-20个碳原子,在某些实施方案中为6-15个碳原子,在某些实施方案中为6-10个碳原子。芳基可以是未取代的或取代的。除非另作规定,芳基可以在任何合适的碳原子上进行连接,以及如果取代的话可以在任何合适的原子上受到取代。芳基的实例包括但不限于苯基、萘基、蒽基等。

[0011] “芳氧基”是指-O-芳基,其中芳基如上所述。

[0012] “Hal”是指卤素而且可以选自氟、氯、溴和碘。

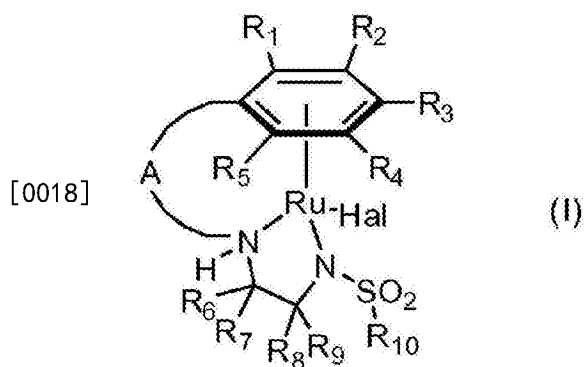
[0013] “杂烷基”是指其中一个或多个碳原子独立地被一个或多个杂原子(例如氮、氧、磷和/或硫原子)代替的直链、支化或环状的饱和烃基。在某些实施方案中,杂烷基可以具有1-20个碳原子,在某些实施方案中为1-15个碳原子,在某些实施方案中为1-10个碳原子。碳原子数与基团相称,例如,杂环烷基必须连同杂原子一起具有足够的碳原子数以成环。杂烷基可以是未取代的或取代的。除非另作规定,烷基可以在任何合适的原子上进行连接,以及如果取代的话可以在任何合适的原子上受到取代。杂烷基的实例包括但不限于醚、胺、硫醚、环氧化物、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、硫杂丙环基(thiiranyl)等。

[0014] “杂芳基”是指其中一个或多个碳原子独立地被一个或多个杂原子(例如氮、氧、磷和/或硫原子)代替的芳族碳环基团。在某些实施方案中,杂芳基可以具有3-20个碳原子,在某些实施方案中为3-15个碳原子,在某些实施方案中为3-10个碳原子。杂芳基可以是未取代的或取代的。除非另作规定,杂芳基可以在任何合适的原子上进行连接,以及如果取代的话可以在任何合适的原子上受到取代。杂芳基的实例包括但不限于呋喃基、吡咯基、噁唑基、吡咯基、N-甲基-吡咯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、噻唑基、噻吩基等。

[0015] 发明详述

[0016] 已经发现包含碳-杂原子双键的底物可以在氢气和系链 η^6 芳烃钌单磺化二胺络合物存在下得到还原。在一些实施方案中,氢化是不对称的,而且可以在高度对映异构体过量下得到被还原的底物。在一些实施方案中,当有待氢化的底物经过多官能化时,已经发现该系链催化剂对多官能基团的存在能复原(resilient),不会变得减活。

[0017] 因此,在一方面,本发明提供氢化包含碳-杂原子双键的底物的方法,该方法包括使所述底物与氢气在氢化催化剂存在下反应的步骤,其中所述氢化催化剂为式(I)的络合物:



[0019] 其中,

[0020] R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 各自独立地选自氢、任选取代的直链、支化或环状 C_{1-20} 烷基、任选取代的直链、支化或环状 C_{1-20} 烷氧基、任选取代的 C_{6-20} 芳基、任选取代的 C_{6-20} 芳氧基、-OH、CN、-NR₂₀R₂₁、-COOH、COOR₂₀、-CONH₂、-CONR₂₀R₂₁和-CF₃,其中取代基选自一个或多个直链、支化或环状 C_{1-20} 烷基、直链、支化或环状 C_{1-20} 烷氧基、 C_{6-20} 芳基、 C_{6-20} 芳氧基、-OH、-CN、-NR₃₀R₃₁、-COOR₃₀、-CONR₃₀R₃₁和-CF₃;

[0021] R_1 和 R_2 、 R_2 和 R_3 、 R_3 和 R_4 或 R_4 和 R_5 一起形成由6-10个碳原子组成的芳环,该芳环任选地被一个或多个直链、支化或环状 C_{1-20} 烷基、直链、支化或环状 C_{1-20} 烷氧基、 C_{6-20} 芳基、 C_{6-20}

芳氧基、-OH、-CN、-NR₂₀R₂₁、-COOR₂₀、-CONR₂₀R₂₁和-CF₃取代；

[0022] R₆、R₇、R₈和R₉各自独立地选自氢、任选取代的直链、支化或环状C₁₋₂₀烷基、任选取代的直链、支化或环状C₁₋₂₀烷氧基、任选取代的C₆₋₂₀芳基和任选取代的C₆₋₂₀芳氧基，其中取代基选自一个或多个直链、支化或环状C₁₋₂₀烷基、直链、支化或环状C₁₋₂₀烷氧基、C₆₋₂₀芳基、C₆₋₂₀芳氧基、-OH、-CN、-NR₂₀R₂₁、-COOR₂₀、-CONR₂₀R₂₁和-CF₃，或者

[0023] R₆和R₇连同它们所连接的碳原子一起和/或R₈和R₉连同它们所连接的碳原子一起形成任选取代的C₃₋₂₀环烷基或任选取代的C₂₋₂₀环烷氧基，其中取代基选自一个或多个直链、支化或环状C₁₋₂₀烷基、直链、支化或环状C₁₋₂₀烷氧基、C₆₋₂₀芳基、C₆₋₂₀芳氧基、-OH、-CN、-NR₂₀R₂₁、-COOR₂₀、-CONR₂₀R₂₁和-CF₃，或者

[0024] R₆和R₇之一与R₈和R₉之一一起形成任选取代的C₅₋₁₀环烷基或任选取代的C₅₋₁₀环烷氧基，其中取代基独立地选自一个或多个直链、支化或环状C₁₋₂₀烷基、直链、支化或环状C₁₋₂₀烷氧基、C₆₋₂₀芳基、C₆₋₂₀芳氧基、-OH、-CN、-NR₂₀R₂₁、-COOR₂₀、-CONR₂₀R₂₁和-CF₃，或者

[0025] R₁₀为任选取代的直链、支化或环状C₁₋₁₀烷基、任选取代的C₆₋₁₀芳基或-NR₁₁R₁₂，其中取代基选自一个或多个直链、支化或环状C₁₋₁₀烷基、直链、支化或环状C₁₋₁₀烷氧基、C₆₋₁₀芳基、C₆₋₁₀芳氧基、-Hal、-OH、-CN、-NR₂₀R₂₁、-COOR₂₀、-CONR₂₀R₂₁和-CF₃；

[0026] R₁₁和R₁₂独立地选自氢、任选取代的直链、支化或环状C₁₋₁₀烷基和任选取代的C₆₋₁₀芳基，其中取代基选自一个或多个直链、支化或环状C₁₋₁₀烷基、直链、支化或环状C₁₋₁₀烷氧基、C₆₋₁₀芳基、C₆₋₁₀芳氧基、-OH、-CN、-NR₂₀R₂₁、-COOR₂₀、-CONR₂₀R₂₁和-CF₃，或者

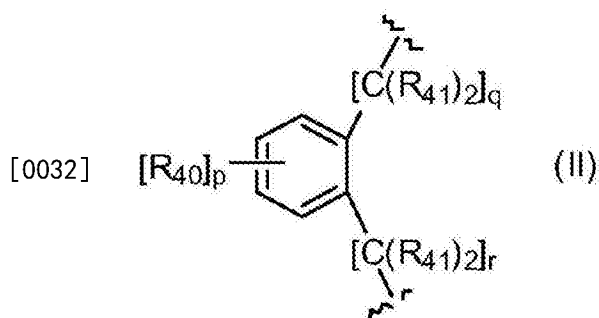
[0027] R₁₁和R₁₂连同它们所连接的氮原子一起形成任选取代的C₂₋₁₀环烷基-氨基，其中取代基选自一个或多个直链、支化或环状C₁₋₁₀烷基、直链、支化或环状C₁₋₁₀烷氧基、C₆₋₁₀芳基、C₆₋₁₀芳氧基、-OH、-CN、-NR₂₀R₂₁、-COOR₂₀、-CONR₂₀R₂₁和-CF₃；

[0028] R₂₀和R₂₁独立地选自氢、任选取代的直链、支化或环状C₁₋₂₀烷基、任选取代的直链、支化或环状C₁₋₂₀烷氧基、任选取代的C₆₋₂₀芳基、任选取代的C₆₋₂₀芳氧基、-OH、-CN、-NR₃₀R₃₁、-COOR₃₀、-CONR₃₀R₃₁和-CF₃，其中取代基选自一个或多个直链、支化或环状C₁₋₂₀烷基、直链、支化或环状C₁₋₂₀烷氧基、C₆₋₂₀芳基、C₆₋₂₀芳氧基、-OH、-CN和-CF₃；

[0029] R₃₀和R₃₁独立地选自氢、任选取代的直链、支化或环状C₁₋₂₀烷基、任选取代的直链、支化或环状C₁₋₂₀烷氧基、任选取代的C₆₋₂₀芳基、任选取代的C₆₋₂₀芳氧基、-OH、-CN和-CF₃，其中取代基选自一个或多个直链、支化或环状C₁₋₂₀烷基、直链、支化或环状C₁₋₂₀烷氧基、C₆₋₂₀芳基、C₆₋₂₀芳氧基、-OH、-CN和-CF₃；

[0030] A为任选取代的直链或支链C₂₋₅烷基，其中取代基选自一个或多个直链、支化或环状C₁₋₁₀烷基、直链、支化或环状C₁₋₁₀烷氧基、C₆₋₁₀芳基和C₆₋₁₀芳氧基，或者

[0031] A为式(II)的基团：



[0033] 其中p为选自1、2、3或4的整数；

[0034] 每个R₄₀独立地选自直链、支化或环状C₁₋₂₀烷基、直链、支化或环状C₁₋₂₀烷氧基、C₆₋₂₀芳基、C₆₋₂₀芳氧基、-OH、-CN或-CF₃；

[0035] q和r独立地是选自0、1、2或3的整数，其中q+r=1、2或3；

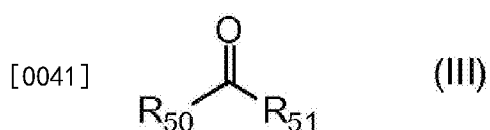
[0036] 每个R₄₁独立地选自氢、直链、支化或环状C₁₋₂₀烷基、直链、支化或环状C₁₋₂₀烷氧基、C₆₋₂₀芳基、C₆₋₂₀芳氧基、-OH、-CN和-CF₃；以及

[0037] Hal为卤素。

[0038] R₆、R₇、R₈和R₉所连接的碳原子可以是不对称的。因此式(I)的络合物可以是手性的，本发明的氢化方法为不对称氢化方法。设想的是手性催化剂和不对称氢化方法落入本发明范围内。

[0039] 在一种实施方案中，所述方法适合于选择性氢化羰基以提供相应的醇。

[0040] 合适的有待氢化的底物包括但不限于式(III)的羰基：



[0042] 其中，

[0043] R₅₀和R₅₁各自独立地选自氢、任选取代的直链、支化或环状C₁₋₂₀烷基、任选取代的直链、支化或环状C₂₋₂₀烯基、任选取代的C₂₋₂₀炔基、任选取代的C₆₋₂₀芳基、任选取代的直链、支化或环状C₁₋₂₀杂烷基、任选取代的C₃₋₂₀杂芳基、-NR₆₀R₆₁、-COR₆₀、-COOR₆₀、-CONR₆₀R₆₁、任选取代的-C₁₋₂₀烷基-COOR₆₀、任选取代的-C₁₋₂₀烷基-COR₆₀、任选取代的-C₁₋₂₀烷基-CONR₆₀R₆₁、任选取代的-C₂₋₂₀炔基-C₆₋₂₀芳基和任选取代的-C₂₋₂₀炔基-C₁₋₂₀烷基；或者

[0044] R₅₀和R₅₁由任选取代的C₁₋₂₀烷基、任选取代的C₁₋₂₀烷氧基或任选取代的C₂₋₂₀烯基连接；或者

[0045] R₅₀和R₅₁由任选取代的-(CH₂)_t-(邻-C₅₋₆芳基)-(CH₂)_u-链、任选取代的-(CH₂)_t-(邻-C₅₋₆芳基)-Q-(CH₂)_u-链或任选取代的-(CH₂)_t-(邻-C₅₋₆杂芳基)-(CH₂)_u-链连接以形成5、6或7元环，

[0046] 其中t为选自0或1的整数，

[0047] u为选自2、3或4的整数，

[0048] Q选自-O-、-N-和-SO₂-，

[0049] 其中取代基选自一个或多个直链、支化或环状C₁₋₂₀烷基、直链、支化或环状C₁₋₂₀烷氧基、C₆₋₂₀芳基、C₆₋₂₀芳氧基、直链、支化或环状C₁₋₂₀杂烷基、C₆₋₂₀杂芳基、直链或支化的三C₁₋₂₀烷基甲硅烷基-、-Hal、-OH、-CN、-NR₆₀R₆₁、-COR₆₀、-COOR₆₀、-CONR₆₀R₆₁和-CF₃，

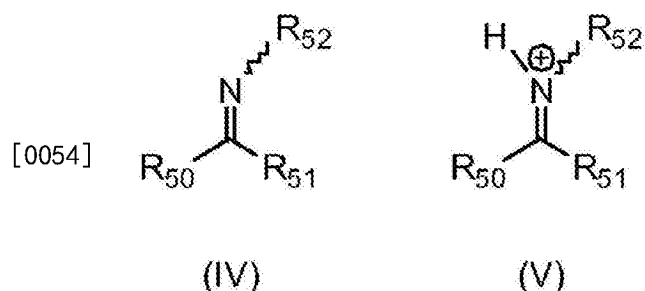
[0050] 其中R₆₀和R₆₁独立地选自氢、直链、支化或环状C₁₋₂₀烷基、直链、支化或环状C₁₋₂₀烷氧基、C₆₋₂₀芳基、C₆₋₂₀芳氧基和-OH。

[0051] 在一种实施方案中，当R₅₀和R₅₁连接形成5、6或7元环时，Q优选为-O-或-SO₂-。在另一实施方案中，有待氢化的底物可以选自任选取代的1-茚酮、任选取代的2-茚酮、任选取代的α-四氢萘酮、任选取代的β-四氢萘酮、任选取代的6,7,8,9-四氢-5-苯并环庚烯酮、任选取代的5,7,8,9-四氢-6H-苯并[A]环庚烯-6-酮、任选取代的苯并呋喃-3(2H)-酮、任选取代的4-二氢色原酮和任选取代的3,4-二氢-1-苯并氧杂卓-5(2H)-酮(benzoxepin-5(2H)-

one)。在一种实施方案中,取代基选自一个或多个直链、支化或环状C₁₋₂₀烷基和-Hal。在另一实施方案中,取代基选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、氟、氯、溴和碘。

[0052] 在另一实施方案中,所述方法适合于选择性氢化亚氨基以提供相应的胺。

[0053] 合适的有待氢化的底物包括但不限于式(IV)或(V)的化合物:



[0055] R₅₀和R₅₁如上文提及式(III)的羰基所述;

[0056] R₅₂选自氢、羟基、任选取代的直链、支化或环状C₁₋₂₀烷基、直链、支化或环状C₁₋₂₀烷氧基、任选取代的直链、支化或环状C₂₋₂₀烯基、任选取代的C₆₋₂₀芳基、任选取代的C₆₋₂₀芳氧基、任选取代的-C₁₋₂₀烷基-C₆₋₂₀芳基、任选取代的直链、支化或环状C₁₋₂₀杂烷基、任选取代的C₃₋₂₀杂芳基、-NR₇₀R₇₁、-COR₇₀、-COOR₇₀、-CONR₇₀R₇₁、任选取代的-C₁₋₂₀烷基-COOR₇₀、任选取代的-C₁₋₂₀烷基-COR₇₀、任选取代的-C₁₋₂₀烷基-CONR₇₀R₇₁、-SOR₇₀、-SO₂R₇₀、-P(O)(R₇₀)₂,或者

[0057] R₅₂与R₅₀和R₅₁之一连接以形成任选取代的C₁₋₂₀杂烷基,

[0058] 其中取代基选自一个或多个直链、支化或环状C₁₋₂₀烷基、直链、支化或环状C₁₋₂₀烷氧基、C₆₋₂₀芳基、C₆₋₂₀芳氧基、直链、支化或环状C₁₋₂₀杂烷基、C₆₋₂₀杂芳基、-Hal、-OH、-CN、-NR₇₀R₇₁、-COOR₇₀、-CONR₇₀R₇₁或-CF₃,以及

[0059] 其中R₇₀和R₇₁独立地选自氢、直链、支化或环状C₁₋₂₀烷基、直链、支化或环状C₁₋₂₀烷氧基、C₆₋₂₀芳基、C₆₋₂₀芳氧基、-OH、-C(O)-(C₁₋₂₀烷基)和-C(O)O-(C₁₋₂₀烷基)。

[0060] 当有待氢化的底物为式(V)的化合物时,可以存在任何合适的阴离子。

[0061] 当R₅₀、R₅₁和/或R₅₂不同时,式(III)、(IV)或(V)的化合物是前手性的,由式(I)的金属络合物催化的氢化是对映选择性的。对映异构体过量优选大于80% ee。在某些实施方案中,对映异构体过量大于85% ee,在某些实施方案中大于90% ee,在某些实施方案中大于93% ee。

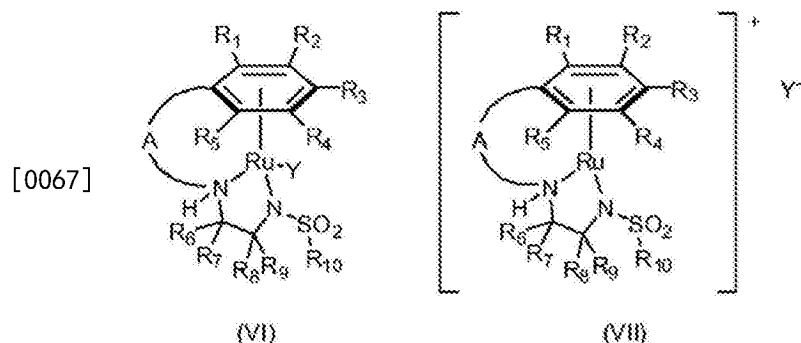
[0062] 本发明的方法可以在没有溶剂存在下或者在溶剂存在下进行。因此在一种实施方案中,所述方法进一步包括溶剂。优选地,该溶剂包括水、醇、芳族溶剂(例如苯或甲苯)、醚(环状或开链的,例如四氢呋喃(THF)或甲基叔丁基醚(MTBE))、酯(例如乙酸乙酯)或它们的组合。当溶剂包括醇时,优选的醇在大气压(即1.0135×10⁵Pa)下的沸点在160℃以下、更优选在120℃以下和甚至更优选在100℃以下。优选实例为甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇或它们的组合。更优选地,该醇为甲醇、异丙醇或它们的组合。特别优选甲醇。

[0063] 式(I)络合物的浓度范围可以宽范围变化。一般地,可以达到约50,000:1-约25:1、优选约2000:1-约50:1、更优选约1000:1-约100:1的底物/络合物比例。

[0064] 所述氢化方法可以在约1巴-约100巴的典型压力下进行。有利地,可以采用约20巴-约85巴和特别是约15巴-约35巴。

[0065] 所述氢化方法可以在约0℃-约120℃的温度下进行。适宜地,该方法可以在约20℃-约80℃和最适宜地约30℃-约60℃下进行。

[0066] 本发明的方法可以进一步包括银盐。不希望受理论束缚的情况下,认为银盐从式(I)的络合物中脱除卤素(Hal)以形成式(VI)和/或式(VII)的钌络合物。进一步认为合适的银盐为比形成的AgHal更可溶的那些。



[0068] Y为来自该银盐的阴离子。优选地,阴离子Y的共轭酸在水中的pKa在约4以下,更优选在约2以下和最优选在约0以下。

[0069] 合适的银盐包括全氟化链烷磺酸银(例如三氟甲磺酸银)或(全氟化链烷磺酸)酰胺银。作为选择,可以使用六氟磷酸银、四氟硼酸银或高氯酸银。银盐可以在任何合适的mol%下存在,例如,所用钌络合物量的约0.2-500mol%。

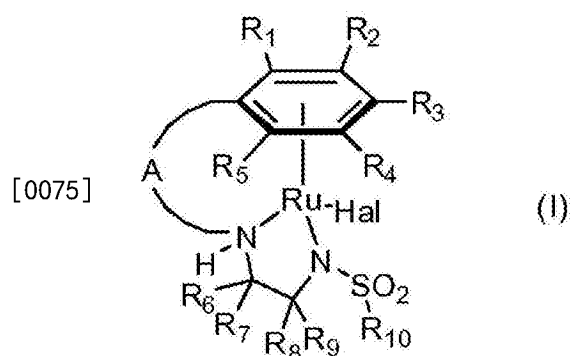
[0070] 在另一实施方案中,本发明的方法可以进一步包括氟化磺酸、优选三氟甲磺酸。该氟化磺酸可以在任何合适的mol%下使用,例如2mol%。

[0071] 因此阴离子Y的实例可以包括但不限于三氟甲磺酸根、四氟硼酸根、六氟磷酸根和高氯酸根。

[0072] 在对反应混合物施加氢气之前,可以在任何合适的顺序下混合钌催化剂和底物以及如果存在的溶剂和/或添加剂。

[0073] 所述氢化方法可以进行任何合适的时间段,该时间段将取决于进行氢化时的反应条件,例如底物浓度、催化剂浓度、压力、温度等等。一旦已经确定氢化过程完成,就可以用常规技术分离和纯化产物。

[0074] 在一种实施方案中,所述氢化催化剂为式(I)的金属络合物:



[0076] 其中R₁、R₂、R₃、R₄和R₅各自独立地选自氢、直链、支化或环状C₁₋₂₀烷基、直链、支化或环状C₁₋₂₀烷氧基、C₆₋₂₀芳基、C₆₋₂₀芳氧基、-OH、-CN、-NR₂₀R₂₁、-COOH、COOR₂₀、-CONH₂、-CONR₂₀R₂₁和-CF₃。在另一实施方案中,R₁、R₂、R₃、R₄和R₅各自独立地选自氢、直链或支链C₁₋₁₀烷基、直链或支链C₁₋₁₀烷氧基、C₆₋₁₀芳基、C₆₋₁₀芳氧基和-OH。优选地,R₁、R₂、R₃、R₄和R₅各自独立地选自氢、直链C₁₋₁₀烷基和支链C₁₋₁₀烷基。更优选地,R₁、R₂、R₃、R₄和R₅各自独立地选自氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。特别优选R₁、R₂、R₃、R₄和R₅各自是氢。

[0077] 在另一实施方案中, R_6 、 R_7 、 R_8 和 R_9 各自独立地选自氢、任选取代的直链或支链 C_{1-10} 烷基、任选取代的直链或支链 C_{1-10} 烷氧基、任选取代的 C_{6-10} 芳基和任选取代的 C_{6-10} 芳氧基, 其中取代基选自直链或支链 C_{1-10} 烷基、直链或支链 C_{1-10} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳氧基和-OH。基团 R_6 、 R_7 、 R_8 和 R_9 优选各自独立地选自氢和任选取代的 C_{6-10} 芳基。优选地, R_6 、 R_7 、 R_8 和 R_9 各自独立地选自氢或苯基。优选地, R_6 和 R_7 之一为苯基而另一个为氢。优选地, R_8 和 R_9 之一为苯基而另一个为氢。

[0078] 在一种实施方案中, R_6 、 R_7 、 R_8 和 R_9 各自是氢。

[0079] 在另一实施方案中, R_6 和 R_7 连同它们所连接的碳原子一起和/或 R_8 和 R_9 连同它们所连接的碳原子一起形成任选取代的 C_{5-10} 环烷基或任选取代的 C_{5-10} 环烷氧基, 其中取代基选自直链或支链 C_{1-10} 、直链或支链 C_{1-10} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳氧基和-OH。

[0080] 在另一实施方案中, R_6 和 R_7 之一与 R_8 和 R_9 之一一起形成任选取代的 C_{5-10} 环烷基或任选取代的 C_{5-10} 环烷氧基, 其中取代基选自直链或支链 C_{1-10} 烷基、直链或支链 C_{1-10} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳氧基和-OH。

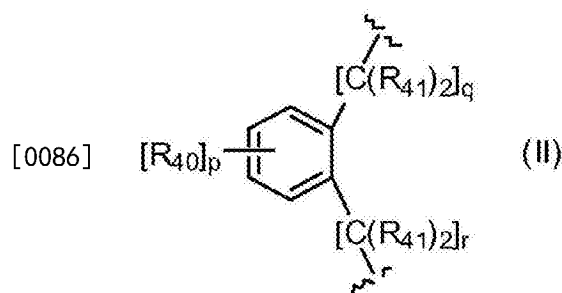
[0081] 在另一实施方案中, R_{10} 为任选取代的直链、支化或环状 C_{1-10} 烷基、任选取代的 C_{6-10} 芳基, 其中取代基选自一个或多个直链、支化或环状 C_{1-10} 烷基、直链、支化或环状 C_{1-10} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳氧基、-Hal、-OH、-CN、-NR₂₀R₂₁、-COOR₂₀、-CONR₂₀R₂₁和-CF₃。在另一实施方案中, 取代基选自一个或多个直链、支化或环状 C_{1-10} 烷基、直链、支化或环状 C_{1-10} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳氧基、-Hal或-CF₃。在另一实施方案中, R_{10} 为任选地被一个或多个直链或支链 C_{1-10} 烷基取代的直链或支链 C_{1-10} 烷基或 C_{6-10} 芳基。 R_{10} 的实例包括但不限于对甲苯基、甲基、对甲氧基苯基、对氯苯基、三氟甲基、3,5-二甲基苯基、2,4,6-三甲基苯基、2,4,6-三异丙基苯基、4-叔丁基苯基、五甲基苯基和2-萘基。优选地, R_{10} 为甲基或甲苯基。

[0082] 在另一实施方案中, R_{10} 为-NR₁₁R₁₂, 其中 R_{11} 和 R_{12} 独立地选自任选地被一个或多个直链或支链 C_{1-10} 烷基取代的直链或支链 C_{1-10} 烷基和 C_{6-10} 芳基。

[0083] 在另一实施方案中, R_{11} 和 R_{12} 连同它们所连接的氮原子一起形成任选取代的 C_{5-10} 环烷基-氨基, 其中取代基选自直链或支链 C_{1-10} 烷基、直链或支链 C_{1-10} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳氧基和-OH。

[0084] 在一种实施方案中, A为任选取代的直链或支链 C_{2-5} 烷基, 优选任选取代的直链或支链 C_{3-5} 烷基, 其中取代基选自直链或支链 C_{1-10} 烷基、直链或支链 C_{1-10} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基和 C_{6-10} 芳氧基。优选地, A为-(CH₂)₂-、-(CH₂)₃-、-(CH₂)₄-或-(CH₂)₅-。特别优选-(CH₂)₃-或-(CH₂)₄-。

[0085] 作为选择, A可以是式(II)的基团, 即, -[C(R₄₁)₂]_q-和-[C(R₄₁)₂]_r-基团彼此在邻位。



[0087] 其中p为选自1、2、3或4的整数；

[0088] 每个R₄₀独立地选自直链、支化或环状C₁₋₂₀烷基、直链、支化或环状C₁₋₂₀烷氧基、C₆₋₂₀芳基、C₆₋₂₀芳氧基、-OH、-CN或-CF₃；

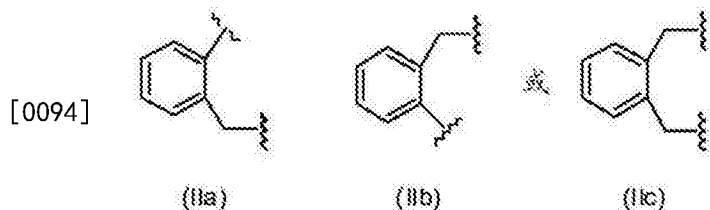
[0089] q和r独立地是选自0、1、2或3的整数，其中q+r=1、2或3；以及

[0090] 每个R₄₁独立地选自氢、直链、支化或环状C₁₋₂₀烷基、直链、支化或环状C₁₋₂₀烷氧基、C₆₋₂₀芳基、C₆₋₂₀芳氧基、-OH、-CN或-CF₃。

[0091] 在一种实施方案中，p为0。因此苯基环未被任何R₄₀基团取代。

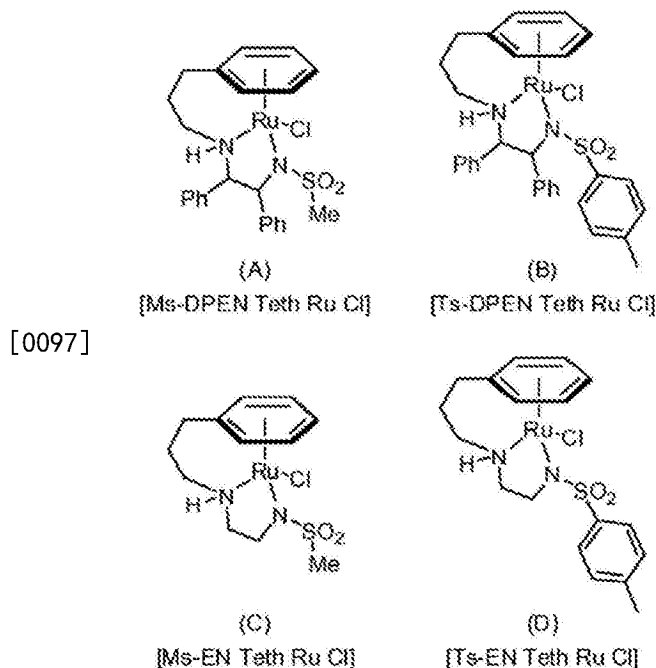
[0092] 在另一实施方案中，每个R₄₁独立地选自氢、直链C₁₋₁₀烷基和支链C₁₋₁₀烷基。更优选地，每个R₄₁各自独立地选自氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。特别优选每个R₄₁为氢。

[0093] A的实例包括但不限于下列的：

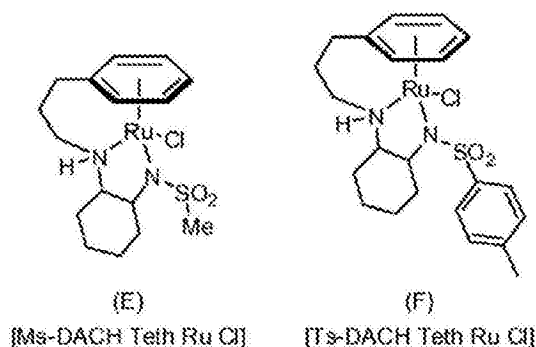


[0095] 在一种实施方案中，Ha1为氯、溴或碘，优选氯。

[0096] 以下显示优选的式(I)金属络合物：

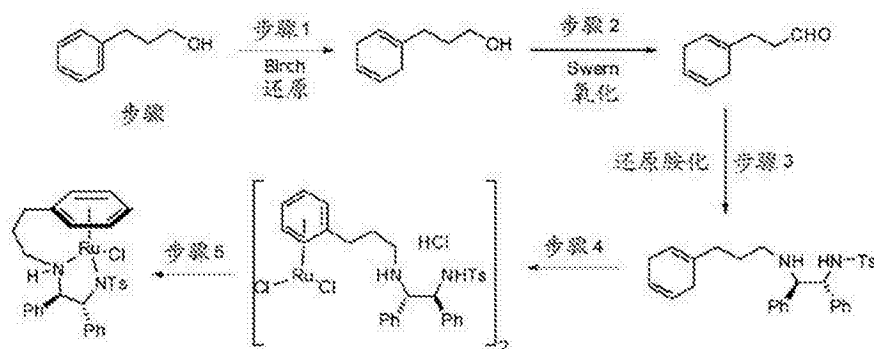


[0098]



[0099] 可以按照Wills等, J. Am. Chem. Soc., 2005, 127(20) 7318 制备络合物(B)。该Wills方法包括五步:

[0100]

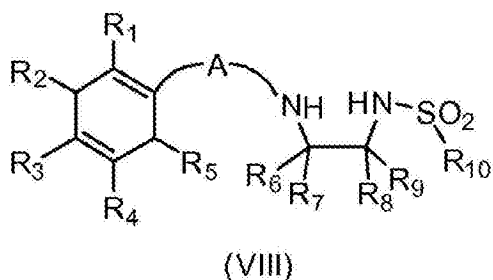


[0101] 步骤1为3-苯基-丙醇Birch还原成3-环己-1,4-二烯基-丙-1-醇。步骤2涉及3-环己-1,4-二烯基-丙-1-醇的Swern氧化以产生3-环己-1,4-二烯基-丙醛。由于发生氧化态变化,该阶段是不利的,而且,为了随后的还原,使用不适合较大规模反应的试剂氢化铝锂。步骤3为还原胺化反应以形成期望的(R,R)-TsDPEN。然而,在该还原胺化过程中还形成副产物,这使随后的(R,R)-TsDPEN的纯化变复杂。步骤4和5分别涉及钌二聚体和单体的合成。

[0102] 本申请的发明人已经克服了上述缺点以提供改进的式(I)络合物的制备方法。

[0103] 因此本发明提供式(VIII)化合物的制备方法:

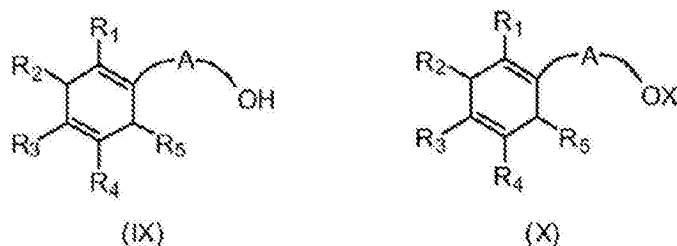
[0104]



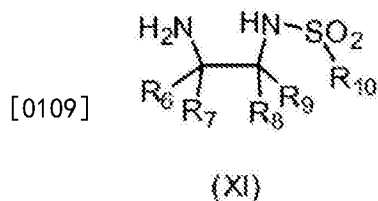
[0105] 其包括如下步骤:

[0106] (a) 将式(IX)化合物转化成式(X)化合物:

[0107]



[0108] (b) 使式(X)化合物与式(XI)化合物在溶剂中反应以形成式(VIII)化合物:



[0110] 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 和A如上定义,以及X为亲电子基团。

[0111] 本发明的方法提供不涉及氧化态变化的式(VIII)化合物的制备方法。此外,不需要还原胺化步骤,同样地,避免使用氢化铝锂。这意味着本发明的方法适合于大规模制造过程。

[0112] 步骤(a)优选包括使式(IX)化合物与碱和式(XII)化合物反应:

[0113] $X-LG$ (XII)

[0114] 其中LG为离去基团。

[0115] 所述碱优选为胺,例如二甲基吡啶或三乙胺。理想地,反应在惰性气氛(例如氮气或氩气)中进行。适宜地,可以使用溶剂,例如任何合适的疏质子的极性溶剂(例如二氯甲烷)。溶剂可以是无水的,尽管这不是必要的。

[0116] 可以在任何合适的顺序下加入式(IX)化合物、碱、溶剂和式(XII)化合物。然而,在本发明的优选方法中,将式(IX)化合物和碱连同溶剂一起放在反应容器中,然后加入式(XII)化合物。

[0117] 式(XII)化合物也可以作为溶剂中的溶液存在。在这种情况下,该溶剂可以是任何合适的极性的疏质子溶剂(例如二氯甲烷)。该溶剂可以与用来制备式(XII)化合物和碱的反应混合物的溶剂相同或不同,尽管在本发明的一种优选实施方案中,溶剂是相同的。

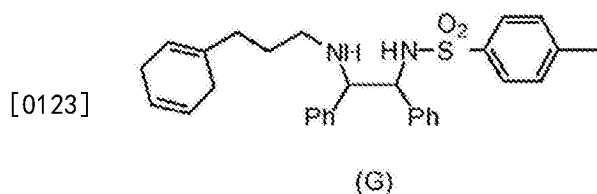
[0118] 式(XII)化合物优选地选自三氟甲磺酸酐、三氟甲磺酸、甲磺酰氯和对甲苯磺酰氯。X因此可以是 $-SO_2CF_3$ (对于三氟甲磺酸酐和三氟甲磺酸来说)、 $-SO_2Me$ (对于甲磺酰氯来说)或 $-SO_2-C_6H_4-p-CH_3$ (对于对甲苯磺酰氯来说)。在这些情况下,LG可以是 $-O-SO_2CF_3$ (对于三氟甲磺酸酐来说)、 $-OH$ (对于三氟甲磺酸来说)、或 $-Cl$ (对于甲磺酰氯或对甲苯磺酰氯来说)。

[0119] 在向反应混合物中加入式(XII)化合物时,优选反应的温度范围保持在约 $-10^{\circ}C$ 至约 $35^{\circ}C$ 之间的一个或多个温度下。在一种优选实施方案中,反应温度保持在低于约 $5^{\circ}C$ 的温度。为了保持反应混合物的温度在这些范围内,可以用一段时间缓慢地加入连同溶剂(使用的话)一起的式(XII)化合物。

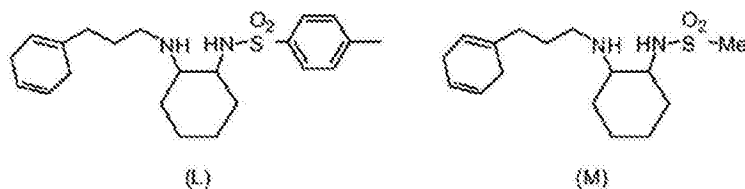
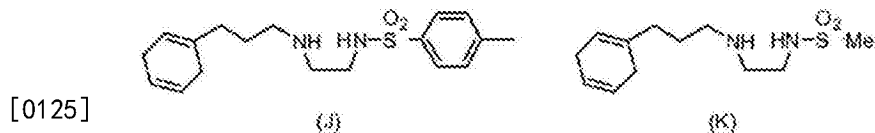
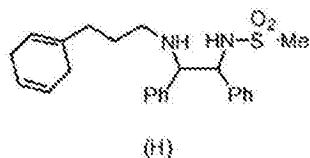
[0120] 该反应可以持续约30分钟至约72小时、优选30分钟至约24小时的时间。在此期间,反应温度可以在约 $-10^{\circ}C$ 至约 $25^{\circ}C$ 之间变化一次或多次。期望的话,反应完成时,可以通过任何合适的方法从反应混合物中分离式(X)化合物。作为选择,可以在本发明方法的步骤(b)中在没有分离的情况下直接使用包含式(X)化合物的反应混合物。

[0121] 在步骤(b)中,使式(X)化合物与式(XI)化合物在溶剂中反应以形成式(VIII)化合物。

[0122] 在一种实施方案中,式(VIII)化合物为式(G)化合物:



[0124] 在另一实施方案中,式(VIII)化合物选自以下:



[0126] 式(G)、(H)、(L)和(M)的化合物可以作为对映异构体或非对映异构体存在。设想的是对映异构体和非对映异构体落入本发明范围内。

[0127] 理想地,该反应在惰性气氛(例如氮气或氩气)中进行。理想地,使用合适的溶剂,例如疏质子的极性溶剂(例如二氯甲烷或1,2-二甲氧基乙烷)。溶剂可以是无水的,尽管这不是必要的。反应优选在约-10℃至约65℃之间的一个或多个温度下进行。

[0128] 步骤(b)优选进一步包括碱。更优选地,该碱为胺,例如三乙胺。

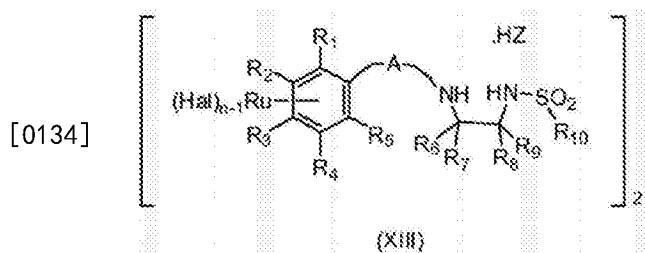
[0129] 可以在任何合适的顺序下加入式(X)化合物、式(XI)化合物、碱(使用的话)和溶剂。在一种实施方案中,将式(XI)化合物连同溶剂和碱(使用的话)一起放在反应容器中,必要的话经过加热,以及单独地或者作为溶剂中的溶液加入式(X)化合物。作为选择,式(X)化合物和溶剂可以存在于反应容器中,必要的话经过冷却或加热,然后可以加入式(XI)化合物、碱(使用的话)和溶剂。

[0130] 该反应可以持续约30分钟至约24小时的时间。在此期间,反应温度可以在约-10℃至约100℃之间、优选在约0℃至约85℃之间变化一次或多次。反应完成时,可以通过任何合适的方法从反应混合物中分离式(VIII)化合物以及必要的话进行纯化。

[0131] 优选地,本发明的方法进一步包括如下步骤:

[0132] c)用酸HZ处理式(VIII)化合物,其中Z为阴离子;和

[0133] d)使式(VIII)化合物的酸加成盐与 $\text{Ru}(\text{Hal})_n$ 络合物反应,其中Hal为卤素以及n为等于或小于Ru配位数的数值,从而形成式(XIII)的络合物:



[0135] 步骤c)优选在溶剂存在下进行。该溶剂可以是任何合适的溶剂,例如极性的质子溶剂(例如水、甲醇、乙醇、正丙醇或异丙醇)、极性的疏质子溶剂(例如二氯甲烷或二氯乙烷)或芳烃(例如甲苯)。优选地,该溶剂选自水、乙醇、异丙醇、二氯乙烷和甲苯中的至少一种。

[0136] 优选地,酸HZ选自盐酸、氢溴酸和氢碘酸。更优选地,该酸为盐酸。因此Z可以是氯、溴或碘阴离子,优选氯离子。在一种优选实施方案中,酸HZ为浓的含水酸。

[0137] 卤素Hal优选地选自氯、溴和碘。在一种优选实施方案中, $\text{Ru}(\text{Hal})_n$ 为 RuCl_3 ,例如 $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 或 RuCl_3 的水溶液,包括 RuCl_3 的配位络合物如 $[\text{RuCl}_3 \cdot (\text{H}_2\text{O})_3]$ 、 $[\text{RuCl}_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_4]$ 和 $[\text{RuCl}_4]^-$ 等。因此n为3。采用 RuCl_3 的水溶液时有商业优势,因为它比分离后的络合物 RuCl_3 便宜得多。

[0138] 在一种实施方案中,式(VIII)化合物的酸加成盐在与 $\text{Ru}(\text{Hal})_n$ 络合物反应之前经过分离。

[0139] 在另一实施方案中,式(VIII)化合物的酸加成盐在与 $\text{Ru}(\text{Hal})_n$ 络合物反应之前原位制备。在这种情况下,期望的是将式(VIII)化合物的酸加成盐的溶液加热至约50℃至约80℃和更优选约50℃至约75℃范围内的一个或多个温度下,之后加入 $\text{Ru}(\text{Hal})_n$ 络合物。

[0140] 该 $\text{Ru}(\text{Hal})_n$ 络合物可以作为溶剂中的溶液或悬浮液加入。该溶剂可以是任何合适的溶剂,例如极性的质子溶剂(例如水、甲醇、乙醇、正丙醇或异丙醇)、极性的疏质子溶剂(例如二氯甲烷或二氯乙烷)或芳烃(例如甲苯)。优选地,该溶剂选自水、乙醇、异丙醇、二氯乙烷和甲苯中的至少一种。该溶剂或溶剂混合物可以与步骤c)中使用的溶剂相同或不同。

[0141] 该反应优选在约50℃至约100℃和更优选约50℃至约85℃范围内的温度下进行。优选将反应温度保持在 RuL_n 和式(XIII)络合物的分解温度以下。同样地,当已知 RuL_n 或式(XIII)络合物在上面给出的温度范围内分解时,应当将反应温度保持在分解温度以下。

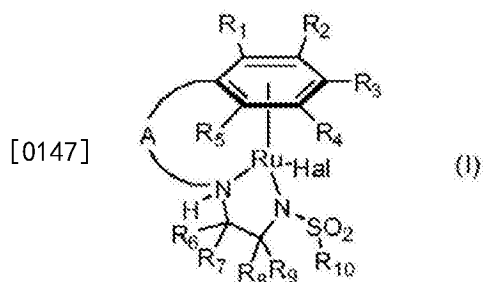
[0142] 优选地,式(VIII)化合物以化学计量过量存在于反应混合物中。优选地计算反应混合物中式(VIII)化合物的量以提供超过化学计量反应所需量至少5%的摩尔过量、更优选至少9%的过量。

[0143] 可以在任何合适的顺序下加入反应物,但是在本发明的优选方法中,将稀释的 $\text{Ru}(\text{Hal})_n$ 络合物水溶液加入到式(VIII)化合物的酸加成盐的溶液中。期望的是缓慢地将稀释的 $\text{Ru}(\text{Hal})_n$ 络合物水溶液加入到式(VIII)化合物的酸加成盐的溶液中以便避免不可控制的放热。

[0144] 该反应可以进行约30分钟至约24小时的时间。完成时,可以从反应混合物中分离式(XIII)络合物。在这种情况下,通过取决于产物的物理形态的任何合适的方法分离该络合物。通常不需要式(XIII)络合物的纯化,尽管必要的话可以用常规工序纯化该络合物。

[0145] 作为选择,可能期望原位制备式(XIII)络合物。

[0146] 优选地,本发明进一步包括用碱处理式(XIII)络合物以形成式(I)络合物的步骤:



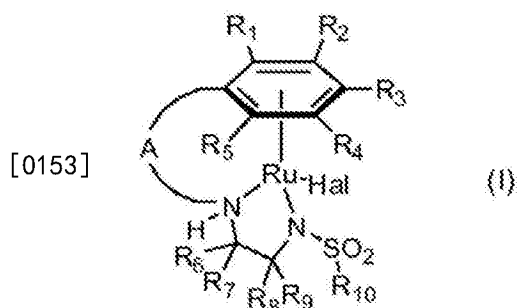
[0148] 式(XIII)络合物优选存在于溶剂中。该溶剂可以是任何合适的溶剂,例如极性的质子溶剂(例如甲醇、乙醇、正丙醇或异丙醇)、极性的疏质子溶剂(例如二氯甲烷或二氯乙烷)或芳烃(例如甲苯)。优选地,该溶剂选自乙醇、异丙醇、二氯甲烷、二氯乙烷和甲苯中的至少一种。该溶剂或溶剂混合物可以与步骤c)和/或步骤d)中使用的溶剂相同或不同。

[0149] 所述碱优选是胺,例如三乙胺或N,N-二异丙基胺。在一种优选实施方案中,该碱为N,N-二异丙基胺。

[0150] 该反应可以持续约20分钟至约24小时的时间。在此期间,反应温度可以在约-10℃至约100℃之间、优选在约0℃至约85℃之间变化一次或多次。优选将反应温度保持在式(I)络合物的分解温度以下。同样地,当已知式(I)络合物在上面给出的温度范围内分解时,应当将反应温度保持在分解温度以下。

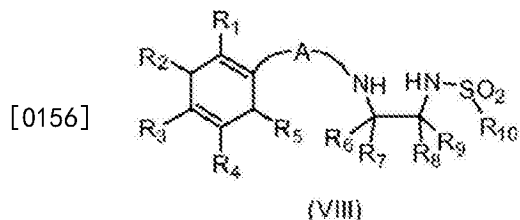
[0151] 反应完成时,可以通过取决于产物的物理形态的任何合适的方法从反应混合物中分离式(VIII)化合物。特别地,可以经由过滤、滗析或离心回收固体络合物。如果纯化是必要的,可以通过常规方法以高纯度获得该络合物。

[0152] 在另一方面,本发明提供制备式(I)络合物的一锅法方法:

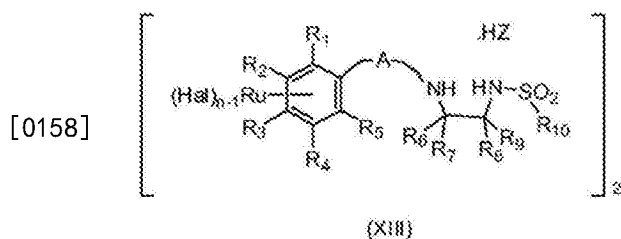


[0154] 其包括如下步骤:

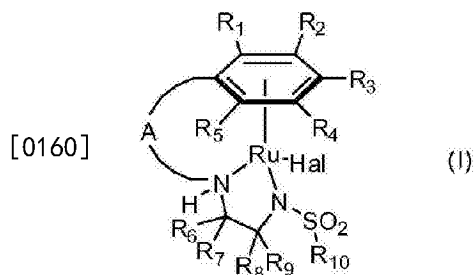
[0155] i)用酸HZ处理式(VIII)化合物,其中Z为阴离子



[0157] ii)使式(VIII)化合物的酸加成盐与 $\text{Ru}(\text{Hal})_n$ 络合物反应,其中Hal为卤素以及n为等于或小于Ru配位数的数值,从而形成式(XIII)的络合物:

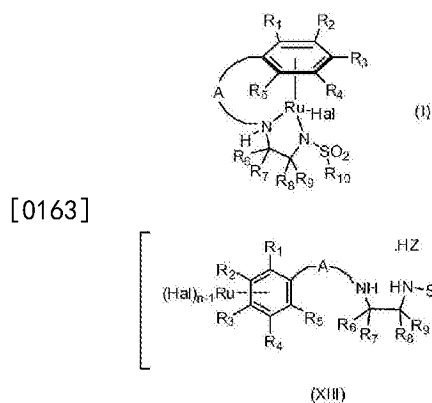


[0159] iii)用碱处理式(XIII)的络合物以形成式(I)的络合物:

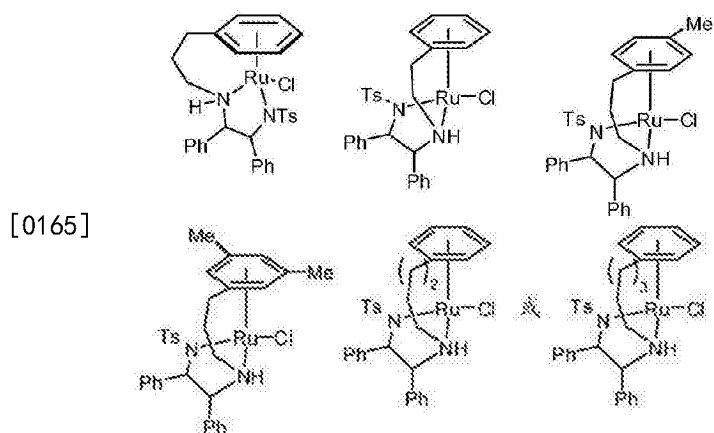


[0161] 其中R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀和A如上定义,以及其中原位制备式(VIII)化合物的酸加成盐和式(XIII)络合物。

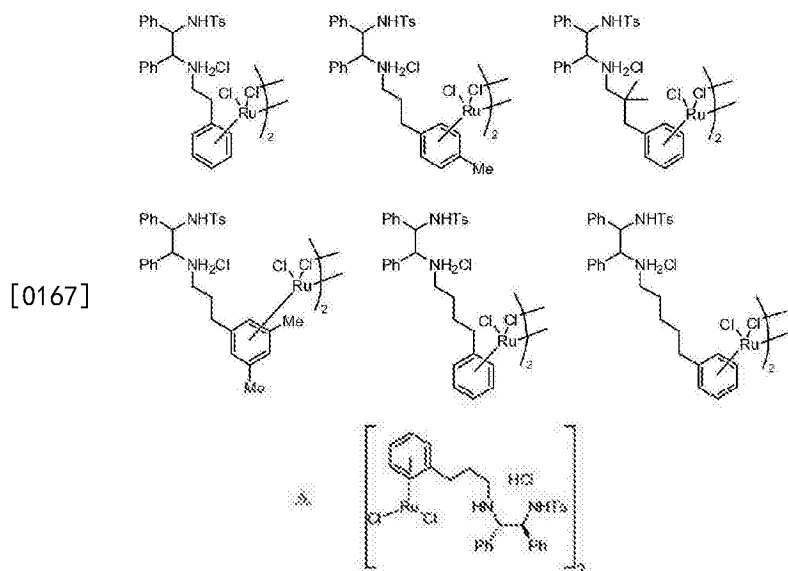
[0162] 在另一方面,本发明提供式(I)或式(XIII)的络合物:



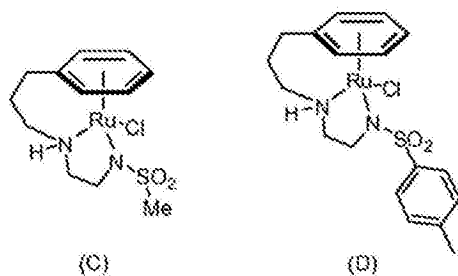
[0164] 其中R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、A、Hal和Z如上定义,只要式(I)络合物不是:



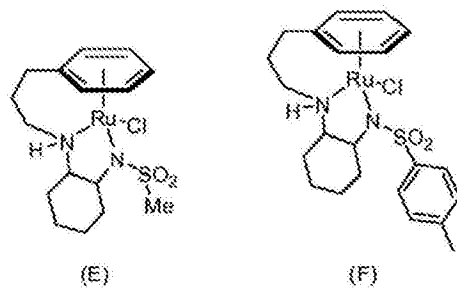
[0166] 以及式(XIII)络合物不是:



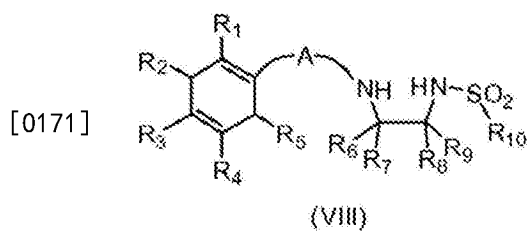
[0168] 优选地,式(I)络合物选自:



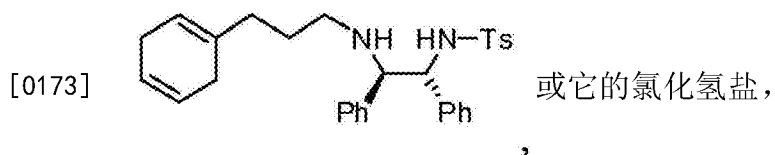
[0169]



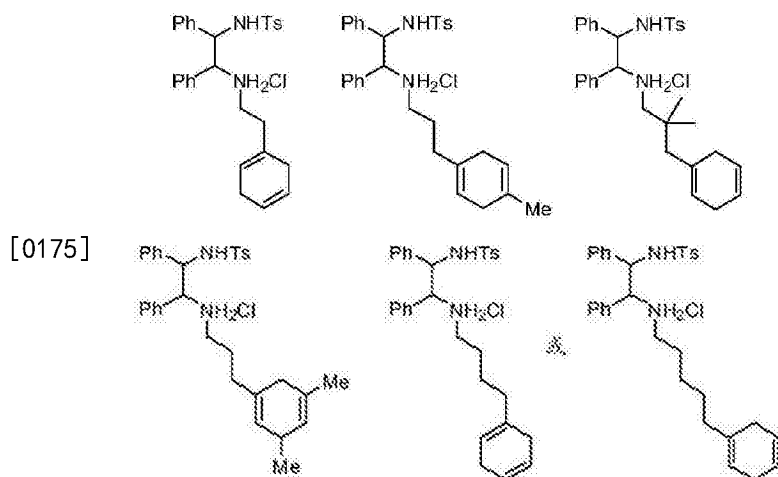
[0170] 在另一方面,本发明提供式(VIII)化合物,或者它的酸加成盐,



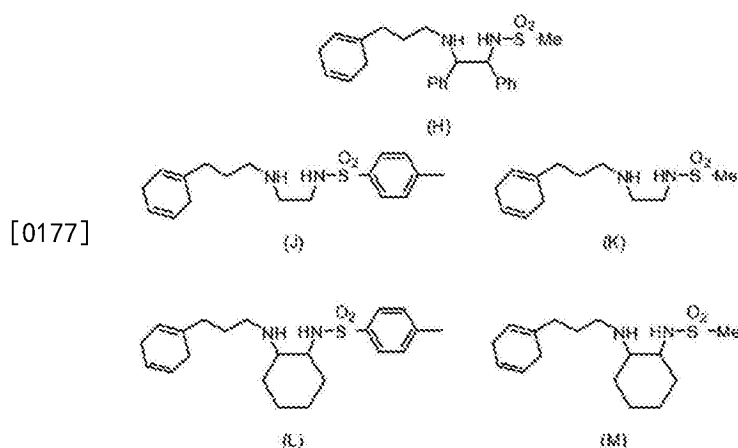
[0172] 其中R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀和A如上定义,只要该式(VIII)化合物不是:



[0174] 或者



[0176] 优选地,式(VIII)化合物或其酸加成盐选自:



[0178] 参照下列非限制性实施例进一步举例说明本发明。

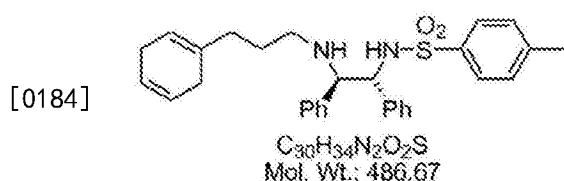
[0179] 实施例1

[0180] 3-苯基-丙醇的Birch还原

[0181] 在四颈(温度计、与氨压缩气瓶相连的冷凝管、带有硅油鼓泡器的氩气入口、用塞子封闭的入口)圆底烧瓶中冷凝氨。用干冰冷却冷凝管,烧瓶在干冰-EtOH浴中进行冷却。当已经收集50-100mL氨(在整个反应过程中维持缓慢的氩气流)时,加入在EtOH(20mL)中的3-苯基-丙醇(5.0g, MW136.2, 36.7mmol)。加入几份锂丝(~1.0g)以便将反应保持在墨绿色。在-78℃下2小时之后,使反应升温至室温并使氨蒸发。然后用饱和氯化铵溶液(200mL)将反应猝灭并且用二氯甲烷(2×200mL)萃取。用200mL的HCl2N洗涤合并的二氯甲烷部分,然后用Na₂SO₄干燥。在旋转蒸发仪中除去溶剂以得到澄清的无色油状物(4.77g, 95%收率)。由¹H NMR测定纯度。

[0182] 实施例2

[0183] 系链(R,R)-TsDPEN的合成

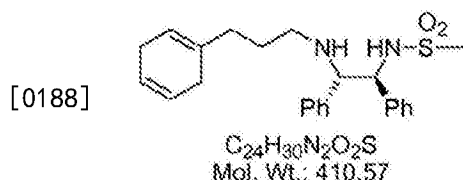


[0185] 在N₂下将3-(1,4-环己二烯-1-基)-1-丙醇(MW:138.21; 22.1g, 0.16mol, 1.6eq)和

2,6-二甲基吡啶(MW:107.16,d:0.92g/ml;24.5ml,0.21mol,2.10eq)在无水CH₂Cl₂(500ml)中的溶液冷却到0℃。缓慢加入三氟甲磺酸酐(MW:281.14,d:1.677;29.1ml,0.17mol,1.7eq)在无水CH₂Cl₂(100ml)中的溶液,保持内部温度在5℃以下。将所得的琥珀色溶液在0℃搅拌30min,在室温搅拌60min,并且冷却回到0℃。缓慢加入(R,R)-TsDPEN(MW:366.48;36.6g,0.10mol)和三乙胺(MW:101.19,d:0.726;33.5ml,0.24mol,2.4eq)在无水CH₂Cl₂(100ml)中的溶液,保持内部温度在5℃以下。添加结束时,在0℃继续搅拌30min然后在室温下搅拌过夜(17.5h)。反应混合物用CH₂Cl₂(500ml)稀释,用饱和NaHCO₃水溶液(2×500ml,1×250ml)、水(2×300ml)、盐水(250ml)洗涤,用MgSO₄干燥,并在减压下浓缩以得到非常粘稠的琥珀色油状物。加入乙醇(250ml),搅拌混合物直至形成固体。加入额外的乙醇(450ml),将混合物加热至70℃直至得到澄清溶液,使该溶液冷却至室温过夜。将稠密的悬浮液(溶剂不可见,大量产物)过滤,用乙醇、己烷洗涤灰白色沉淀物,在高真空中干燥。收率:34.10g(70%),NMR纯度>98%(¹H NMR)。

[0186] 实施例3

[0187] 系链(S,S)-MsDPEN的合成



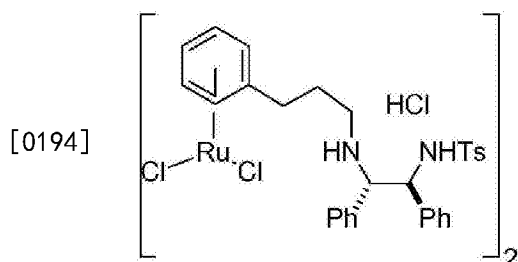
[0189] 在N₂下将3-(1,4-环己二烯-1-基)-1-丙醇(MW:138.21;8.3g,60.0mmol,1.20eq)和2,6-二甲基吡啶(MW:107.16,d:0.92g/ml;8.3ml,70.0mmol,1.40eq)在无水CH₂Cl₂(250ml)中的溶液冷却到0℃。缓慢加入三氟甲磺酸酐(MW:281.14,d:1.677;10.7ml,62.5mmol,1.25eq)在无水CH₂Cl₂(40ml)中的溶液,保持内部温度在5℃以下。将所得的琥珀色溶液在0℃搅拌30min,在室温搅拌90min,并且冷却回到0℃。缓慢加入(S,S)-MsDPEN(MW:290.39;14.52g,50.0mmol)和三乙胺(MW:101.19,d:0.726;11.2ml,80.0mmol,1.6eq)在无水CH₂Cl₂(90ml)中的溶液,保持内部温度在5℃以下。添加结束时,在0℃继续搅拌30min然后在室温下搅拌过夜(20.5h)。反应混合物用CH₂Cl₂(总体积:约500ml)稀释,用饱和NaHCO₃水溶液(2×250ml,1×150ml)、水(2×200ml)、盐水(200ml)洗涤,用MgSO₄干燥,并在减压下浓缩以得到非常粘稠的琥珀色油状物(26.5g)。用EtOAc/己烷2/1作为洗脱剂通过硅胶层(7cm厚,直径9cm)过滤粗产物。由头两次的级分(每次200ml)得到产物,但是仍然含有杂质,其首先进行洗脱(EtOAc中的TLC,R_f(杂质):0.76,R_f(系链MsDPEN):0.66;用254nm的UV或用碱性KMnO₄显象)。在减压下蒸发溶剂得到作为黄色至橙色油状物的粗产物,其缓慢地凝固(20.2g)。

[0190] 将固体溶解在MTBE(500ml)中并将溶液冷却到约0℃。在剧烈搅拌下加入HCl在MeOH中的1.25M溶液(120ml,150mmol)。在0℃下45min之后,将稠密的悬浮液过滤,用MTBE洗涤固体,在高真空中干燥。收率:17.13g(77%),NMR纯度>98%(¹H NMR)。

[0191] 通过处理母液得到第二批产物。将合并的滤液和洗涤液在减压下蒸发到干直至得到固体为止,该固体用乙酸乙酯(40ml)在70℃研磨1小时。在冷却至室温后,过滤混合物并用EtOAc洗涤滤饼。然后在高真空中干燥灰白色固体。收率:1.66g(7%),NMR纯度>98%(¹H NMR)。

[0192] 实施例4

[0193] Ts-DPEN Ru二聚体的合成



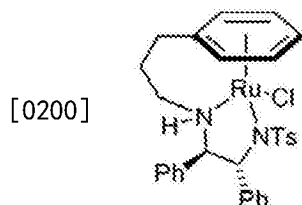
[0195] 程序1.在60℃下向搅拌的(R,R)-系链-二胺(11.68g,24mmol)在EtOH(500mL)内的悬浮液中加入浓HCl(3mL,37%,36mmol)并且搅拌溶液30分钟。然后将溶液加热至75℃并向其中加入用1小时滴加于EtOH(50mL)内的在H₂O中的RuCl₃(检定以Ru计为19.23%,6.46mL,20mmol)。然后在75℃搅拌该溶液过夜。接着将溶液冷却,在剧烈搅拌下加入己烷(600mL)并过滤溶液。得到的固体接着用己烷洗涤,将其收集并在高真空中干燥以得到浅棕色固体(~15g,续用(carried forward))。分离出的产物由¹H NMR(CDCl₃)显示纯度>95%。不再试图进一步纯化,将该物料续用至下一步。

[0196] 程序2.在50℃下向搅拌的(R,R)-二胺(2.9g,6mmol)在DCE(20mL)内的悬浮液中加入HCl(3mL,37%,36mmol)并且搅拌溶液30分钟。然后将所得的悬浮液加热至75℃并向其中加入用1小时滴加于IPA(20mL)内的在H₂O中的RuCl₃(检定以Ru计为19.23%,1.62mL,5mmol)。然后在75℃搅拌该溶液过夜。接着将溶液冷却,在剧烈搅拌下加入己烷(100mL)并过滤溶液。得到的固体接着用己烷洗涤,将其收集并在高真空中干燥以得到浅棕色固体(~6g,续用)。作为粗制固体分离出二聚体并且由¹H NMR(CDCl₃)显示纯度>90%。

[0197] 程序3.在50℃下向搅拌的(R,R)-二胺(2.9g,6mmol)在甲苯(20mL)内的悬浮液中加入HCl(3mL,37%,36mmol)并且搅拌溶液30分钟。然后将所得的悬浮液加热至75℃并向其中加入用1小时滴加于IPA(20mL)内的在H₂O中的RuCl₃(检定以Ru计为19.23%,1.62mL,5mmol)。然后在75℃搅拌该溶液过夜。接着将溶液冷却,在剧烈搅拌下加入己烷(100mL)并过滤溶液。得到的固体接着用己烷洗涤,将其收集并在高真空中干燥以得到浅棕色固体(~6g,续用)。作为粗制固体分离出二聚体并且由¹H NMR(CDCl₃)显示纯度>90%。

[0198] 实施例5

[0199] [Ts-teth-DPEN Ru Cl](单体)的合成



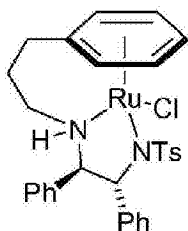
[0201] 程序1.在0℃下向搅拌的(R,R)-二聚体(续用的,~20mmol)在DCM(300mL)内的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(20.9mL,120mmol)并且在室温搅拌溶液1小时。然后在铁铝酸四钙石上过滤溶液,加入IPA(300mL)并通过旋转蒸发除去DCM。接着过滤所得的悬浮液并作为暗橙色固体收集固体。然后在高真空中进一步干燥该固体过夜以得到橙色细粉末(10.6g,83%)。分离出的产物由¹H NMR(CDCl₃)显示纯度>95%。

[0202] 程序2. 在50℃下向搅拌的(R,R)-二聚体(14g, ~20mmol)在IPA(1L)内的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(20.9mL, 120mmol)并且在85℃搅拌溶液2小时。然后冷却该溶液, 蒸发至其原始体积的1/3, 接着过滤以得到暗橙色固体。然后在高真空中进一步干燥该固体过夜以得到橙色细粉末(8.5g, 67%)。分离出的产物由¹H NMR(CDCl₃)显示纯度>95%。

[0203] 实施例6

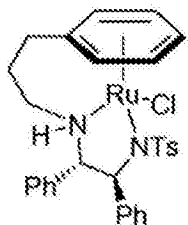
[0204] [Ts-teth-DPEN Ru Cl]的一锅法合成

[0205]

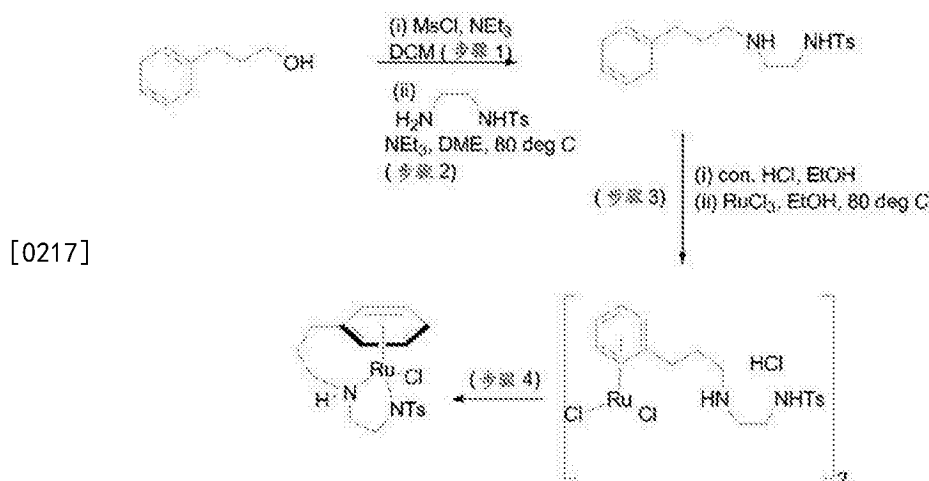


[0206] 程序1. 在50℃下向搅拌的(R,R)-二胺(2.9g, 6mmol)在甲苯(20mL)内的悬浮液中加入HCl(0.75mL, 37%, 9mmol)并且搅拌溶液30分钟。然后将所得的悬浮液加热至75℃并向其中加入用1小时滴加于IPA(10mL)内的在H₂O中的RuCl₃(检定以Ru计为19.23%, 1.62mL, 5mmol)。然后在75℃搅拌该溶液过夜(16h)。接着将溶液冷却至0℃, 加入甲苯(30mL)并在搅拌下滴加N,N-二异丙基乙胺(4.35mL, 25mmol)。然后使溶液加温至室温, 接着加热到80℃达30min。然后冷却该溶液, 用DCM(50mL)稀释, 在中性氧化铝(1g/mmol)上过滤, 并用另外几份DCM(2×20mL)洗涤滤板(pad)。蒸发滤液以除去DCM/甲苯, 加入IPA(50mL)并在室温下搅拌溶液1h。然后将所得的淤浆过滤以得到橙色固体, 该固体在高真空中干燥2小时(2g, 63%)。在这种规模下没有观察到放热, 但是应当注意, 因为这在更大规模下会是可能的。在最初的加热阶段之后, 形成稠密的沉淀物, 这导致无法搅拌溶液。然而, 添加甲苯和Hunigs碱由于单体形成开始进行而导致固体再溶解。分离出的产物由¹H NMR(CDCl₃)显示纯度>95%。

[0207]



[0208] 程序2. 在50℃下向氮气下搅拌的(S,S)-二胺(14.5g, 30mmol)在甲苯(100mL)内的悬浮液中加入HCl(3.75mL, 37%, 45mmol)并且搅拌溶液30分钟。然后将所得的悬浮液加热至75℃并向其中加入用1小时滴加于IPA(50mL)内的在H₂O中的RuCl₃(检定以Ru计为19.23%, 8.1mL, 25mmol)。然后在75℃搅拌该溶液过夜(16h)。接着将溶液冷却至0℃, 加入DCM(100mL)并在搅拌下滴加N,N-二异丙基乙胺(21.75mL, 125mmol)。然后使溶液加温至室温, 接着搅拌2h。然后在中性氧化铝(1g/mmol)上过滤该溶液, 并用另外几份10% IPA/DCM(2×50mL)洗涤滤板。蒸发滤液以除去DCM/甲苯, 加入IPA(200mL)并在室温下搅拌溶液2h。然后将所得的淤浆过滤以得到橙色固体, 该固体用冷的IPA(30mL)洗涤并在高真空中干燥2小时(12.3g, 77%)。在最初的加热阶段之后, 形成稠密的沉淀物, 这导致无法搅拌溶液。然而, 添加DCM和Hunigs碱由于单体形成开始进行而导致固体再溶解。粗制的分离产物由¹H NMR(CDCl₃)显示纯度>95%。可以采取进一步的纯化, 其中用DCM(100mL)和IPA(100mL)溶解, 接着通过旋转蒸发除去DCM。所得的淤浆可以如同前面一样接着进行过滤并干燥固体以得到



[0218] 配体合成(步骤1和2)

[0219] 向搅拌的在25mL DCM内的3-(1,4-环己二烯-1-基)-1-丙醇(MW:138.21;1.21g, 9.18mmol)的溶液中加入2.7mL的NEt₃(19.28mmol)并冷却至0℃。通过保持内部温度在5℃以下用20min加入甲磺酰氯溶液(1.1mL,13.8mmol)。在30min后,使反应混合物升至室温(RT)并搅拌过夜。用饱和NaHCO₃溶液使反应猝灭。用水、盐水处理反应并用Na₂SO₄干燥。将分离的甲磺酰化衍生物(96%收率)续用至下一步骤。在5min的时间段内,向60℃下的搅拌的单甲磺酰化乙二胺(1.98g,9.25mmol)在20mL的1,2-二甲氧基乙烷和NEt₃(2.7mL,19.43mmol)中的溶液中缓慢加入甲磺酰化衍生物在10mL DME中的溶液。随后将溶液加热至80℃并搅拌过夜。用饱和NaHCO₃溶液猝灭反应。用水、盐水处理反应并在Na₂SO₄上干燥。通过用EtOAc作为洗脱剂的柱层析法分离期望的配体(在EtOAc中的R_f值为0.1;用254nm的UV或用碱性KMnO₄显象)。配体的分离收率为1.0g(基于起始的醇为33%)。¹H NMR:(300MHz, CDCl₃)7.77-7.73(2H,m,ArH),7.32-7.27(2H,m,ArH),5.71(2H,br s,CH=CH),5.34(2H,br s,=CH),3.04-3.00(2H,m,CH₂NH),2.82-2.73(2H,m,CH₂NH),2.72-2.68(2H,m,-CH₂-C=或=CH-CH₂-CH=),2.56-2.51(4H,m,-CH₂-C=或=CH-CH₂-CH=),2.42(3H,s,CH₃),1.95-1.90(2H,m,-NH-CH₂-),1.53-1.48(2H,m,-CH₂-CH₂-CH₂)。

[0220] 二聚体的合成(步骤3)

[0221] 在0℃下向搅拌的EtOH(15mL)内的系链乙二胺配体(MW:334.17,0.270g,0.808mmol)中加入浓HCl(0.12mL,35%,1.212mmol)。在60℃加热溶液30分钟。在此之后将溶液加热到75℃并且用20min滴加RuCl₃(0.110g,0.533mmol)在EtOH(15mL)和水(0.5mL)中的溶液。然后在75℃搅拌该溶液过夜。接着冷却该溶液,在剧烈搅拌下加入己烷(60mL)并过滤。所得固体接着用己烷洗涤,将其收集并在高真空中干燥以得到暗褐色固体(0.006g)。将滤液浓缩以得到橙色粉末(0.040g)。将这些固体都合并用于下一步反应。分离出的产物由¹H NMR显示纯度>95%。¹H NMR:(300MHz,DMSO-d₆)8.50(2H,br s,NH₂),7.82(2H,br s,NH),7.71-7.68(2H,m,ArH),7.44-7.42(2H,m,ArH),6.02(2H,br s,Ru-ArH),5.79(3H,br s,Ru-ArH),2.98(5或6H,br s,CH₂),2.30(3H,s,CH₃),1.92(2H,br s,-CH₂-)。

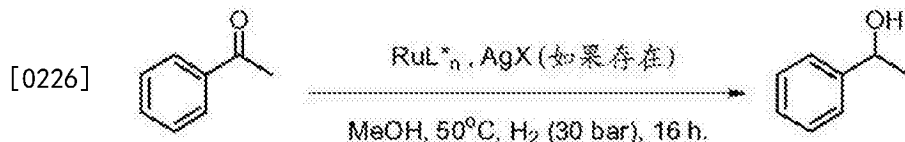
[0222] 单体的合成(步骤4)

[0223] 在0℃下向搅拌的二聚体(MW:1081.80,0.238g,0.220mmol)在DCM(50mL)内的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(3.0mL,1.696mmol)并在室温搅拌该溶液2小时。然后在铁铝酸四钙石上过滤该溶液并通过旋转蒸发除去DCM。向所得的糊料中加入EtOH并在冷冻器中储存3

小时,过滤该冷溶液并收集橙色沉淀物。用另外几份冷的EtOH洗涤暗色沉淀物。通过使用EtOAc的柱层析法分离期望的钌络合物(在EtOAc中的 R_f 值为0.2;用254nm的UV和磷钼酸显象)。 ^1H NMR:(300MHz,DMSO- d_6)7.68(1H,br s,NH),7.82-7.59(2H,d,ArH),7.13(2H,d,ArH),5.91(1H,m,Ru-ArH),5.79-5.71(2H,m,Ru-ArH),5.26-5.20(2H,m,Ru-ArH),2.29(3H,s, CH_3)。

[0224] 实施例9

[0225] 用系链Ts/MsDPENRuCl催化剂和任选的添加剂氢化苯乙酮



[0227] 试验过程:将Ru催化剂(1.2mg, 1.9×10^{-6} mol)和银盐(3.8×10^{-6} mol)(存在的话)称重入玻璃反应管中。加入MeOH(3mL),接着加入苯乙酮。将容器放在Biotage Endeavour中并用氮气冲刷,然后通氢气。反应在30巴(450PSI) H_2 中加热到50°C达16小时并由TLC和GC进行分析。

[0228] 氢化试验结果参见表1。

[0229] 实施例10

[0230] 用[(R,R)-Ts-teth-DPEN Ru Cl]和[(S,S)-Ts-teth-DPEN Ru Cl]氢化苯乙酮

[0231] 试验过程:将Ru催化剂(0.005mol)称重入玻璃反应管中。将该管放在Biotage Endeavour中并用氮气冲刷。加入苯乙酮,接着是MeOH。反应用氢气吹扫,加热并加压。将反应加热并用 H_2 加压达16小时并由GC进行分析。

[0232] 用[(R,R)-Ts-teth-DPEN Ru Cl]氢化苯乙酮的结果参见表2。

[0233] 用[(S,S)-Ts-teth-DPEN Ru Cl]氢化苯乙酮的结果参见表3。

[0234] 实施例11

[0235] 氢化苯乙酮:在MeOH中的对比试验

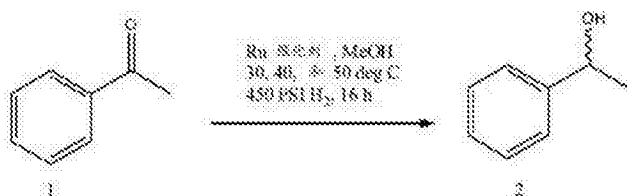
[0236] 试验过程:将Ru催化剂称重入玻璃反应管中。将该管放在Biotage Endeavour中并用氮气冲刷。加入苯乙酮,接着是MeOH(总反应体积:4mL)。反应用氢气吹扫,加热并加压。反应在30巴(435psi) H_2 中加热16小时并由GC进行分析。

[0237] 对比试验的结果参见表4。

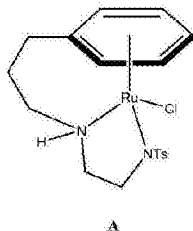
[0238] 如同能够看出那样,当催化剂装载量减少到S/C为1000/1时,非系链催化剂与系链催化剂相比活性更低。

[0239] 实施例12

[0240] 用系链TsEn-Ru催化剂氢化苯乙酮



[0241]



[0242] 用系链TsEn-Ru催化剂氢化苯乙酮的结果参见表5。

[0243] 表1

[0244]

试验	催化剂	底物/催化剂	AgX(mol %)	转化率(%) ^a	Ee(%) ^a
1	Ts-DPEN Teth RuCl	100/1	—	70	94
2	Ts-DPEN Teth RuCl	100/1	AgOTf(2) ^b	84	90
3	Ts-DPEN Teth RuCl	100/1	AgPF ₆ (2)	16	87
4	Ts-DPEN Teth RuCl	100/1	AgBF ₄ (2)	69	92
5	Ts-DPEN Teth RuCl	200/1	AgOTf(1)	80	94
6	Ts-DPEN Teth RuCl	400/1	AgOTf(0.5)	63	92
7	Ts-DPEN Teth RuCl	100/1	TfOH(2)	24	90
8	Ms-DPEN Teth RuCl	100/1	—	38	82
9	Ms-DPEN Teth RuCl	100/1	AgOTf(2)	94	92
10	Ms-DPEN Teth RuCl	100/1	AgPF ₆ (2)	41	92
11	Ms-DPEN Teth RuCl	100/1	AgBF ₄ (2)	25	84

[0245] ^a由GC测定[0246] ^b-OTf为三甲磺酸根

[0247] 表2:用[(R,R)-Ts-teth-DPEN Ru Cl]氢化苯乙酮

[0248]

试验	S/C	溶剂	规模[S]	压力	温度	时间	醇(%) ^a	ee(%) ^a
12	200/1	MeOH	1mmol[0.5M]	30bar	50℃	16h	>99%	95%(R)
13	250/1	MeOH	1mmol[0.4M]	30bar	50℃	16h	>99%	94.5%(R)
14	500/1	MeOH	2mmol[0.5M]	30bar	50℃	16h	67%	92.5%(R)
15	500/1	MeOH	2mmol[0.5M]	30bar	60℃	16h	>99%	94.5%(R)
16	500/1	MeOH	10mmol[1M]	15bar	60℃	24h	97%	91.5%(R)

[0249] ^a由GC测定(ChromPack CP-Chirasil-Dex-CB25m×0.25mm×0.25μm,100℃下10min,然后以10℃/min至200℃,

[0250] 10psi He气流,注射器:200℃;检测器(FID):210℃

[0251] 表3:用[(SS)-Ts-teth-DPEN Ru Cl]氢化苯乙酮

[0252]

试验	S/C	溶剂	规模[S]	压力	温度	时间	醇(%) ^a	ee(%) ^a
17	100/1	MeOH	2mmol[0.5M]	30bar	40℃	16h	100%	94%(S)
18	250/1	MeOH	2mmol[0.5M]	30bar	50℃	16h	100%	94%(S)
19	500/1	MeOH	2mmol[0.5M]	30bar	60℃	16h	100%	93.5%(S)
20	1000/1	MeOH	2mmol[0.5M]	30bar	60℃	16h	100%	93%(S)
21	2000/1	MeOH	4mmol[1M]	30bar	60℃	16h	49%	93%(S)

[0253] ^a由GC测定(ChromPack CP-Chirasil-Dex-CB25m×0.25mm×0.25μm,100℃下10min,然后以10℃/min至200℃,10psi He气流,注射器:200℃;检测器(FID):210℃

[0254] 表4:氢化苯乙酮:在MeOH中的对比试验

[0255]

试验	S/C	催化剂	规模[S]	压力	温度	时间	醇(%) ^a	ee(%) ^a
22	100/1	[(S,S)-Ts-teth-DPEN Ru Cl]	2mmol[0.5M]	30bar	40℃	16h	>99%	94%(S)
22(对比)	100/1	[(S,S)-TsDPEN Ru(p-cym)Cl]	2mmol[0.5M]	30bar	40℃	16h	>99%	92%(S)
23	500/1	[(S,S)-Ts-teth-DPEN Ru Cl]	2mmol[0.5M]	30bar	60℃	16h	>99%	93.5%(S)
23(对比)	500/1	[(S,S)-TsDPEN Ru(p-cym)Cl]	2mmol[0.5M]	30bar	60℃	16h	>99%	93.5%(S)
24	1000/1	[(S,S)-Ts-teth-DPEN Ru Cl]	2mmol[0.5M]	30bar	60℃	16h	>99%	94%(S)
24(对比)	1000/1	[(S,S)-TsDPEN Ru(p-cym)Cl]	2mmol[0.5M]	30bar	60℃	16h	77%	93%(S)

[0256] ^a由GC测定(ChromPack CP-Chirasil-Dex-CB25m×0.25mm×0.25μm,100℃下10min,然后以10℃/min至200℃,10psi He气流,注射器:200℃;检测器(FID):210℃

[0257] 表5:用Ru催化剂A氢化苯乙酮^a

试验	催化剂	S/C(摩尔比)	温度(℃)	与2相比的转化率(%)
[0258] 25	[Ts-teth-EN Ru Cl]	100	30	100
26	[Ts-teth-EN Ru Cl]	250	40	100
27	[Ts-teth-EN Ru Cl]	1000	50	50

[0259] ^a反应条件:Endeavor催化剂筛选系统;催化剂,1(3.0mmol),MeOH(1.0ml/mmol),31巴H₂,16h

[0260] ^b由GC分析(柱:CP-Si15CB,30m,0.25mm,1μm)